

Секция детской гастроэнтерологии  
Российской Гастроэнтерологической Ассоциации

# **Кислотозависимые состояния у детей**

Под редакцией академика РАМН  
В.А. Таболина

Москва  
1999

## **Предназначение**

Книга посвящена широко распространенным в практике детского гастроэнтеролога заболеваниям: рефлюксной болезни, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и хроническим гастритам и дуоденитам. Подробно, на самом современном уровне рассматриваются взгляды на патогенез перечисленных заболеваний, клиническая картина, методы диагностики и подходы к лечению. Книга рассчитана на широкий круг врачей-педиатров, детских гастроэнтерологов и студентов педиатрических факультетов.

## **Список сокращений**

АХ –	ацетилхолин
БА –	бронхиальная астма
ВИП –	вазоактивный интестинальный пептид
ВОПТ –	верхние отделы пищеварительного тракта
ГИП –	гастрин-ингибирующий пептид
ГЭР –	гастроэзофагальный рефлюкс
ГЭРБ –	гастроэзофагальная рефлюксная болезнь
ДАГ –	диацилглицерол
ДЖВП –	дискинезия желчевыводящих путей
ДГР –	дуоденогастральный рефлюкс
ДК –	двенадцатиперстная кишка
ЖКТ –	желудочно-кишечный тракт
ИТФ –	инозитол-1,4,5-трифосфат
НПС –	нижний пищеводный сфинктер
ПГ –	простагландины
ПЦР –	полимеразная цепная реакция
СО –	слизистая оболочка
СС –	соматостатин
ХГД –	хронический гастродуоденит
ЯБ –	язвенная болезнь
ЯДК –	язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
НР –	<i>Helicobacter pylori</i>
PPI –	Proton Pump Inhibitors

## **ОГЛАВЛЕНИЕ:**

<b>ВВЕДЕНИЕ. КИСЛОТОЗАВИСИМЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ. ....</b>	<b>4</b>
<b>ЖЕЛУДОЧНАЯ СЕКРЕЦИЯ И МЕТОДЫ ЕЕ ОЦЕНКИ .....</b>	<b>4</b>
ОБЗОР МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ЖЕЛУДОЧНОЙ СЕКРЕЦИИ .....	11
АППАРАТУРА ДЛЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОЙ pH-МЕТРИИ. ОБЩИЙ ОБЗОР. ....	15
МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОЙ pH-МЕТРИИ У ДЕТЕЙ .....	16
СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ pH-ЗОНДЫ ДЛЯ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА .....	18
<b>МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ СОСТОЯНИЙ .....</b>	<b>22</b>
АНТАЦИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ .....	22
ФОСФАЛЮГЕЛЬ .....	28
M1-ХОЛИНОЛИТИКИ .....	29
БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ .....	32
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ.....	38
СУКРАЛЬФАТ .....	41
ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ И ИХ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ.....	44
ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ КЛИНИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ ПРИ ВЕГЕТАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ У ДЕТЕЙ .....	47
<b>ГАСТРОЭЗОФАГАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ.....</b>	<b>54</b>
<b>ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ.....</b>	<b>67</b>
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ.....	67
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ .....	68
КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ .....	69
РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ.....	71
КЛАССИФИКАЦИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ (по А.В. МАЗУРИНУ) .....	74
СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ПАТОГЕНЕЗА ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ .....	74
<b>ПИЛОРИЧЕСКИЙ ХЕЛИКОБАКТЕР .....</b>	<b>81</b>
ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ H.PYLORI .....	81
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА.....	87
ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ H.PYLORI У ДЕТЕЙ .....	95
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI У ДЕТЕЙ .....	102
ЛЕЧЕНИЕ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ .....	104
ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ, НАХОДЯЩИЕСЯ В СТАДИИ ИССЛЕДОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ГРУППОЙ ПО ИЗУЧЕНИЮ H.PYLORI: .....	112
ДЕ-НОЛ .....	115
ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ .....	117
<b>ХРОНИЧЕСКИЕ ГАСТРИТЫ И ГАСТРОДУОДЕНТЫ .....</b>	<b>120</b>
<b>ДОПОЛНЕНИЕ. НЕЯЗВЕННАЯ ДИСПЕПСИЯ.....</b>	<b>122</b>

## **Введение. Кислотозависимые состояния у детей.**

В последние годы в зарубежной и отечественной гастроэнтерологической литературе появилось понятие "кислотозависимые состояния", к которым относят гастриты, язвенную болезнь и гастроэзофагальную рефлюксную болезнь, т.е. заболевания верхних отделов пищеварительного тракта, в патогенезе которых большое значение имеет повышенная кислотная продукция в желудке. Эти заболевания нередки и в педиатрической практике.

## **Желудочная секреция и методы ее оценки**

### **ЖЕЛУДОЧНЫЙ СЕКРЕТ**

Основными компонентами желудочного секрета являются соляная кислота и ферменты. Кислота вырабатывается париетальными клетками слизистой оболочки желудка, ферменты - главными.

Кислота активирует неактивные пепсиногены до активных пепсинов, поддерживает pH, необходимую для оптимального функционирования ферментов, обеспечивает первоначальную обработку пищевого комка и придает секрету бактерицидные свойства. У человека концентрация ионов водорода в просвете желудка составляет около 145 ммоль/л. В 12-перстной кишке приходящая из желудка кислота быстро нейтрализуется, но в проксимальном ее отделе часто наблюдается pH около 2. Кислотная продукция в париетальной клетке осуществляется т.н. протонными насосами, транспортной белковой структурой в апикальной мембране клетки, обеспечивающей перенос протонов изнутри клетки наружу. Слизистая оболочка желудка человека содержит примерно 1 триллион ( $10^9$ ) париетальных клеток [1], каждая из которых содержит примерно 1 триллион водородных насосов; примерно 30% из них ежедневно регенерирует [2].

Пепсины являются протеазами, и именно протеолитические процессы преобладают в желудке. Содержание других ферментов, в том числе, желудочной липазы крайне незначительно.

Основная масса париетальных и главных клеток сосредоточена в области дна и тела желудка. В антральном отделе преобладают пилорические железы с щелочным секретом, обеспечивающим подготовку первично обработанного пищевого комка к переходу в ДК с щелочной в норме средой.

В ДК закисление среды при переходе в нее желудочного содержимого стимулирует функцию S-клеток, продуцирующих секретин, который способствует секреции бикарбонатов в составе сока поджелудочной железы, поддерживая тем самым постоянство pH в кишечном просвете.

## ПЕПСИНЫ

Пепсины (от греч. "pepsis" - переваривание) - ферменты желудочного сока, гидролизующие белки при pH ниже 5 и необратимо инактивируемые при щелочных значениях pH [3]. Пепсины синтезируются в виде предшественников, стабильных в щелочной среде - пепсиногенов, которые под влиянием HCl желудочного сока превращаются в пепсины. Процесс превращения сопровождается отщеплением ряда основных пептидов от азотного конца пепсиногена. Эта особенность отличает пепсины от других кислых протеаз желудочного сока. По характеру действия пепсины относятся к эндопептидазам.

Известно два иммунологически различающихся пепсиногена человека: пепсиноген I и пепсиноген II, с различной молекулярной структурой. При электрофорезе в геле пепсиноген I разделяется на 5 компонентов различных по своей электрофоретической подвижности, обозначаемых как Пепсиноген 1 - Пепсиноген 5; а пепсиноген II - на два компонента Пг6 и Пг7. Кроме того, слизистая оболочка человека содержит третью иммунохимически отличающую кислую протеазу, которая не является пепсином и располагается в геле при электрофорезе ближе к катоду, чем пепсиноген II. Эту протеазу обозначают как "медленно движущуюся протеазу", на ее долю приходится чуть меньше 5% протеолитической активности экстракта слизистой оболочки желудка.

Пепсиноген I продуцируется главными и слизистыми желудочными клетками фундальных желез желудка, пепсиноген II - этими же клетками, а также железами кардии, пилорическими железами в дистальной части желудка и бруннеровыми железами в проксимальной части двенадцатиперстной кишки. Пепсиноген I и пепсиноген II можно обнаружить в сыворотке крови, но с мочой в норме выделяется только пепсиноген I.

Пепсиногены под воздействием кислоты превращаются в соответствующие ферменты: группу пепсинов 1 и группу пепсинов 2. Число молекулярных вариантов пепсинов 1 и пепсинов 2 не установлено. Не исключено, что один пепсиноген дает больше одного пепсина, и наоборот два различных пепсиногена могут дать один пепсин.

Пепсиноген II составляет всего 30 % от общего содержания пепсиногенов в слизистой оболочке желудка, тем не менее, его вклад в общую протеолитическую активность почти эквивалентен пепсиногену I.

Для каждой группы пепсинов существуют определенные оптимальные pH, при которых отмечается наибольшая протеолитическая активность. Кислая секреция обеспечивает наиболее эффективное действие пепсинов и наиболее полное переваривание.

## **Список литературы**

1. Cox A.J. Stomach size and its relation to chronic peptic ulcer.// AMA Archives of Pathology. 1952.- vol.54.- P.407-422
2. Data on file. AB Astra, 1990
3. Fruton J.S. Pepsin. In: Boyer P.D. (eds.) The Enzymes. Vol.III. Hydro-lisis: Peptide Bonds.- Academic Press.- New-York.- 1971.- P.119-164.

## **РЕГУЛЯЦИЯ ЖЕЛУДОЧНОЙ СЕКРЕЦИИ**

Различают базальную желудочную секрецию, которая имеет место между приемами пищи, и стимулированную - при приеме пищи.

Базальная секреция, вероятнее всего, обусловлена стимуляцией секреторных клеток желудка импульсами блуждающего нерва. О тонусе последнего можно судить по базальной концентрации панкреатического полипептида и так как концентрация панкреатического полипептида в сыворотке крови изменяется синхронно с изменениями уровня базальной секреции [7] можно сделать вывод, что базальная секреция контролируется главным образом тонусом блуждающего нерва.

Принято выделять три фазы желудочной секреции, наблюдаемой в ходе нормального пищеварительного процесса: мозговую (кефалическую), желудочную и кишечную.

Мозговая фаза начинается с выработки желудочного сока под действием условных рефлексов. Ожидание пищи или ее вид сопровождается выделением слюны и желудочного сока. Когда пища попадает в рот, возбуждение вкусовых и обонятельных рецепторов приводит к дополнительному, безусловно-рефлекторному, усилению секреции. Центры секреторных рефлексов лежат в промежуточном мозге, лимбической коре и гипоталамусе. Отсюда возбуждение поступает к желудку по волокнам блуждающего нерва. Ацетилхолин (АХ) действует как непосредственно на париетальные клетки [1, 6], так и опосредованно, стимулируя продукцию гастрина G-клетками. Выброс гастрина в кровь начинает стимулировать гистаминоциты, расположенные вокруг париетальных клеток, к выделению ими гистамина, который в свою очередь связывается с H<sub>2</sub>-рецепторами париетальных и главных клеток. Итогом является секреция HCl и желудочных ферментов.

Своего максимума этот процесс достигает во вторую фазу секреции - желудочную, когда гастрин выделяется в значительно больших количествах под влиянием непереваренных пептидов, находящихся в просвете желудка.

Продуцирующие гастрин G-клетки располагаются в слизистой оболочке пилорического отдела желудка, но их нет ни в области дна, ни в теле. Они являются клетками открытого типа, т.е. имеют рецепторы, открытые в просвет ЖКТ. Со стороны просвета желудка они стимулируют

ются непереваренными пептидными молекулами и высоким рН. Стимуляторами секреции гастрина также являются аминокислоты, соединения кальция, которыми богаты продукты животного происхождения, в значительно меньшей степени стимулируют выделение гастрина жиры и углеводы. Оптимальным рН для гастриновой секреции является величина от 5 до 7, значения ниже 5 ингибируют ее, а при 1,7 она полностью подавляется. Налицо типичный контур саморегуляции по принципу отрицательной обратной связи: закисление желудочного содержимого приводит к торможению секреции гастрина и, как следствие, кислотной продукции.

Гастрин действует на париетальные клетки непосредственно и через стимуляцию Ecl-клеток, продуцирующих гистамин [2, 9].

Указанным стимулирующим воздействиям противостоит ряд тормозящих влияний. Важнейшим звеном регуляции является секреция соматостатина, который тормозит функцию париетальных, гастрин- и гистамин-продуцирующих клеток. D-клетки, продуцирующие этот пептид, располагаются как в теле желудка, так и в пилорическом отделе, однако в теле желудка они являются закрытыми (т.е. не несут на своей поверхности открытых в просвет рецепторов), а в пилорическом отделе - открытыми. Следовательно, в первом случае они реагируют лишь на эндогенные факторы, а во втором - также и на влияния со стороны просвета желудка. Данные о влиянии АХ на секрецию соматостатина (СС) противоречивы: в одних работах показано его стимулирующее влияние [5], в других - тормозящее [3]. Последнее более вероятно.

Антральные D-клетки реагируют на рН: максимальная секреция СС происходит при  $\text{pH}=1$ , а подавляется при значениях выше 3. Сам же СС тормозит секрецию гастрина [10]. Так формируется регуляторный контур гастрин-кислота-соматостатин-гастрин. Более того, на D-клетках обнаружены также стимулирующие рецепторы к гастрину [8], что обеспечивает прямую регуляцию гастрин-соматостатин. В этот же контур вносят свой вклад гастрин-релизинг-пептид, который способствует секреции СС [4], а также гастрин-ингибирующий пептид, который потенцирует выброс СС в ответ на закисление среды и таким путем подавляет секрецию гастрина и кислоты.

Выделение гастрина продолжается и в начале кишечной фазы, когда в кишку поступает свежая порция пищи, не успевшая полностью пропитаться кислотой, но уже в конце желудочной фазы секреции, когда рН в антральном отделе достигает значений ниже 3, начинаются процессы торможения желудочной секреции. В кишечную фазу при попадании в двенадцатиперстную кишку желудочного содержимого с рН ниже 4, из клеток слизистой оболочки кишки выделяется секретин, который не только стимулирует щелочную секрецию поджелудочной железы, но также подавляет выделение гастрина и желудочную секрецию.

## **Список литературы**

1. Геллер Л.И. Желудочная секреция и механизмы ее регуляции у здорового человека. Л., 1975.
2. Дорофейчук В.Г., Комарова Л.Г., Макарова И.Б. Нарушение сбалансированности факторов агрессии и защиты желуд. сока при обострении язвенной болезни.// Педиатрия.- 1984.-N7.- С.40-42.
3. Chevalier T., Rene E., Bonfils S. Somatostatine et secretion acide gastrique.// Gastroenterol.Clin.Biol.- 1986.- v.10.- N1.- P.34-40.
4. Holst J.J., Knuhtsen S., Orskov C., et al. GRP-producing nerves control somatostatin and gastrin secretion in pigs.// Am.J.Physiol.- 1987.- v.253.- N6Pt1.- P.G767-G774.
5. Lucy M.R., Was J.A.H., Fairclough P. et al. Autonomic regulation of postprandial plasma somatostatin, gastrin and insulin.// Gut.- 1985.- v.26.- N7.- P.638-688.
6. Malinowska D.H., Sachs G. Cellular mechanisms of acid secretion.// Clin.Gastroenterol.- 1984.- v.13.- N2- P.309-326.
7. Schwartz T.W., Stenquist B., Olbe L., Stadil F. Synchronous oscillation in the basal secretion of pancreatic polypeptide and gastric acid secretion.// Gastroenterology.- 1979.- v.76.- P.14-27.
8. Soll A.H., Gamada T., Park J. et al. Release of somatostatin-like immunoreactivity from canine fundic mucosal cell in primary culture.// Am.J.Physiol.- 1984.- v.247.- P.G558-G566.
9. Vattier J., Poitevin C., Robert J.C. et al. Gastric acid secretion results from antagonistic effect of antral histamin and somatostatin on gastrin.// Agents Action.- 1984.- v.15.- N3-4.- P.195-201.
10. Wolfe M.M., Reel G.M. Inhibition of gastrin release by gastric inhibitory peptide mediated by somatostatin.// Am.J.Physiol.- 1986.- v.250.- N3Pt1.- P.G331-G335.

## **РЕЦЕПТОРЫ ПАРИЕТАЛЬНЫХ КЛЕТОК**

Важным для правильного понимания процессов желудочной секреции и, следовательно, назначения рациональной терапии является знание механизмов действия и взаимодействия различных видов рецепторов на поверхности основного кислотопродуцирующего элемента слизистой оболочки желудка – париетальной клетки. Секреторная активность париетальной клетки обеспечивается тремя основными эффекторными системами, способными к синергизму:

а) гистамин активирует H<sub>2</sub>-рецепторы, связанные с аденилатциклазой,

б) гастрин действует через рецепторы, связанные с фосфолипазой C, расщепляющей фосфатидилинозитол,



в) ацетилхолин, медиатор парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, также действует через активацию инозитольного цикла [6].

Ацетилхолин, связываясь с соответствующими рецепторами, приводит к следующим эффектам: активизация Na,K-АТФазы поддерживает высокий уровень калия в клетке, и обеспечивает повышение проницаемости мембран для поступления внутрь клетки кальция, что ведет к повышению концентрации цГМФ со стимуляцией метаболических процессов в целом. Стимуляция АХ-рецепторов париетальных клеток приводит к усилению секреции кислоты, а гастрин-продуцирующих G-клеток и гистамин-продуцирующих Ecl-клеток - соответственно, гастрина и гистамина [2].

И АХ, и гастрин способны активировать белок G, который, в свою очередь, активирует фосфолипазу C. Последняя превращает фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат в инозитол-1,4,5-трифосфат (ИТФ) и диацилглицерол (ДАГ). ИТФ в цитоплазме соединяется с гликозилированным рецепторным белком P400, кальциевым насосом, повышающим уровень внутриклеточного кальция. Повышение ионизированного кальция в цитоплазме стимулирует специфическую протеинкиназу и повышает уровень цГМФ.

ДАГ прямо стимулирует специфическую протеинкиназу C в присутствии кальция, которая способна гидролизовать белок с M=80 kDa, фиксирующий кальмодулин. Последующий гидролиз ДАГ приводит к высвобождению арахидоновой кислоты, метаболизирующей по липооксигеназному пути с образованием лейкотриенов или циклооксигеназному - с образованием тромбоксана A<sub>2</sub> или простагландинов D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>. Лейкотриены C<sub>4</sub> и C<sub>5</sub> потенцируют секрецию кислоты, стимулированную гистамином и карбахолом, по крайней мере, в изолированных париетальных клетках крысы [7].

Активация гистаминовых рецепторов увеличивает поток экзогенного кальция, поступающего в париетальную клетку с прямой стимуляцией секреторного процесса, стимулирует синтез гистамина в гистаминоцитах (повышая активность гистидиндекарбоксилазы [4]), а также их дегрануляцию.

Гистамин стимулирует аденилатциклазу, повышая уровень цАМФ [5] в париетальной клетке, стимулируя тем самым кислую секрецию [1].

Простагландины (ПГ) и простаглицлины синтезируются париетальными и поверхностными слизь-продуцирующими эпителиальными клетками. Простагландины E<sub>2</sub> в основном продуцируются компонентами собственной пластинки слизистой оболочки: фибробластами, макрофагами и эндотелиальными клетками кровеносных капилляров [3]. Они обладают антисекреторным действием и прямым антагонизмом к H<sub>2</sub>-рецепторам, связываясь с ингибирующей субъединицей аденилатцикла

зы в париетальных клетках, но стимулируют образование цАМФ в гистаминоцитах и G-клетках. В первом случае блокируется кислая секреция, во втором происходит снижение поступления кальция в клетку и блокирование его во внутриклеточных резервуарах с уменьшением выделения гистамина и гастрина. Кроме того, известен цАМФ-зависимый механизм стимуляции простагландинами продукции мукополисахаридов и гликопротеинов эпителиальными клетками слизистой оболочки, что обеспечивает прямой протективный эффект. Важно, что гастрин, АХ и гистамин стимулируют выработку ПГ, формируя тем самым кольцо обратной связи. Соматостатин, продуцируемый D-клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, также взаимодействуют с ингибирующими субъединицами аденилатциклазы, обеспечивая антагонистический эффект. Гормоны семейства секретина (секретин, глюкагон, вазоактивный интестинальный пептид = ВИП, гастрин-ингибирующий пептид = ГИП) являются ингибиторами секреции. Предполагается, что основным механизмом действия секретина является повышение уровня цАМФ в G-клетках, что блокирует поступление в них кальция со снижением выделения гастрина. ВИП, ГИП и глюкагон оказывают влияние на метаболизм в целом, повышая в крови уровень глюкозы и жирных кислот, посредством цАМФ-зависимой стимуляции гликогенолиза и липолиза. Точно механизм действия ГИП пока не установлен.

Различные агенты, подавляющие разрушение цАМФ также оказывают влияние на секреторные процессы париетальной клетки. Таковыми, в частности, являются метилксантины, например, эуфиллин. Подавляя функцию фосфодиэстеразы, он повышает концентрацию цАМФ в париетальной клетке, стимулируя секрецию.

Изучение взаимодействия различных стимулирующих факторов на париетальную клетку показало следующее.

Каждый из основных трех стимуляторов способен к самостоятельному эффекту.

Ацетилихолин и гастрин потенцируют действие гистамина. Этот эффект, скорее всего, связан с влиянием обоих медиаторов на поступление кальция.

Антихолинергические агенты снижают эффекты гастрина и гистамина.

Блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов тормозят действие гастрина и ацетилихолина. Таким образом, максимальная секреторная активность париетальной клетки возможна лишь при нормальном функционировании всех стимулирующих рецепторов.

## **Список литературы**

1. Ивашкин В.Т. Метаболическая организация функций желудка. Л., Наука, 1981.
2. Контурек С.И., Квицен Н., Обтулович И., Свирчек И., Копп В., Олекси И. Мускариновый контроль секреции гастрина у больных язвой двенадцатиперстной кишки.// Селективная блокада мускариновых рецепторов - новый принцип лечения пептических язв. Материалы симпозиума. Москва, 2 фев. 1983,-М; 1983,- С.86-91.
3. Chen M.C, Sanders M.J, Amiran D.A, Thomas L.P, Kauffman J., Soll A.H. Prostaglandin E2 production by dispersed canine fundic mucosal cells. Contribution of macrophages and endothelial cells as major sources.// J.Clin.Invest.-1989.- vol.84.- P.1536-1549.
4. Code C.F. Reflections on histamine, gastric secretion and the H2-receptor. New Engl.J.Med.- 1977.- vol.296.N25.- P.1459-1462.
5. Ekblad E.B.M, Machen T.E., Licko V., Rutten M.J. Histamine, cyclic AMP and the secretory response of piglet gastric mucosa. In: Gastric ion transport. Ed.by K.J.Obrink, G.Flemstrom. Uppsala, 1978.- P.69-80.
6. Gespach C., Emami S., Di Giola Y., Chastre E. La secretion acide de l'estomac et les recepteurs H2 de l'histamine.// Gastroenterol. Clin.Biol.- 1990.- vol.14.- P.982-994.
7. Schepp W., Kath D., Tatge C., Zimmerhacki B., Schsdziarra V., Glassen M. Leukotrienes C4 and D4 potentiate acid production by isolated rat parietal cells.// Gastroenterology.- 1989.- vol.97.- P.1420-1429.

## **Обзор методов оценки желудочной секреции**

Для оценки желудочной секреции используются зондовые и беззондовые методы.

Фракционное зондирование позволяет достоверно оценить секреторную, кислотообразующую и ферментообразующую функции желудка. В то же время метод не позволяет оценить pH в реальном масштабе времени, а также изучить pH изолированно в том или ином отделе желудка, в пищеводе или двенадцатиперстной кишке. Между тем метод прост и доступен. Кроме того, в отличие от других методов, он учитывает объем желудочного содержимого, позволяет оценить, при необходимости, детальный химический состав секрета и активность ферментов.

Общие принципы реализации всех зондовых методов едины. Тонкий зонд без оливы вводится на глубину равную расстоянию между пупком ребенка и резцами. Когда зонд достигает желудка, исследователь получает т.н. тощаковую порцию желудочного сока (около 25 мл), активно отсасывая ее с помощью шприца. Таким же образом получают в течение часа с интервалом в 15 мин 4 базальные порции, после чего

проводят стимуляцию секреции. Стимуляторы желудочной секреции делятся на 2 группы: энтеральные и парентеральные. К энтеральным относятся капустный отвар, мясной бульон и мн.др. Парентеральные стимуляторы в настоящее время применяются намного чаще. Это - гистамин и пентагастрин, которые вводятся подкожно. После введения через зонд энтерального стимулятора и экспозиции в течение 25 мин содержимое желудка удаляют и собирают вновь 4 порции с 15-минутным интервалом - стимулированные порции желудочного сока. После введения парентерального стимулятора экспозиция не требуется, и сразу начинают собирать стимулированные порции.

При фракционном зондировании в каждой порции оценивают объем, кислотность и активность пепсина. О секреторной активности желудка судят по количеству полученного содержимого. При этом после стимуляции общее количество его должно увеличиться в 1,5-2 раза. Кислотообразующая функция оценивается по дебиту соляной кислоты. Вычисления дебита производят отдельно для базальных и стимулированных порций. Отношение базальной кислотной продукции к стимулированной приблизительно равно 1:2. Ферментообразующая функция определяется по дебиту фермента (пепсина).

Для внутрижелудочной рН-метрии используют зонды с 1-5 датчиками, расположенными по его длине. При использовании зондов с 5 датчиками дистальный датчик во время исследования может располагаться в двенадцатиперстной кишке, второй - в антральном отделе желудка, третий - в теле желудка, четвертый - в кардиальном отделе желудка, пятый (проксимальный) - в пищеводе. При использовании зондов с тремя датчиками дистальный датчик во время исследования располагается в антральном отделе желудка, второй датчик - в теле желудка, а третий (проксимальный) - в кардиальном отделе. Это позволяет одновременно получать раздельную информацию о рН в различных отделах желудка.

При проведении внутрижелудочной рН-метрии нет необходимости в извлечении желудочного содержимого. Замеры рН проводятся непрерывно (в реальном масштабе времени) в течение 30 мин до стимуляции и в течение 1 часа - после стимуляции. Кроме того, внутрижелудочная рН-метрия позволяет достоверно выявлять дуоденогастральные и гастроэзофагеальные рефлюксы и, что очень важно, проводить подбор антацидных и антисекреторных лекарственных препаратов.

Критерии оценки результатов рН-метрии приведены в таблице 1

**Таблица 1 Критерии Е.Ю. Линара и соавт. и Ю.А. Лея для показаний электрода, расположенного в теле желудка**

	pH
натощак:	
сильнокислая реакция	0,9-1,9
Среднекислая	2,0-2,9
умеренно кислая	3,0-4,9
Слабокислая	5,0-6,9
Щелочная	7,0-8,9
базальная секреция:	
Гиперацидность	менее 1,5
Нормацидность	1,6-2,0
Гипоацидность	2,1-5,9
Анацидность	выше 6,0
стимулированная секреция:	
гиперацидная реакция	менее 1,2
нормацидная реакция	1,21-2,0
гипоацидная	2,1-3,0
Сниженная	3,1-5,0
Анацидная	5,0 и выше

По показаниям антрального электрода выделяют следующие состояния:

компенсированное	pH выше 6	pH <sub>а</sub> /pH <sub>т</sub> выше 2
субкомпенсированное	ниже 6	выше 2
декомпенсированное	ниже 6	ниже 2

При нормальной кислотообразующей функции желудка pH в теле снижается после стимуляции, тогда как в антральном отделе сохраняется щелочная реакция.

При исходной pH выше 2 проводят стандартную стимуляцию кислотообразования, а при pH ниже 2 проводят атропиновый тест: подкожно вводят 0,1% раствор атропина сульфата. В норме pH повышается. Также нередко проводится содовый тест: после введения соды регос определяют время, за которое pH вернется к исходной величине

### Парентеральные стимуляторы желудочной секреции

Чаще всего применяют гистамин и пентагастрин. Гистамин вводится подкожно. Выпускается в амп. по 1 мл 0,1% раствора. Обычно гистамин вводят в дозе 0,01 мг/кг массы тела, а при т.н. максимальном гистаминовом тесте с целью выявления резервных возможностей секреторного аппарата желудка (у детей не используется) - 0,04 мг/кг массы тела. Побочные эффекты: при передозировке или повышенной чувствительности возможны шок, коллапс.

Пентагастрин выпускается в амп. по 2 мл 0,025% раствора и назначается подкожно в дозе 6 мкг/кг массы тела. Побочные эффекты: слюнотечение, тошнота, кратковременное снижение АД, неприятные ощущения в области живота.

Существуют также беззондовые методы определения pH желудочного содержимого, но они, будучи методами косвенными, менее точны. В нашей стране с этой целью широко до недавнего времени применялся препарат "Ацидотест" (Венгрия). В комплект входят 2 таблетки с кофеином в качестве стимулятора секреции и 3 драже с красителем. Утром натощак пациент опорожняет мочевой пузырь и принимает 1-2 таблетки кофеина, после чего через 45 мин собирает контрольную порцию мочи, принимает 2 драже и еще через 45 мин собирает основную порцию мочи. Краситель изменяет цвет мочи в зависимости от pH в желудке, что можно оценить после специальной обработки мочи визуально, сравнив результат с контрольной цветной таблицей, или с помощью прибора. Предложена также модификация ацидотеста с использованием вместо кофеина стандартного завтрака.

Также во время эндоскопии возможно введение через катетер индикатора pH (хромогастроскопия), обычно 0,3% водный раствор конго красного, который изменяет окраску от ярко-красного при pH более 5 до темно-синего и черного при более низких значениях. Хромогастроскопия позволяет оценить не только кислотность в желудке, но топографические особенности кислотообразования.

Наконец, используется и эндоскопическая pH-метрия, при которой через инструментальный канал эндоскопа проводится специальный pH-метрический зонд.

Таким образом, зондовые методы более точные, но беззондовые легче переносятся пациентами. Внутрижелудочная pH-метрия более точная и позволяет непрерывно оценивать секреторные процессы одновременно в различных отделах желудка, провести функциональные тесты. Фракционное зондирование позволяет рассчитать напряжение секреции (дебит) с учетом объема желудочного содержимого, но не дифференцирует секрет из различных отделов желудка. Кроме того, возможно проведение pH-метрии или введение в желудок индикаторной жидкости во время эндоскопического исследования.

### **Список литературы**

1. Ковалев Ю.М., Троценко О.В., Темник И.В. Интрагастральная рН-метрия в педиатрической практике.// Вопр. охр. мат. и дет.- 1988.- N7.- С.51-56.
2. Лея Ю.А. рН-метрия желудка. Л., 1987.- 143 с.

## **Аппаратура для внутрижелудочной рН-метрии. Общий обзор**

Любой прибор для проведения внутрижелудочной рН-метрии состоит из двух компонентов: первичных преобразователей (рН-зондов), которые преобразуют активность водородных ионов внешней среды (рН) в электрический сигнал с определенными параметрами и собственно ацидогастрометра (вторичного преобразователя), который обрабатывает сигналы поступающие с зонда и представляет их исследователю. На рН-метрическом зонде зафиксированы 1-5 датчиков рН, расстояние между которыми определяется возрастом пациента, для которого данный зонд предназначен. Одноэлектродный зонд позволяет определять рН только в одной точке пищеварительного тракта, пятиэлектродный - в пяти.

Существует несколько разновидностей ацидогастрометров. Самые простейшие и, следовательно, самые дешевые, например АГМ-01 отечественного производства ("Исток-Система", Фрязино), позволяют подключить только один зонд, выводят информацию о рН на цифровой дисплей и не имеют возможности запоминать полученные результаты. Наиболее совершенная компьютерная система ("Гастроскан-5М" производства ГНПП "Исток-Система", Фрязино) позволяет одновременно проводить до 5 исследований, представляет полученную информацию на мониторе компьютера в виде графика, запоминает информацию о пациентах и результаты обследования, позволяет создавать банк данных. Особым вариантом ацидогастрометра, являются приборы для суточного мониторирования ("Гастроскан-24" производства ГНПП "Исток-Система", Фрязино). Это компактные, носимые приборы, которые в течение длительного промежутка времени (до 24 часов) запоминают показатели рН, а после окончания обследования подключаются к компьютеру и передают на него всю собранную информацию. Программное обеспечение этих ацидогастрометров также позволяет представить полученные данные в виде графиков и создавать банк данных.

## **Методика проведения внутрижелудочной рН-метрии у детей**

Приборы "Гастроскан-5" и "Гастроскан-24" позволяют проводить высококачественное исследование желудочной кислотности у детей и осуществлять подбор лекарственной терапии.

Помимо традиционного метода внутрижелудочной рН-метрии, описанного выше, нами широко применяется собственная модификация метода.

Сущность модификации заключается в следующем. После 30-минутной регистрации базального рН больным с нормацидностью или гиперацидностью дают принять антацидный препарат, после чего в течение 30 мин определяют кислотную реакцию. Нами выделено три варианта реагирования желудочного рН на антацидный препарат:

1. адекватная реакция, при которой рН значительно повышается и удерживается на высоких величинах в течение 30 минут или более,
2. недостаточная (неадекватная) реакция, при которой подъем рН незначителен или/и длительность эффекта менее 30 мин,
3. отсутствие реакции на антацидный препарат.

Нами выявлен параллелизм между характером реакции на антацид и реакцией на стандартный стимулятор: выраженной гиперсекреторной реакции на стимулятор соответствует отсутствие реакции на антацид. Модификация метода позволяет отказаться от стимуляторов секреции и выяснить реакцию желудочного рН конкретного больного на конкретный антацидный препарат.

На основе модификации нами был разработан и применяется алгоритм для подбора антацидных и антисекреторных средств. После 30-минутной регистрации базального рН больному назначается антацидный препарат, с последующей оценкой реакции. Если подъем рН недостаточен или рН быстро снижается, больному назначается другой антацидный препарат или повторная доза первого препарата. Если действие препарата опять недостаточно, процедура повторяется. Проводить более трех тестов нам представляется нецелесообразным. Недостаточная эффективность антацидных препаратов у данного больного говорит о необходимости назначения антисекреторных средств (селективных М1-холиноблокаторов или блокаторов гистаминовых рецепторов).

Подбор антисекреторных препаратов требует длительного много часового мониторинга рН, в связи с чем целесообразно применение прибора "Гастроскан-24". При наблюдении за больным в течение 24 часов можно оценить буферное действие пищи, которое нередко существенно влияет на рН в желудке, а также эффективность того или иного



антисекреторного препарата, а при суточном мониторинге подобрать наиболее оптимальное время для приема. Препарат назначается в обычной возрастной дозировке, а в случае недостаточной его эффективности дозу следует увеличить или сменить препарат.

### **Алгоритм подбора антацидного препарата.**

1-й этап. Базальный pH (30-минутный мониторинг).

Нормацидность, гиперацидность ↓ Продолжить исследование	Гипоацидность ↓ Прекратить исследование
---	---

2-й этап. Прием антацидного препарата в возрастной дозировке. Оценка реакции.

Неадекватная реакция или отсутствие реакции ↓ Продолжить исследование	Адекватная реакция ↓ 30-минутный мониторинг и завершение исследования
---	---

3-й этап. Повторное назначение препарата (при необходимости). Оценка реакции.

Неадекватная реакция или отсутствие реакции ↓ Продолжить исследование	Адекватная реакция ↓ 30-минутный мониторинг и завершение исследования
---	---

4-й этап. Повторное назначение препарата (при необходимости). Оценка реакции.

Неадекватная реакция или отсутствие реакции ↓ Завершить исследование	Адекватная реакция ↓ 30-минутный мониторинг и завершение исследования
--	---

Интерпретация данных реакции pH желудка на антацидный препарат.

Адекватная реакция	Препарат и его доза соответствуют характеру кислотности
Неадекватная реакция или отсутствие реакции	Препарат и/или его доза не соответствуют характеру кислотности. Требуется смена препарата и/или назначение антисекреторных средств.

## **Современные медицинские рН-зонды для обследования желудочно-кишечного тракта**

Одним из основных методов диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при лечении гастроэнтерологических заболеваний является длительная (от 1,5 до 24 ч) динамическая рН-метрия верхних отделов ЖКТ.

Актуальность данного метода обследования подтверждается тем, что ряд зарубежных фирм (шведская фирма "Synectics Medical", американские фирмы Sandhill, Narco BioSystems, Red Tech, швейцарская фирма "Medical Instruments Corporation") активно занимаются разработкой медицинской аппаратуры для исследования рН ЖКТ, особенно для 24-часовой рН-метрии, которая применяется для диагностики рефлюкс-эзофагита и подбора терапии для больных с эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов ЖКТ.

В России разработкой и производством современных ацидогастрометров типа АГМ-01, АГМ-03 и компьютеризированных ацидогастрометров "Гастроскан-5М", "Гастроскан-5", "Гастроскан-24" успешно занимается ГНПП "Исток-Система" [1].

Одной из наиболее важных задач предприятия "Исток-Система" является обеспечение ацидогастрометров рН-метрическими зондами с хлорсеребряными электродами сравнения, по своим потребительским, экологическим и техническим характеристикам не уступающим мировому уровню.

В числе главных требований к рН-зондам прежде всего надо называть безопасность производства и эксплуатации за счет исключения из их конструкции токсичных веществ, хорошую переносимость зонда человеком при обследовании, а также высокие надежность, точность измерения и ресурс при относительно низкой стоимости [1, 2].

Ранее в качестве первичных преобразователей использовались в основном так называемые "зонды Линара" [3], состоящие из двух измерительных сурьмяных электродов и дистального каломельного ( $\text{Hg}/\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ ) электрода сравнения, расположенного на конце рабочей части зонда, герметично закрепленных в пластмассовых цилиндрических корпусах диаметром 8 мм и соединенных полиэтиленовой трубкой диаметром 5 мм. Каломельный электрод выполнен в корпусе с электролитическим ключом (отверстием) и содержит внутри корпуса ртуть, каломель (хлористую ртуть), а также хлористый калий.

Наряду с рН-зондами Линара широкое распространение в России получили рН-зонды, состоящие из двух или трех измерительных электродов диаметром 7 мм и каломельного электрода сравнения, выполненного в керамической капсуле с отверстием [4]. Все электроды такого зонда соединены резиновой трубкой диаметром около 6 мм.

В ГНПП "Исток" была разработана конструкция рН-зонда с дистальным хлорсеребряным (Ag/AgCl) электродом [5], которая рекомендована Министерством здравоохранения РФ для серийного производства. Такой рН-зонд состоит из измерительных сурьмяных кольцевых электродов 3 мм, жестко закрепленных на тонкостенных втулках, и хлорсеребряного электрода сравнения, выполненного в керамической капсуле диаметром 3 мм с капиллярным отверстием (электролитическим ключом). Оболочка рН-зонда изготовлена из медицинской полиэтиленовой рентгеноконтрастной трубки диаметром 3 мм. В ГНПП "Исток-Система" была проведена модернизация этих рН-зондов. В частности, более жесткая полиэтиленовая оболочка зонда была заменена более эластичной оболочкой из медицинского поливинилхлоридного пластиката диаметром 4 мм, на которую нанесены кольцевые метки с цифровым обозначением, облегчающие установку зонда в ЖКТ. Эластичная оболочка придает зонду достаточную упругость и гибкость, что обеспечивает легкость его введения в желудок [6]. Была также усовершенствована конструкция хлорсеребряного электрода сравнения.

Недостатками рН-зондов с дистальным электродом сравнения является наличие отверстия (электролитического ключа) которое может засоряться, необходимость длительного «размачивания» электрода сравнения в насыщенном растворе хлористого калия.

На точность измерения рН может оказывать влияние и взаимное местоположение электрода сравнения и измерительных сурьмяных электродов зонда, находящихся в различных отделах ЖКТ [2]. Это обусловлено тем, что электрод сравнения и расположенный рядом с ним первый концевой измерительный электрод находятся в одном отделе ЖКТ, преимущественно в области антрального отдела желудка или в двенадцатиперстной кишке, а другие измерительные электроды - в других отделах ЖКТ (теле желудка, пищеводе). рН среды в антральном отделе существенно отличается от рН среды в теле желудка или пищеводе, поэтому погрешность измерения второго, третьего (четвертого и пятого) измерительных электродов зонда с дистальным электродом сравнения может быть выше, чем у первого измерительного электрода, расположенного с электродом сравнения в отделе с одной кислотностью [2].

Поэтому более перспективной является разработка конструкции рН-зондов, в которых электрод сравнения находится не в одном из отделов ЖКТ, а снаружи и контактирует с кожей, например, руки пациента. В этом случае влияние электрода сравнения на погрешность измерения рН измерительными электродами такого зонда меньше, чем измерительными электродами зонда с дистальными (концевым) электродом сравнения [2]. рН-зонды с накожным электродом сравнения разработаны и изготавливаются как за рубежом, так и в России. В ГНПП "Исток-Система" разработаны пероральные рН-зонды диаметром 4 мм с двумя-пятью измерительными электродами, трансанальные рН-зонды диамет

ром 2 мм с двумя или тремя измерительными электродами и эндоскопические диаметром 1,8 и 2,4 мм с накожным хлорсеребряным электродом сравнения для многократного применения [7, 8]. Пероральные и трансназальные рН-зонды с накожным электродом сравнения имеют на рабочем конце наконечник, изготовленный из нержавеющей стали. При исследовании рН в ЖКТ пациентов с нормальной функцией сфинктерного аппарата, преимущественно детей, целесообразно использовать рН-зонд с утяжеленным наконечником, отношение диаметра которого к диаметру оболочки зонда составляет 1,5-2,0 [7]. Это облегчает прохождение рабочей части зонда через сфинктеры ЖКТ и ввод концевой сурьмяного электрода в двенадцатиперстную кишку. В ряде случаев при обследовании ЖКТ необходим рН-зонд с каналом для отсасывания содержимого желудка во время рН-метрии. Такой зонд, разработанный в ГНПП "Исток-Система" [9], имеет диаметр оболочки 6 мм, а диаметр канала для отсасывания - не менее 2 мм.

Для калибровки ацидогастрометров при работе с рН-зондами с накожным электродом сравнения разработана съемная насадка с фитилем, к которой крепят электрод сравнения [10]. Реальная погрешность измерения рН при калибровке в четырех буферных растворах, нагретых до температуры 310 К, не превышает 0,2 ед. рН, а среднеквадратичное отклонение рН составляет в среднем 0,04 [2]. Дрейф каждого кольцевого сурьмяного электрода диаметром 2 мм трансназального трехэлектродного зонда в течение 24-х часов, например, в буферном растворе с  $\text{pH}=4,01$ , нагретом до 310 К, не превышает 0,1-0,15 ед. рН, если калибровка ацидогастрометра с зондом проводится в буферных растворах, нагретых до температуры 310 К.

рН-зонды с накожным электродом сравнения отличаются высоким ресурсом при большой продолжительности цикла измерения. Пероральные рН-зонды выдерживают не менее 100 циклов измерения по три часа каждый, включая стерилизацию; трансназальные - не менее 30 циклов по 24 часа; эндоскопические - не менее 150 циклов по полчаса на протяжении одного года эксплуатации.

Как показывает практический опыт их эксплуатации, реальный срок службы пероральных зондов при правильной эксплуатации достигает 1,5-2,0 лет. Накожный Ag/AgCl электрод сравнения [8] таких зондов выдерживает сотни циклов измерения на протяжении нескольких лет эксплуатации.

В то же время ресурс рН-зондов, выпускаемых за рубежом, например, трансназальных рН-зондов для суточного мониторинга производства Португалии, не превышает одного-пяти циклов измерения при стоимости на порядок выше.

К преимуществам рН-зондов с накожным электродом сравнения можно отнести также следующее. Существенно упрощена и укорочена

подготовка зонда к работе по сравнению с зондами с дистальным электродом сравнения за счет исключения операции "размачивания" последнего. Время подготовки зонда к работе не превышает 5-10 мин. Существенно увеличена продолжительность цикла измерения (до 24 ч). Полностью исключено воздействие каких-либо химических веществ на слизистую ЖКТ. Повышена устойчивость зонда к многократным циклам стерилизации, а следовательно, и ресурс зонда. Проведенные в клиниках испытания pH-зондов с накожным Ag/AgCl электродом сравнения подтвердили их эффективность и преимущества.

Современные pH-зонды с хлорсеребряным электродом сравнения, выпускаемые ГНПП «Исток-Система», по своим потребительским качествам и техническим характеристикам находятся на мировом уровне, а по некоторым параметрам (надежность, ресурс, цена) превосходят его [6]. Эти pH-зонды [7] были удостоены в 1998 г. Золотой медали на 47 Международном салоне изобретений, научных исследований и промышленных инноваций в Брюсселе, и серебряной медали в 1999 г. на 27 Международном салоне в Женеве.

#### **Список литературы**

1. Михеев А.Г., Трифонов М.М., Яковлев Г.А. Новые медицинские приборы для обследования желудочно-кишечного тракта. "Электроника: Наука, техника, бизнес", 1997, N 6, с. 33-35.
2. Яковлев Г.А. Хлорсеребряные pH-зонды. Разработка и исследование параметров. "Электронная техника. сер СВЧ-техника", 1995, вып. 2 (466), с. 40-44.
3. Эрдели В.В., Кирсанова Л.И., Баландина Ю.С. и др. Внутривентрикулярная pH-метрия (от истории к клинике), г. Пенза, 1996, с. 35.
4. Панцырев Ю.М., Чернякевич С.А., Бабкова И.В. pH-метрия верхних отделов пищеварительного тракта в хирургической клинике, М., 1999 г., с. 27.
5. Девятков Н.Д., Калюжный В.Н., Матафонова Л.Ф., Цыкин А.В., Яковлев Г.А. pH-зонд. Патент РФ N 2008035, приоритет от 12.01.91 г.
6. Бордин Д.С. Место и возможности внутривентрикулярной pH-метрии в диагностике кислотозависимых состояний. Губернские медицинские вести, г. Тверь, 1999 г., т. 2, вып. 2, с. 19-23.
7. Яковлев Г.А. pH-зонд. Патент РФ N 2100955, приоритет от 13.10.95 г.
8. Яковлев Г.А. Электрод для снятия биопотенциала. Патент РФ N 2093067, приоритет от 10.11.95 г.
9. Яковлев Г.А. pH-зонд. Патент РФ N 2114648, приоритет от 16.07.96 г.
10. Яковлев Г.А. pH-зонд. Патент РФ N 2114647, приоритет от 16.07.96 г.

# **Медикаментозная коррекция кислотозависимых состояний**

## **Антацидные препараты**

Согласно современным представлениям о патогенезе язвенной болезни, хронического гастродуоденита, гастроэзофагального рефлюкса (ГЭР) одним из факторов развития этого заболевания является нарушение равновесия между факторами кислотно-пептической агрессии и факторами защиты слизистой оболочки. Лекарственные препараты, используемые в настоящее время для лечения этих заболеваний, действуют преимущественно либо на агрессивное звено язвообразования, подавляя секрецию соляной кислоты и пепсина, либо на защитное звено, стимулируя протективные свойства слизистой оболочки. Одной из групп препаратов, уже многие годы применяемой в этой области, а в последнее время - с возрастающим интересом, являются антацидные препараты.

К антацидным средствам относят соединения, уменьшающие кислотность желудочного содержимого за счет химического взаимодействия с соляной кислотой в полости желудка. Эффективность препаратов данной группы оценивается по их кислотонейтрализующей способности, которая оценивается по количеству соляной кислоты (в мэкв), нейтрализованной стандартной дозой антацидного препарата. Современные антациды имеют диапазон кислотонейтрализующей активности в пределах 20-105 мэкв/15 мл суспензии. Суточная кислотонейтрализующая способность препарата зависит от вида препарата, лекарственной формы и кратности приема.

В последние годы антацидные средства привлекают к себе внимание своим цитопротективным действием, т.е. способностью повышать защитные возможности слизистой оболочки, в частности, стимулируя синтез простагландинов и эпидермального фактора роста [2].

В настоящее время выделяют несколько групп антацидных препаратов, отличающихся составными компонентами (гидроксид магния, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидрокарбонат натрия, карбонат магния). Отдельную группу препаратов составляют те, в состав которых входит диметилсульфосилоксан (симетикон или диметикон) - синтетическое кремнийорганическое вещество с адсорбирующим эффектом. Особую группу составляют препараты, содержащие альгиновую кислоту и ее производные, применяемые в случае ГЭР.

Принципиальное значение имеет способность того или иного антацидного препарата к всасыванию. Всасывающиеся антациды (гидрокарбонат натрия, карбонат кальция, оксид магния, карбонат магния и др.) интенсивно связывают соляную кислоту, однако действие их непродолжительное и чревато высокой частотой побочных эффектов. Пре

параты, содержащие карбонатную группу ( $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{MgCO}_3$ ) могут вызывать отрыжку и метеоризм в связи с образованием в ходе нейтрализации кислоты углекислого газа. Для этих же препаратов характерен также и феномен «отдачи», т.е. усиление секреции после окончания действия препарата. Т.к. эти препараты всасываются в кровь, их применение в высоких дозах может привести к развитию системного алкалоза.

Вследствие действия кремния, входящего в состав трисиликата магния, возможно образование камней в почках. Употребление карбоната кальция в сочетании с молоком или молочными продуктами обуславливает гиперкальциемию и молочно-щелочной синдром, проявляющийся тошнотой, рвотой, полиурией, транзиторной азотемией. Аккумуляция магния в организме приводит к гипермагниемии с последующей брадикардией у детей с почечной недостаточностью.

Сегодня предпочтение отдается невсасывающимся антацидам, которые медленнее нейтрализуют и адсорбируют соляную кислоту, но не оказывают системных эффектов. К ним относятся гидроксид алюминия, фосфат алюминия, гидроксид магния, трисиликат магния.

Особенностями современного антацидного препарата являются высокая кислотонейтрализующая способность и хорошая способность адсорбировать желчные кислоты, лизолецитин и пепсин, хорошие буферные свойства, отсутствие феномена «рикошета», т.е. вторичного повышения секреции соляной кислоты (побочный эффект карбоната кальция и гидрокарбоната натрия), отсутствие всасывания натрия (побочный эффект гидрокарбоната натрия) и отсутствие влияния на минеральный обмен, отсутствие выделения углекислого газа (побочный эффект гидрокарбоната натрия), быстрое начало и значительная продолжительность действия; хорошие органолептические свойства [1] (Таблица 2).

Основным свойством в реализации лечебного воздействия антацидных препаратов остается их кислотонейтрализующая активность [3] (Таблица 3). При сравнительном изучении кислотонейтрализующей активности веществ, являющихся основой современных антацидов, становится ясно, что наибольшим лечебным эффектом среди антацидов обладают препараты, содержащие катион алюминия. Именно он обеспечивает сочетание таких свойств антацида, как длительность действия, выраженность нейтрализующего, обволакивающего и цитопротективного действия. В то же время гидроксид алюминия способствует развитию запоров. Гидроксид магния, напротив, приводит к быстрому развитию лечебного эффекта и обладает послабляющим действием. Оптимальное соотношение алюминия и магния позволяет повысить эффективность препарата, снизив до минимума побочные эффекты.

Алюминийсодержащие препараты могут в очень редких случаях вызывать значительное нарушение всасывания фосфатов с развитием гипофосфатемии и соответствующими клиническими проявлениями (бо

ли в костях, тяжесть в мышцах, судороги). Считается, что это побочное действие чаще развивается у пациентов с гипопротеинемией. В организме в ряде случаев могут накапливаться ионы, входящие в состав антацидных препаратов. По этой причине прием алюминийсодержащих препаратов противопоказан при почечной недостаточности. В то же время при применении сбалансированных алюминийсодержащих препаратов перечисленные побочные эффекты имеют, в большей степени, теоретическое значение.

Цитопротективный эффект - наиболее важная особенность современных алюминийсодержащих антацидов, который реализуется двумя основными механизмами:

1. связывание повреждающих слизистую оболочку агентов (желчные кислоты, цитотоксины, лизолецитин);
2. стимуляция защитных факторов (активация синтеза простагландинов и гликопротеинов, стимуляция секреции бикарбоната и защитной мукополисахаридной слизи).

Наиболее физиологически обоснованной схемой [4] назначения антацидных препаратов является прием препаратов:

- через 1 час после еды в связи с прекращением буферного действия пищи в период максимальной желудочной секреции;
- через 3 часа после еды для восполнения антацидного эквивалента, сниженного из-за эвакуации желудочного содержимого;
- на ночь и сразу после сна до завтрака для защиты слизистой оболочки от кислоты, выделяющейся во время ночной секреции.

На сегодняшний день гастроэнтерологи имеют большой выбор современных алюминий/магний-содержащих антацидных препаратов (Таблица 4). Типичным представителем этой группы лекарственных препаратов является маалокс (Рон-Пуленк, Франция). Маалокс - невсасывающийся антацидный препарат, состоящий из гидроокиси алюминия и гидроокиси магния. Такая комбинация является оптимальной, поскольку быстрое, но непродолжительное действие гидроокиси магния хорошо сочетается с медленно развивающимся, но значительно более продолжительным действием гидроокиси алюминия. Кроме того, указанная комбинация позволяет избежать возникновения запоров, свойственных гидроокиси алюминия. Как и все препараты этой группы, маалокс обладает также адсорбирующим, обволакивающим и выраженным цитопротективным действием.

Маалокс выпускается в таблетках и суспензии. Кислотонейтрализующая активность 1 таблетки Маалокса составляет 18,5 мэкв соляной кислоты, аналогичная активность 15 мл суспензии составляет 40,5 мэкв.



Препарат отличают приятные вкусовые качества и хорошая переносимость.

Алюминий и магний, содержащиеся в Маалоксе, в минимальных количествах могут всасываться в желудке и двенадцатиперстной кишке. Однако значимое повышение уровня их в сыворотке крови возможно лишь у больных с тяжелой почечной недостаточностью, которая является, по существу, единственным противопоказанием к назначению препарата.

Маалокс тормозит всасывание некоторых лекарственных препаратов (тетрациклина, норфлоксацина, сердечных гликозидов, кортикостероидов). Это свойство препарата необходимо учитывать при одновременном назначении данных средств.

Препарат может быть использован у детей всех возрастных групп, включая новорожденных.

Маалокс применяется, в первую очередь, в составе комплексной терапии при лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯДК) и хронического гастродуоденита (ХГД). Этот препарат эффективен также в лечении больных с рефлюкс-эзофагитом, а также при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки пищевода. Очень часто препарат используется в комбинации с H<sub>2</sub>-блокаторами, М-холинолитиками или блокаторами протонного насоса.

Благодаря своему цитопротективному действию посредством повышения синтеза простагландинов и стимуляции защитных свойств слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки Маалокс способствует заживлению язв и эрозий.

Современные комбинированные невсасывающиеся антацидные препараты обладают высоким кислотонейтрализующим действием, но также цитопротективным и репаративными эффектами, имеют минимальные побочные эффекты и не вызывают свойственный всасывающимся антацидам феномен "рикошета". Невсасывающиеся Al/Mg-содержащие препараты, представителем которых является Маалокс, в настоящее время являются основными антацидными препаратами, применяющимися в лечение кислотозависимых состояний, и представляются неотъемлемым компонентом лечения ХГД и ЯДК у детей.

**Таблица 2 Сравнительная характеристика некоторых компонентов современных антацидных препаратов**

Характеристики	Al(OH) <sub>3</sub>	Mg(OH) <sub>2</sub>	CaCO <sub>3</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	Смек-тит
Нейтрализация кислоты	++	+++	+++	++++	++
Связывание к-ты	++	++	++++	++++	++
Связывание желч. кислот	++++	++	+	-	++++
Цитопротекция	+	-	?	-	+
Начало действия	медл.	быстр.	быстр.	оч. быстр.	сред.
Длительность	длит.	сред.	корот.	оч. корот.	длит.
Всасывание	низкое	низкое	низкое	высокое	низкое
Влияние на моторику	замедл.	ускор.	не влияет	не влияет	замедл.

Примечание: - отсутствие эффекта, + низкая активность, ++ средняя активность, +++ высокая активность, ++++ очень высокая активность.

**Таблица 3 Состав (мг/5 мл) и кислотно-нейтрализующая активность (мэкв/5 мл) некоторых современных антацидных препаратов**

препарат	состав				Активность
	Al(OH) <sub>3</sub>	Mg(OH) <sub>2</sub>	CaCO <sub>3</sub>	Na	
Камалокс	225	200	250	1.2	18
Ди-гель	200	200	0	<5	18
Гелузил-М	300	200	0	1.2	15
Маалокс	175	199	0	1.4	13
Миланта	200	200	0	0.7	13
Алудрокс	307	103	0	2.3	12
Вингель	180	160	0	-	10

**Таблица 4 Сравнение состава основных современных антацидных препаратов**

препарат	Al		Al/Mg	примечания
Maalox суспензия	ОН	175 мг/5 мл	0,9	МГ
Maalox таблетки	ОН	400 мг/табл.	1,0	МГ
Maalox 70 суспензия	ОН	450 мг/5 мл	1,7	МГ
Almagel	ОН	235 мг/10 мл	2,2	МГ
Phosphalugel	Р	11 г/пак	-	пектин, агар
Gelusil	ОН	260 мг/табл.	0,6	МГ
Gastralugel	ОН	560 мг/табл.	-	АГК
Gastropulgite	ОН	500 мг/пак	-	Ат, КК
Gaviscon пакетики	ОН	208 мг/пак	-	НБ, АК, НА
Gaviscon таблетки	ОН	104 мг/пак	-	НБ, АК, НА
Gaviscon суспензия	-	-	-	НБ, АК, НА
Algicon	ОН	280 мг/10 мл	0.8	МК, МА, КК, НБ

Примечания. Указанные препараты содержат: МГ- гидроксид магния, АГК - аморфный гидрат кремния, КК - карбонат кальция, Ат - аттапульгит (обволакивающее вещество), НБ - бикарбонат натрия, АК - альгиевая кислота, НА - альгинат натрия, МА - альгинат магния.

#### **Список литературы**

1. Kasper H., Wunderer H. Der Magen. Dtch.Apotheker Verlag, Stuttgart, 1987
2. Konturek SJ; Brzozowski T; Drozdowicz D; Nauert C. Gastroprotection by an aluminium- and magnesium hydroxide-containing antacid in rats. Role of endogenous prostanoids.// Scand J Gastroenterol.- 1989.- Vol.24.- N9.- P.1113-1120.
3. Исчерпали ли себя антациды при язвенной болезни [редакционная статья]. Клиническая фармакология и терапия.- 1993.- N2.- С.8-9.
4. Минушкин О.Н. Современные аспекты антацидной терапии.// Клиническая фармакология препарата Маалокс. М., 1993.

## **Фосфалюгель**

Особенностью алюминий/фосфатных антацидов (Фосфалюгель, Яманучи Юроп) является то, что мицеллы фосфата алюминия обладают высокой адгезивной способностью, обеспечивающей их фиксацию на стенках желудочно-кишечного тракта [3] и, как следствие, высокую длительность действия, поддерживая pH на уровне 2,4 в течение, по крайней мере, 120 мин [8]. Кислотонейтрализующая способность дневной дозы Фосфалюгеля составляет 220 мэкв ионов  $H^+$  при  $pH=2,2$ . Снижение pH в желудке по мере растворения фосфата алюминия происходит постепенно, что позволяет избежать феномена "рикошета" [7]. Фосфат алюминия обладает низкой токсичностью, что связано с низкой его способностью к образованию нейтральных комплексов в присутствии пищевых кислот [1]. Кроме того, относительный коэффициент всасывания фосфата алюминия составляет 0,087% (гидроксида алюминия - 0,147%, сукральфата - 0,196%) [2]. С другой стороны, фосфат алюминия не препятствует всасыванию пищевого фосфора, предупреждая развитие дефицита фосфора в организме [6], что особенно важно при длительном приеме препарата.

Показана высокая эффективность фосфалюгеля в лечении язвенной болезни у взрослых больных, достигаящая 60-65% даже при монотерапии [4,5].

Фосфалюгель рекомендуется принимать взрослым внутрь по 1-2 пакетика 2-3 раза в день, а детям в возрасте до 6 мес. - по 1/4 пакетика или по 1 чайной ложке (4 г) после каждого из 6 кормлений, детям старше 6 мес. - 1/2 пактика или 2 чайные ложки после каждого 4-х кормлений. При этом кратность приемов можно увеличить при возобновлении болей между приемами пищи. Больным с ГЭР рекомендуется прием Фосфалюгеля сразу после приема пищи и на ночь, при язвенной болезни (ЯБ) - через 1-2 ч после приема пищи, при гастритах - до еды, при функциональных расстройствах толстой кишки - утром натощак и перед сном. Препарат не содержит сахара и может без ограничений использоваться больными с сахарным диабетом.

### **Список литературы**

1. Berthon G., Dayde S. Why aluminium phosphate is less toxic than aluminium hydroxide // J.Am.Coll.Nutr.- 1992.- vol.11.- N3.- P.340-348.
2. Hacki W., 1998.
3. Papazian A. Et al. Digest.Dis.Sci. 1986.
4. Parente F. Et al. Hepatogastroenterology. 1995.- vol.42.- N2.- P.95-99.
5. Poynard T. Et al. Digestion.- 1990.- vol.47.- P.105-110.
6. Renault H., Therapie.- 1974.
7. Schurer-Maly C.C. et al. Scand.J.Gastroenterol.- 1992.
8. Vatie J., et al. Therapie.- 1996.- vol.51.- N2.- P.147-154.

## **М1-холинолитики**

М-холинолитики являются одними из самых старых препаратов, применяющихся для лечения ЯДК, среди которых исторически на первом месте стоят препараты беладонны и атропин. На протяжении многих лет последний был основным препаратом в лечении этих больных, однако, множество серьезных побочных эффектов заставляли вести поиск новых средств. Не обладающий этими недостатками платифиллин уступает атропину по силе.

Если атропин и платифиллин являются неселективными М-холинолитиками, т.е. блокируют как М1- так и М2-холинорецепторы, то Гастроцепин (Пиренцепин) является селективным антагонистом М1-холинорецепторов. Он избирательно тормозит секрецию кислоты и пепсина, находящуюся под контролем блуждающего нерва, подавляя у человека желудочную секрецию, вызванную ложным кормлением, растяжением дна желудка и пептоном, без влияния на опорожнение желудка и сердце.

Изучение характера подавления желудочной секреции гастроцепином показало снижение тощачовой кислотной секреции у 59,3% пациентов с язвенной болезнью желудка и 51,2% больных с язвенной болезнью ДК, базальная секреция снижалась у 62,9% больных с язвой желудка и у 64,3% - с ЯДК; стимулированная - соответственно у 51,8 и 71,4% [3]. При двукратном приеме гастроцепин в равной степени снижает и утреннюю и вечернюю секрецию [2].

Атропин у пациентов с язвенной болезнью вызывает заметное повышение концентрации гастрина в крови, в то время как пиренцепин достоверно ее снижает во время гастральной фазы пищеварения, индуцированной растяжением дна желудка или пептоном [8].

В тощачовой порции желудочного содержимого, отражающей межпищеварительные процессы, отмечено истинное увеличение продукции слизи с увеличением содержания фукозы и N-ацетилнейраминовой кислоты. В базальных порциях (механическая стимуляция секреции) увеличение продукции указанных компонентов слизи менее выражено, а в стимулированных не менялась вообще. Таким образом, гастроцепин усиливает защитные свойства слизи только в межпищеварительную фазу функционирования желудка [4].

Пиренцепин увеличивает желудочный кровоток в зависимости от дозы препарата, что можно объяснить участием мускариновых рецепторов, как в вазоконстрикции, так и в вазодилатации. Гастроцепин, предположительно, избирательно тормозит функцию М1-рецепторов, принимающих участие в вазоконстрикции [8].

И.Олекси и соавт. [5] при исследовании морфометрических показателей слизистой оболочки желудка не выявили значительных измене

ний на фоне как краткосрочного, так и долгосрочного лечения гастропептином. Это касалось и ультраструктуры париетальных клеток: лишь в части париетальных клеток были обнаружены сжатые каналцы, неправильное распределение митохондрий и выраженное уменьшение числа везикул.

С другой стороны, была выявлена динамика функционального состояния париетальных клеток на фоне лечения. При субмикроскопическом исследовании авторы обратили внимание на стадии секреции, в которых находятся париетальные клетки. Всего выделяют 7 стадий-типов, из которых II-IV приходятся на фазу секреции, а V-VII на регенерацию. Париетальные клетки I типа представляют собой несекретирующие клетки в базальном состоянии. Они обладают большим количеством тубуло-везикулярных структур с высокой емкостью в отношении таких ферментов, как карбоангидраза. Внутрицитоплазматические каналцы у этих клеток сжаты, микроворсинки мелкие и незначительные по количеству. Париетальная клетка типа IV называется авторами "пустой", так как обнаруживает обратное соотношение между тубуло-везикулярной системой и каналцами. Последние расширены и содержат многочисленные микроворсинки.

Если до лечения у больных с ЯДК преобладает IV тип клеток (75%) , а на первый тип приходится - 15%, то через 4 недели на фоне лечения гастропептином соотношение менялось - соответственно 40 и 50%. Указанный характер изменений авторы считают прогностически благоприятным, так как не накапливается большое количество потенциально активных клеток, способствуя более длительному периоду ремиссии без выраженного синдрома отмены [11].

Гастропептин мало влияет на ГЭР, а также на опорожнение желудка. При внутривенном введении препарата пациентам с кардиоспазмом в дозе 10 мг в пределах 4 мин наблюдается достоверное уменьшение давления в нижнем пищеводном сфинктере в течение примерно 50 мин. При пероральном назначении препарата никакого эффекта не наблюдалось [10]. По другим данным, однако, гастропептин снижает давление в нижнем пищеводном сфинктере, замедляет глотательные движения пищевода, эвакуацию из желудка и моторику двенадцатиперстной кишки [6].

Гастропептин снижает объем базальной секреции поджелудочной железы и содержание химотрипсина, не влияя на концентрацию бикарбонатных ионов. Последнее обстоятельство можно считать очень важным для лечения как заболеваний ЖКТ, так и поджелудочной железы [9].

Что касается особенностей взаимодействия гастропептина с иммунной системой, следует отметить возможность образования антител к препарату со снижением эффективности при длительном применении [1].

Таким образом, М-холинолитики показаны при повышенной желудочной секреции, особенно в случае ваготонии. Основной эффект - антисекреторный. Наиболее эффективен селективный препарат пиренцепин (гастроцепин), который, в отличие от неселективных препаратов, не вызывает гипергастринемии.

### **Список литературы**

1. Бендиков Э.А., Логинов А.С., Сильвестрова С.Ю., Пеираков А.В., Аушева Л.Ч. Клиническая фармакокинетика гастрोцепина, циметидина и ранитидина.// Ноовые возможности в лечении гастропептиком. Материалы симпозиума. 30 мая 1985 г. М., 1985. - С.7-22.
2. Геллер Л.И., Бессонова Г.А., Геллер А.Л. Клиническое значение показателей желудочного кислотовыделения у больных язвенной болезнью в разное время суток.// Клиническая лабораторная диагностика.- 1992.- N1-2.- С.21-23.
3. Гребенев А.Л., Голочевская В.С., Куртяну Б.Н., Тер-Григорян А.А. Гастроцепин в лечении больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. // Селективная блокада мускариновых рецепторов - новый принцип лечения пептических язв. Материалы симпозиума. Москва, 2 февраля 1983 г.-М;.1983.- С.23-26.
4. Гребенева Л.С., Максимова Н.Б., Цветкова Л.И., Журкина Е.А. Влияние гастропептина на кислото- и слизиобразующую функции желудка у больных с язвенной болезнью желудка.// Селективная блокада мускариновых рецепторов - новый принцип лечения пептических язв. Материалы симпозиума. Москва, 2 февраля 1983 г.-М;.1983.- С.92-96.
5. Олексин И., Даброш В., Контурек С.И. Влияние краткосрочного и долгосрочного лечения пиренцепином на морфометрические характеристики желудка и желудочную секрецию у человека.// Ноовые возможности в лечении гастропептиком. Материалы симпозиума. 30 мая 1985 г. М., 1985. - С.36-47.
6. Степенко А.С., Авдеев В.Г., Гурвич Р.Н. Влияние препарата гастропептина на двигательную функцию верхних отделов желудочно-кишечного тракта.// Селективная блокада мускариновых рецепторов - новый принцип лечения пептических язв. Материалы симпозиума. Москва, 2 февраля 1983 г.-М;.1983.- С.55-60.
7. Хаммер Р., Жиралдо Е., Гьячетти А. Пиренцепин - первый антагонист М1-рецепторов.// Селективная блокада мускариновых рецепторов - новый принцип лечения пептических язв. Материалы симпозиума. Москва, 2 февраля 1983 г.-М;.1983.- С.7-16.
8. Хухцермайер Х., Триба М., Болтье М. Действие пиренцепина на пептические повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки.// Селективная блокада мускариновых рецепторов - новый принцип лечения пептических язв. Материалы симпозиума. Москва, 2 февраля 1983 г.-М;.1983.- С.44-54.

9. Хухцермайер Х., Триба М., Болтье М. Действие пиренцепина на пептические повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки.// Селективная блокада мускариновых рецепторов - новый принцип лечения пептических язв. Материалы симпозиума. Москва, 2 февраля 1983 г.-М.;.1983.- С.44-54.
10. Цангер И., Тауфер М., Аубок Л., Кратохвил П., Брандштеттер Г. Клиническое и морфологическое изучение язвенных поражений двенадцатиперстной кишки после краткосрочного лечения пиренцепином, циметидином и ранитидином.// Новые возможности в лечении гастропептиком. Материалы симпозиума. Москва, 30 мая 1985 г. М., 1985.- С.61-76.

## **Блокаторы гистаминовых рецепторов**

История изучения гистамина и его значения для организма восходит к началу двадцатого века. У ее истоков стояли физиолог Henry Dale и химик George Barger, которые, изучая физиологические эффекты спорыньи, обнаружили неизвестное действующее начало, в дальнейшем идентифицированное как бета-имдазолилэтиламин и позже получившее наименование "гистамин". В 1936 г Henry Dale за серию исследований в этой области был удостоен Нобелевской премии.

Первое упоминание термина "гистамин", согласно приложению к Оксфордскому словарю, относится к 1913 г в связи с публикацией в Journal of Chemistry (CIV). Интенсивно разрабатывая в 1910-1927 гг роль гистамина в организме, Henry Dale, однако, совершенно упустил его влияние на желудок. Открытие просекреторных эффектов гистамина принадлежит ученику И.Павлова Льву Попельскому, работавшему после 1901 г в военной бактериологической лаборатории в Москве и позже в качестве профессора фармакологии в Лембергском Университете. 28 октября 1916 г Лев Попельский после подкожного введения бета-имдазолилэтиламина собаке с фистулой желудка впервые обнаружил значительное усиление желудочной секреции и сделал предположение, что бета-имдазолилэтиламин оказывает прямое действие на железы желудка. Первая Мировая война помешала своевременному опубликованию этих результатов и соответствующая статья увидела свет только в 1920 г. Наконец, в 1930-е гг Henry Dale и соавт. в эксперименте на животных установили соответствие между усилением желудочной секреции после внутривенного введения гистамина и образованием язв желудка. С этого момента можно говорить о клиническом понимании роли гистамина в регуляции желудочной секреции.

Первые антигистаминные препараты появились в 1950-х годах, однако долгое время все разрабатываемые препараты не оказывали влияния на желудочную секрецию. В 1966 г A.S.F.Ash и H.O.Schild из Лондонского университетского колледжа заявили, что "в настоящее время не известно специфических антагонистов стимулирующему дейст



вию гистамина на желудочную секрецию". Им же принадлежит авторство термина "H1" для обозначения рецепторов, в отношении которых эффективны антигистаминные препараты того времени, чтобы отличить от рецепторов, через которые осуществляется действие гистамина на желудочную секрецию. Лишь в 1972 г James Black, фармаколог работавший на фирме Smith Kline and French в Welwyn Garden City (Англия), протестировав около 700 химических соединений, объявил, что соединение буримаид, содержащее имидазольное кольцо в боковой цепи, действует на рецепторы желудка, не влияя на H1-рецепторы. Эти рецепторы, позже обнаруженные не только в желудке, были названы H2-рецепторами. Буримаид ингибировал как пентагастрин- так и гистамин-стимулированную желудочную секрецию, что позволило определить гистамин в качестве конечного звена в цепи передачи стимулирующих импульсов на париетальную клетку. За идентификацию H2-рецепторов и дальнейшую разработку лекарственных средств их блокирующих James Black в 1988 г был удостоен Нобелевской премии. Так началась история блокаторов H2-рецепторов гистамина или, как их чаще всего называют, просто - H2-блокаторов [19].

Препаратом первого поколения данной группы лекарственных средств явился Циметидин (Smith Klein and French, Великобритания), прямой "потомок" буримаида, структурно подобный гистамину, благодаря присутствию в его структуре имидазольного кольца. Наличие этой группы первое время считалось основным в блокаде H2-рецепторов, однако с разработкой препарата 2-го поколения Ранитидина (Glaxo, Великобритания), содержащего аминокщелочное фурановое кольцо, было доказано, что H2-рецепторы слизистой оболочки желудка реагируют не только на имидазольное кольцо. Дальнейшая модификация молекулы привела к синтезу Фамотидина, который с химической точки зрения отличается от первых двух соединений наличием гуанилтиазольного кольца.

Циметидин всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на 60-70% с максимальной концентрацией в крови через 1-2 часа. В крови он на 18-26% связывается с белками и на 80% выводится в неизменном виде с мочой. Через гематоэнцефалический барьер проникает плохо. Вместе с этим он обладает серьезными отрицательными эффектами: возможны диарея, головные боли, транзиторные артралгии и миалгии, но кроме того - нейтропения и нарушение полового развития у мальчиков. В связи с этим в настоящее время препараты 1-го поколения H2-блокаторов в детской практике не применяются.

Ранитидин и препараты последующих поколений указанными для Циметидина побочными эффектами не обладают. В целом частота побочных эффектов при их применении не превышает 1%. При этом активность Фамотидина в 20-60 раз превышает активность циметидина и в 3-20 раз - активность Ранитидина. По сравнению с Ранитидином, Фамо

тидин более эффективно повышает pH и снижает объем желудочного содержимого [15]. Длительность антисекреторного действия Ранитидина - 8-10 часов, а Фамотидина - 12 часов, что позволяет в клинической практике использовать более низкие дозы и довести кратность приема последнего до 1 раза в сутки на ночь.

К настоящему времени фармакокинетика и фармакодинамика Фамотидина у детей изучена достаточно подробно. При назначении Фамотидина per os в дозе 0,5 мг/кг 2 раза в день (максимально - 40 мг) объем распределения препарата составляет  $1,53 \pm 0,37$  л/кг, время полувыведения -  $2,29 \pm 0,38$  ч, а площадь под кривой концентрация-время  $1,14 \pm 0,32$  ч\*нг/мл. Средняя биоактивность фамотидина - 50,6%. Препарат эффективно повышает pH в желудке в течение суток [21].

Назначение H<sub>2</sub>-блокаторов при язвенной болезни у детей по данным зарубежных авторов эффективно и безопасно [14]. У взрослых и у детей показана более высокая эффективность Ранитидина по сравнению с Циметидином при язвенной болезни [9], а Фамотидина - по сравнению с Ранитидином [10, 18].

Кроме того, т.к. повышение pH в желудке нарушает жизнедеятельность пилорического геликобактера, антисекреторные препараты (в т.ч. Фамотидин) могут применяться в комбинации с антигеликобактерными средствами, существенно повышая эффективность терапии [13].

Следует отметить, что применение H<sub>2</sub>-блокаторов у пациентов с язвенной болезнью ДК при исходном нормальном уровне гастрина может приводить к гипергастринемии. Интересно, что в случае исходной гипергастринемии уровень гастрина в крови не меняется [5]. С одной стороны, данный факт можно рассматривать как побочное действие препарата, но с другой - как показание к применению его в случаях с гастроэзофагальным рефлюксом, т.к. гастрин повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера. Применение препаратов данной группы при гастроэзофагальном рефлюксе может быть также обосновано предположительным блокированием гистаминовых рецепторов нижнего пищеводного сфинктера [16, 24].

Интересен также тот факт, что препараты первого поколения (Циметидин) при двукратном назначении снижают как утреннюю так и вечернюю секрецию в одинаковой степени, примерно наполовину, но Ранитидин и препараты последующих поколений наполовину снижают утреннюю секрецию и примерно на 3/4 - вечернюю, что патогенетически более важно [2]. Ни ранитидин, ни фамотидин, но только циметидин оказывает ингибирующий эффект на метаболизм в печени [22], что также исключает применение последнего у детей.

Несмотря на существование H<sub>2</sub>-блокаторов 4-го и 5-го поколений, Низатидина и Роксатидина, соответственно, во всем мире наиболее широко (в т.ч. в детской практике) используются препараты второго и

третьего поколений. Препараты третьего поколения обоснованно можно считать средствами с высокой приемлемостью (т.к. принимаются один раз в сутки на ночь) и хорошим соотношением цена/эффективность. Основные фармакокинетические характеристики препаратов-блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина приведены в таблице 5.

Наш опыт применения препарата Фамосан (фамотидин) 20 мг фирмы PRO MED CS Praha a.s.(Чехия) у детей с язвенной болезнью ДК позволил сделать следующее заключение.

Дифференцированная эффективность препарата Фамосан в дозе 20-40 мг один раз в сутки перед сном (n=12) составила 93% и не отличается от таковой для других препаратов с генерическим наименованием "Фамотидин" при использовании аналогичной схемы введения и препаратов ранитидина, назначаемых по 150 мг 2 раза в сутки. Препарат Фамосан эффективно купирует болевой синдром у 98% детей в течение 1 часа. При постоянном приеме препарата Фамосан в течение 7 дней спонтанные боли прекратились у 72% детей, в то время как при применении ранитидина - у 58%. Прием препарата Фамосан эффективно повышает базальный pH после однократного приема препарата у 90% детей с язвенной болезнью ДК. После 2-х недель приема этого препарата у 82% детей с язвенной болезнью ДК имеет место достоверное повышение базальных значений pH, стабильно сохраняющееся в течение в течение суток. Побочные эффекты нами не были зарегистрированы ни в одном случае.

Таким образом, по всем изученным параметрам препарат третьего поколения блокаторов гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов Фамосан хорошо переносится, характеризуется хорошей приемлемостью для пациента и может быть рекомендован для лечения язвенной болезни ДК у детей.

**Таблица 5 Некоторые фармакокинетические характеристики H<sub>2</sub>-блокаторов [1]**

Характеристики	циметидин	ранитидин	фамотидин	роксатидин
биодоступность, %	60-80	50-60	30-50	90-100
T <sub>1/2</sub> , ч	2	2	3,5	6
терап. конц., нг/мл	500-600	100-200	20-40	200
ингибирование продукции кислоты, %	50	70	70	70
почечная экскреция, %	50-70	50	50	50

### Список литературы

1. Белоусов Ю.Б., Асеев И.Л. Фармакотерапия язвенной болезни.// Клиническая фармакология и терапия.-1993.-N2.- С.54-57.
2. Геллер Л.И., Бессонова Г.А., Геллер А.Л. Клиническое значение показателей желудочного кислотовыделения у больных язвенной болезнью в разное время суток.// Клиническая лабораторная диагностика.- 1992.- N1-2.- С.21-23.
3. Ивашкин В.Т. Метаболическая организация функций желудка. Л., Наука. 1981.
4. Контурек С.И., Квицен Н., Обтулович И., Свирчек И., Копп В., Олекси И. Мускариновый контроль секреции гастрина у больных язвой двенадцатиперстной кишки.// Селективная блокада мускариновых рецепторов - новый принцип лечения пептических язв. Материалы симпозиума. Москва, 2 февраля 1983 г.-М;.1983.- С.86-91.
5. Масловский Л.В. Функционально-морфологическое состояние органов гастродуоденальной зоны при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и ее типировании. Автореф. дис...канд.мед.наук. Москва, 1990.- 24 с.
6. Таболин В.А., Мухина Ю.Г., Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Зверков И.В., Антропов Ю.А., Гришина Н.И., аль Хатиб М. Современные представления о патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей. //Российский гастроэнтерологический журнал. 1998 - N4.- С.14-20.
7. Chen M.C, Sanders M.J, Amiran D.A, Thomas L.P, Kauffman J., Soll A.H. Prostaglandin E2 production by dispersed canine fundic mucosal cells. Contribution of macrophages and endothelial cells as major sources.// J.Clin.Invest.-1989.- vol.84.- P.1536-1549.
8. Code C.F. Reflections on histamine, gastric secretion and the H2-receptor. New Engl.J.Med.- 1977.- vol.296.N25.- P.1459-1462.
9. Dimand R.J. Use of H2-receptor antagonists in children.// DICP.- 1990.- vol.24 (11 Suppl).- P.S42-S46.
10. Dobrilla G., De Pretis G., Piazzzi L., Boero A. Comparison of once-daily bedtime administration of famotidine and ranitidine in the short-term treatment of duodenal ulcer. A multicenter, double-blind, controlled study.// Scand J Gastroenterol Suppl.- 1987.- N134.- P.21-28.
11. Ekblad E.B.M, Machen T.E., Licko V., Rutten M.J. Histamine, cyclic AMP and the secretory response of piglet gastric mucosa. In: Gastric ion transport. Ed.by K.J.Obrink, G.Flemstrom. Uppsala, 1978.- P.69-80.
12. Gespach C., Emami S., Di Giola Y., Chastre E. La secretion acide de l'estomac et les recepteurs H2 de l'histamine.// Gastroenterol. Clin.Biol.- 1990.- vol.14.- P.982-994.

13. Gross M. When and how to eradicate *Helicobacter pylori*: role of histamine receptor antagonists.// *Eur J Med Res.*- 1996.- vol.1.- N4.- P.189-198.
14. Kelly D.A. Do H<sub>2</sub> receptor antagonists have a therapeutic role in childhood?// *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*- 1994.- vol.19.- N3.- P.270-276.
15. Kulkarni PN., Batra Y.K., Wig J. Effects of different combinations of H<sub>2</sub> receptor antagonist with gastrokinetic drugs on gastric fluid pH and volume in children - a comparative study.// *Int J Clin Pharmacol Ther.*- 1997.- vol.35.- N12.- P.561-564.
16. Marletta F. et al.// *Ital.J.Gastroenterol.*- 1985.- vol.17.- N6.- P.326-327.
17. Matuoka K., Tanaka M., Mitsui Y., Murota SI. Cultured gastric epithelial cells producing prostaglandins I<sub>2</sub>.// *Gastroenterology.*- 1983.- vol.84.- P.498-505.
18. McCullough AJ. A multicenter, randomized, double-blind study comparing famotidine with ranitidine in the treatment of active duodenal ulcer disease.// *Am J Med.*- 1986.- vol.81.- N4B.- P.17-24.
19. Modlin I.M. From Prout to the proton pump. Schnetztor-Verlag GmbH Konstanz. 1995.
20. Nagita A., Amemoto K., Yoden A., Aoki S., Sakaguchi M. Diurnal variation in intragastric pH in children with and without peptic ulcers.// *Pediatr Res.*- vol.40.- N4.- P.528-532.
21. Nagita A., Manago M., Aoki S., Mino M., Suzuki K. Ashida K Pharmacokinetics and pharmacodynamics of famotidine in children with gastroduodenal ulcers.// *Ther Drug Monit.*- 1994.- vol.16.- N5.- P.444-449.
22. Sakaue H., Akamatsu K., Hirabayashi Y., Sasaki T. Effects of prolonged oral cimetidine, ranitidine, and famotidine therapy on antipyrine elimination.// *Clin Ther.*- 1987.- vol.9.- N6.- P.602-606.
23. Schepp W., Kath D., Tatge C., Zimmerhacki B., Schsdziarra V., Glassen M. Leukotrienes C<sub>4</sub> and D<sub>4</sub> potentiate acid production by isolated rat parietal cells.// *Gastroenterology.*- 1989.- vol.97.- P.1420-1429.
24. Smout AJPM et al.// *Gastroenterology.*- 1985.- v.83.- N2.- P.557-563.
25. Yamashiro Y., Shioya T., Ohtsuka Y., Nagata S., Oguchi S., Shimizu T., Sato M. Patterns of 24 h intragastric acidity in duodenal ulcers in children: the importance of monitoring and inhibiting nocturnal acidity.// *Acta Paediatr Jpn.*- 1995.- vol.37.- N5.- P.557-561.

## Ингибиторы протонной помпы

Новой группой препаратов, блокирующих образование соляной кислоты на уровне калий-натриевого насоса в мембране париетальных клеток, стали ингибиторы  $H^+K^+ATP$ -азы (ингибиторы протонной помпы (PPI - **P**roton **P**ump **I**nhibitors)). В 1974 году был синтезирован опытный образец этой группы препаратов, в 1975 - появился первый промышленный образец - тимопразол, а в 1979 году был синтезирован омепразол. В настоящее время в семейство ингибиторов протонной помпы входит несколько препаратов - пантопразол, омепразол, лансопразол и рабепразол. Эти препараты могут в течение 24 часов контролировать выделение соляной кислоты независимо от вида стимуляции, к ним не вызывается толерантность, не развивается синдрома "рикошета" после их отмены, нет каких-либо выраженных побочных эффектов при их приеме. Поэтому эти препараты были признаны основной группой кислотоконтролирующих лекарственных веществ на Всемирном гастроэнтерологическом конгрессе в Риме в 1988г. [9]. Однако применение столь мощных препаратов не избавляло больного от самого заболевания. Через некоторое время после репарации язвенного дефекта и отмены препаратов болезнь проявлялась с новой силой, наступал рецидив. Рецидивирование заболевания, как правило, усугубляло общее состояние организма. Для кардинального решения проблемы язв достаточно часто применялось хирургическое лечение (особенно в случае осложненного течения заболевания).

Как показали многочисленные исследования, одну из ключевых позиций в развитии воспалительного процесса слизистой оболочки (СО) пищеварительной системы кроме избыточной продукции соляной кислоты играет инфекционный фактор. В 1983 году был выделен новый микроорганизм, впоследствии получивший название *Helicobacter pylori* (HP), обитающий на поверхности СО желудка в агрессивной кислой среде [8]. Проведенные в дальнейшем исследования позволили признать этот микроорганизм как основную причину развития воспалительного процесса СО и, в том числе, язвенной болезни. На основании полученных данных в 1988 г. Graham D.Y. дополнил постулат Шварца "Нет кислоты - нет язвы, нет HP - нет язвы" [4].

Основной целью при лечении заболеваний, ассоциированных с инфекцией HP, является эрадикация (полное уничтожение) микроорганизма с поверхности слизистой оболочки. При исчезновении HP с поверхности желудка происходит репарация язвенного дефекта и восстановление структуры слизистой оболочки [2]. Для достижения эрадикации в настоящее время используется комбинированная терапия, включающая несколько групп препаратов, направленных как на снижение кислотообразующей функции желудка, так и на уничтожение HP на поверхности СО.

Для снижения кислотообразования в схемах эрадикационной терапии как у взрослых, так и у детей в настоящее время широко используются ингибиторы протонной помпы (Лосек® (омепразол), Контролок® (пантопразол). Эти препараты не обладают антихеликобактерной активностью. При инфекции НР их действие направлено на изменение pH желудка. Под воздействием ингибиторов протонной помпы снижается продукция соляной кислоты. Тем самым в антральном отделе pH "защелачивается". При этом, вегетативные формы НР, существующие на поверхности слизистой оболочки, защищая себя от воздействия кислоты аммиачной оболочкой, в щелочных условиях погибают под воздействием образованного ими же аммиака. Происходит своеобразное "самоубийство" НР. Те бактерии, которые сохранялись в фундальном отделе в виде кокков, при увеличении pH в желудке переходят в вегетативную форму и становятся доступными воздействию антибиотиков или других лекарственных веществ (препараты висмута). Таким образом, ингибиторы протонной помпы, не оказывая прямого влияния на НР, создают условия для воздействия на них антибиотиков [9]. При использовании сочетания омепразола с макролидами (рокситромицином или кларитромицином), отмечается повышение биодоступности обеих групп препаратов, что увеличивает степень воздействия макролидов на НР. Именно поэтому наиболее эффективными и в то же время самыми короткими (до 7 дней) являются схемы лечения, включающие в свой состав PPI и макролиды [5, 7, 10].

Агрессивное воздействие избыточного количества кислоты, вырабатываемого в желудке, порой не ограничивается только слизистой оболочкой самого желудка. При наличии некоторых предрасполагающих факторов, таких как врожденный короткий пищевод, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, нарушение моторной активности желудка (возникновение антиперистальтической волны), повышенное внутрибрюшное давление (метеоризм, беременность), гастроэзофагальный пролапс кислое желудочное содержимое может забрасываться в пищевод, вызывая раздражение и приводя к воспалительному процессу. При кратковременном воздействии этих факторов, или незначительных изменениях СО бывает достаточным назначение антацидных препаратов. Если же агрессивные факторы действуют продолжительное время, может развиваться рефлюксная болезнь пищевода, нередко с появлением эрозий и язв СО.

Рефлюксная болезнь может развиваться и после успешно проведенной антихеликобактерной терапии. Как показали проведенные исследования, НР, находясь на поверхности СО, стимулируют перистальтическую активность желудка. В первое время после эрадикационной терапии перистальтика снижается, в то же время количество вырабатываемой кислоты остается таким же (после отмены кислотоподавляющих препаратов). Такое относительное повышение количества кислоты в про-

свете желудка может явиться причиной ее заброса в пищевод с последующим развитием рефлюкс-эзофагита.

Для лечения рефлюксной болезни как у взрослых, так и у детей с успехом применяются ингибиторы протонной помпы. Назначение Лосека® в течение длительного времени (до 2 мес) у детей уже 1-го года жизни не вызывало каких-либо побочных эффектов и не влияло, даже в отдаленном периоде, на кислотообразующую функцию желудка. К этому препарату не развивалась толерантность, и после его отмены не отмечалось развитие реакции "рикошета". В то же время, сочетание омепразола с прокинетиками (цизаприд) позволило многим исследователям не только избавиться от воспаления СО, но и восстановить нормальную перистальтическую деятельность верхних отделов пищеварительного тракта. [1, 3, 6].

В наших исследованиях у детей в возрасте 5-15 лет, с гастроэзофагальными рефлюксами и эзофагитами (в том числе и эрозивными), а также после проведенной эрадикационной терапии, мы с успехом использовали сочетание Лосека (10 мг 2 раза в день) и Мотилияума (Домперидон) (10мг 2 раза в день). Курс лечения составлял 10 дней. На фоне проводимого лечения быстро улучшалась клиническая и эндоскопическая картина, исчезали жалобы на различные диспептические явления. Никаких побочных эффектов при проведении терапии не отмечалось. Кислотообразующая функция желудка полностью восстанавливалась в первые дни после отмены ингибиторов протонной помпы. Синдрома "рикошета" не отмечалось ни у одного ребенка.

Таким образом, на основании проведенных нами исследований было показано, что ингибиторы протонной помпы (Лосек) являются высокоэффективным препаратом для лечения кислотозависимых заболеваний у детей разного возраста. Их включение в схемы антихеликобактерной терапии позволяет существенно сократить длительность эрадикационных схем, значительно повысить эффективность макролидов, что в свою очередь, дало возможность бороться с резистентными к некоторым антибиотикам штаммами НР.

### **Список литературы**

1. Alliet P; Raes M; Bruneel E; Gillis P./Omeprazole in infants with cimetidine-resistant peptic esophagitis. //J. Pediatr.-1998.- Feb.- V.132(2).-P.352-4.
2. Blaser M. J. Ecology of Helicobacter pylori in the Human Stomach// J. Clin. Invest. Am Society for Clinical Investigation Volume 300, Number 4, August 1997, 759-762
3. De Giacomo C; Bawa P; Franceschi M et al./Omeprazole for severe reflux esophagitis in children //J Pediatr Gastroenterol Nutr.-1997.- May.- V.24(5).-P.528-32

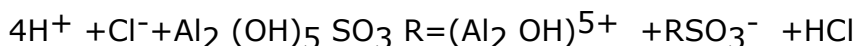


4. Graham D.Y. Campylobacter pylori and peptic ulcer disease// Gastroenterology.- 1989.- V.96.-P.615-22
5. Gustavson L.E.; Kaiser J.F.; Edmonds A.L. et al. /Effect of omeprazole on concentration of claritromycin in plasma and gastric tissue at steady state.// Antimicrob. Agents.Chemother.- 1995.- V.39.- P.2078-83.
6. Harris RA; Kuppermann M; Richter JE/ Prevention of recurrences of erosive reflux esophagitis: a cost-effectiveness analysis of maintenance proton pump inhibition.//Am. J. Med.-1997.- Jan.- V. 102(1).-P.78-88.
7. Kees F. Ittner K.P. Mair G. et al./ Kinetic synergism: omeprazole and roxitromycin//In: The 20<sup>th</sup> International Congress of Chemyotherapy. -Sydney.- 1997.- abstr.4222
8. Marshall B.J., Warren J.R./Unindencifield curved bacilli in the stomach of patient with gastritis and peptic ulceration. // Lancet.- 1984.- v.1.- p.1311.
9. Modlin I.M./ From prout to the proton pump//Schnetztor-Verlag Gmb Konstanz.-1995.-p/81-93.
10. Moshkowitz M; Reif S; Brill S; et al./One-week triple therapy with omeprazole, clarithromycin, and nitroimidazole for Helicobacter pylori infection in children and adolescents.// Pediatrics.-1998.- Jul.- V.102(1).- P.e14.

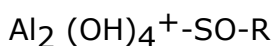
## Сукральфат

Сукральфат (вентер) представляет собой аморфный порошок белого цвета, нерастворимый в воде и этаноле и растворимый в концентрированных кислотах и щелочах. В разбавленных кислотах, каковой является желудочная кислота, сукральфат образует характерную пастообразную массу, что играет большую роль в лечении пептической язвы.

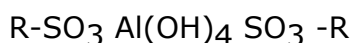
Пастообразная масса образуется в результате частичной деалюминизации молекулы сукральфата, что приводит к ее разложению:



Часть протонов расходуется на связывание с гидроксильными группами гидроокиси алюминия, в результате чего образуются катионы сукральфата:



Катион сукральфата быстро вступает в реакцию с сахарозными сульфатными анионами, что приводит к образованию полимерной структуры, которая составляет основу пастообразной массы:



Ионные связи между катионами сукральфата и сахарозными сульфатными анионами непрочны, поэтому при увеличении поступления кислоты происходит дальнейшее развитие процесса деалюминизации образовавшегося полимера и его растворения. При этом pH среды не имеет значение, а важно число протонов, вступающих во взаимодействие с сукральфатом. Так, 1 г сукральфата в зависимости от объема желудочной кислоты (100 мл), ее pH ( $\text{pH}=1,2$ ) и быстроты синтеза кислоты (1 мэкв/10 мин), может сохранять пастообразную форму в течение 3-6 часов. При этом процесс растворения разделяется на 3 фазы:

А фаза до образования пастообразной массы или фаза связывания ионов  $\text{H}^+$ ;

Б фаза образования пастообразной массы или фаза образования внутримолекулярных и межмолекулярных связей; и

В фаза растворения или полного разложения.

Антацидное действие сукральфата незначительное: 1 г сукральфата нейтрализует 13 мэкв соляной кислоты, а по скорости нейтрализации составляет не более 25% от скорости обычных антацидов [1]. Показано, что при pH 1-2 вентер оказывал кратковременное (в течение 10-13 мин) повышение pH до 3-4 с последующим возвратом до исходного [4].

Степень сцепления с поверхностью язвенного дефекта образовавшейся полимерной пленки в 6-7 раз выше таковой с интактной поверхностью. В процессе деалюминизации происходит образование сахарозных сульфатных анионов и катионов сукральфата. Одновременно в желудочном соке в результате протонирования происходит процесс разложения альбумина с образованием катионов альбумина. В результате электростатического взаимодействия происходит формирование нерастворимых и стабильных соединений между отрицательно заряженным сукральфатом и положительно заряженными белками на поврежденной поверхности слизистой оболочки. Происходит сцепление этих соединений с поверхностью язвы с образованием защитного слоя.

Как препарат содержащий ионы алюминия сукральфат повышает синтез простагландинов в слизистой оболочке ЖКТ, что определяет его высокую репаративную активность.

Сукральфат обладает каталитическими свойствами и способствует переносу электронов к электронтранспортной цепи микросом (повидимому, за счет ионов алюминия). У больных с язвенной болезнью наблюдается низкое содержание цитохрома P450 в слизистой оболочке желудка при значительном содержании неактивной формы P420. При назначении сукральфата отмечается прирост цитохромов. В противоположность сукральфату, циметидин угнетает активность цито

хрома Р450 в результате прочного связывания с гемом в его молекуле. Не исключено, что рецидивы заболевания при отмене последнего препарата обусловлены подавлением оксигеназных процессов эндогенного биосинтеза простагландинов и ослаблением защитного барьера слизистой оболочки к эндогенным и экзогенным агрессивным факторам [3].

Кроме того, предполагается, что сукральфат тормозит адгезию пилорического геликобактера на поверхности эпителия, обладая косвенным антигеликобактерным действием.

Сукральфат взаимодействует с пепсином, адсорбируя его на себе, при этом, естественно, в виде суспензии он более эффективен, чем в пастообразном состоянии. Сукральфат тормозит действие пепсина на 32-55%. Также он связывает и желчные кислоты: 1 г сукральфата связывает максимально 112 мг гликохолевой кислоты.

Как все соединения алюминия, сукральфат тормозит эвакуацию содержимого из желудка.

Лишь 3-5% перорально введенного сукральфата всасывается в системный кровоток. Выводится с мочой в неизмененном виде. Период полувыведения - 6-20 часов[1].

Итак, сукральфат обладает выраженным репаративным действием, но максимальная активность его будет проявляться при нормальной кислотности желудочного содержимого. Антацидным эффектом препарат не обладает.

### **Список литературы**

1. Козьек Ф. О механизме действия сукральфата. Клиническая эффективность и механизм действия препарата вентер у больных язвенной болезнью.// Применение препарата вентер (сукральфат) в лечении больных язвенной болезнью. Материалы симпозиума. Москва, 15 июня 1987. Под ред. А.С.Логинова. М.,1985.- С.26-34.
2. Логинов А.С., Васильев Ю.В., Ильченко А.А., Высоцкая Р.А., Бендиков Э.А. Клиническая эффективность и механизм действия препарата вентер у больных язвенной болезнью.// Применение препарата вентер (сукральфат) в лечении больных язвенной болезнью. Материалы симпозиума. Москва, 15 июня 1987. Под ред. А.С.Логинова. М.,1985.- С.14-25.
3. Орлов В.А., Чеснокова Э.В., Верина Л.А., Попрыкина Л.С., Чепыжова В.С. Вентер в лечении язвенной болезни.// Применение препарата вентер (сукральфат) в лечении больных язвенной болезнью. Материалы симпозиума. Москва, 15 июня 1987. Под ред. А.С.Логинова. М.,1985.- С.70-73.

## **Психосоматические расстройства в пищеварительной системе у детей и подростков и их дифференцированная терапия**

По нашим данным, совпадающим с данными отечественных и зарубежных исследователей, психоэмоциональные нарушения имеют большое значение в генезе многих гастроэнтерологических расстройств, как у взрослых больных, так и у детей. Психосоматические расстройства пищеварительной системы выступают в виде нарушения аппетита (снижение или повышение), аэрофагии, тошноты, рвоты, болей в животе, метеоризма, нарушения стула (запоры, понос). У небольшого количества детей и подростков эти проявления могут быть определяющими, имеющими моносистемный характер, но у большинства - ведущими, выступающими в сочетании с нарушениями других органов и систем, то есть полисистемными.

Кардиоинтервалография, проведенная этим больным, установила преобладание тонуса парасимпатической вегетативной нервной системы в 74,7% наблюдениях, а симпатической - в 17,1%, тогда как нормальный гомеостаз отмечен только в 8,2%.

По качественным особенностям, степени выраженности и длительности существования клинических проявлений в детском возрасте по нашим данным можно было выделить в 35% наблюдениях психосоматические реакции, психосоматические состояния - в 57% и психосоматические заболевания - в 8% наблюдениях.

Проводимая этим детям симптоматическая терапия, а в некоторых случаях даже оперативное лечение, как правило, не дают выраженного эффекта.

У всех больных с нарушениями пищеварительной системы нами были выявлены различной степени выраженности депрессивные проявления невротического уровня: субдепрессия - 90% случаев, скрытая депрессия - 2% и средне выраженная (дистимия и дисфория) - 8% случаев. Средний балл по шкале оценки депрессии М.Гамильтона -  $12,4 \pm 0,7$ , что подтверждает невыраженный характер депрессивных расстройств.

У 58,6% детей депрессивные нарушения определяли клиническую картину психопатологических состояний, а у 41,4% больных аффективные нарушения выступали в виде синдрома в структуре других психических расстройств.

Клинико-психопатологический анализ аффективных (депрессивных) проявлений позволил на основе наличия сопутствующих гипотимии аффективных проявлений выделить следующие типологические варианты депрессии: астеническая, тревожная, тоскливая и смешанная (асте

но-тревожная и тревожно-тоскливая) депрессии. Наиболее часто у обследованных отмечалась тревожная депрессия - 42,2%, реже - астено-тревожная - 25,2% и астеническая - 22,7%, редко - тревожно-тоскливая - 6,6% и крайне редко - тоскливая - 3,3%.

В подавляющем большинстве случаев - 75,2% - депрессия была психогенного (реактивного) происхождения, в 20,2% - соматогенного (церебрально-органического) и лишь в 4,6% случаях - эндогенного.

Так как в основе своей психосоматические нарушения имеют эмоциональные (депрессивные) расстройства, ведущее положение в терапии части больных занимают антидепрессанты и другие лекарственные средства, обладающие антидепрессивной направленностью действия. В то же время типологические особенности депрессий (астеническая, тревожная, тоскливая, астено-тревожная и тревожно-тоскливая) диктуют применение антидепрессантов с учетом (наряду с тимоаналептическим эффектом) их дополнительного (активирующего или седативного) характера действия.

При **астеническом и тоскливом вариантах депрессии** (субдепрессиях и скрытых) в возрасте от 1 до 9 лет использовалась фитотерапия, включающая один из адаптогенов (экстракт элеутерококка, настойки заманихи, лимонника) и седатиков (настойки пустырника, пассифлоры, ново-пассит) с ноотропами (ноотропил, пиридитол, сермион) в возрастных дозировках. В возрасте 10-13 лет чаще использовались антидепрессанты (азафен, пиразидол) в сочетании с транквилизаторами (мебикар, мезапам) в малых дозах и ноотропами. С 14 лет наряду с азафеном и пиразидолом в возрастных дозировках применялись амитриптилин, мелипрамин и анафранил в малых дозах в сочетании с транквилизаторами, а при тоскливой депрессии и с нейролептиками (френолон, этаперазин) в малых дозах.

Терапия **тревожного варианта депрессии** (чаще субдепрессии) в возрасте до 7 лет обычно осуществлялась с помощью фитопрепаратов в сочетании с пантогамом или глицином, иногда дополнительно назначался азафен в малых дозах. После 7 лет применялись антидепрессанты (азафен в возрастных, амитриптилин или пиразидол в малых дозах) в сочетании с транквилизаторами (тазепам, элениум, реланиум) и ноотропами. В случаях выраженной тревоги использовались нейролептики (терален, хлорпротиксен), а при истерических проявлениях - неулептил, сонапакс в малых дозах.

При **астенотревожном варианте** (часто средне выраженной) **депрессии** из антидепрессантов использовались пиразидол (50-75 мг) и азафен (75-100 мг) с добавлением адаптогенов, транквилизаторов и ноотропов активирующего действия в возрастных дозировках, а при **тревожно-тоскливом** варианте обычно средне выраженной депрессии назначались амитриптилин (50-75 мг), мелипрамин (25-50 мг) или

анафранил (25-75 мг) с транквилизаторами и ноотропами седативного действия в возрастных дозировках. При этом варианте депрессии с ипохондрическими высказываниями лечение включало также нейролептики - френолон или этаперазин, а при наличии истерических расстройств - неулептил или сонапакс в малых дозах.

Гастроэнтерологические психосоматические нарушения в раннем детском и дошкольном возрастах, имеющие чаще всего характер реакций, относительно быстро устранялись с помощью адаптогенов (экстракт элеутерококка, настойки заманихи, лимонника) и седатиков растительного происхождения (настойки валерианы, пустырника, пассифлоры, ново-пассит) по 1 капле на год жизни утром и в обед (адаптогены) и 3 раза в день (седатики) до еды. Срыгивания, метеоризм, спастические запоры, диарея, болевой синдром в сочетании с двигательным беспокойством также хорошо снимались одним из адаптогенов и седатиков в возрастной дозе (после 5 лет эта доза может быть увеличена в 1,5 раза). В случаях устойчивого нарушения стула (понос), без подтверждения инфекционной природы, хорошо помогали, назначенные наряду с адаптогенами и фитоседатиками, настой цветков ромашки (1 ст.л. на 200,0 кипятка) или сборы: зверобой, тысячелистник, мята перечная - в равных соотношениях (1 ст.л. на 500,0 кипятка), корни валерианы - 2 весовые части, цветы ромашки - 3 ч., плоды тмина - 5 ч. (1 ст.л. на 200,0 кипятка, настоять 40 мин.) по 1 ст.л. - 1/3 стакана 3 раза в день до еды.

Слабо выраженный болевой абдоминальный синдром в некоторых случаях, особенно в младших возрастных периодах, устранялся настойкой мяты перечной или цветков ромашки (ромасулан) в возрастных дозах 3 раза в день в сочетании с экстрактом элеутерококка. При более выраженных и длительных абдоминалгиях наряду с антидепрессантом с относительно выраженным противотревожным действием - амитриптилином в малых и азафеном в возрастных дозах - назначались также относительно сильные транквилизаторы - элениум, реланиум, фенозепам в возрастных, иногда малые нейролептики - терален, хлорпротиксен - в малых дозировках. Рвота как фиксированное нервное расстройство в детском возрасте неплохо поддавалась лечению одним из адаптогенов и сбором из следующих трав: Melissa - 3 в.ч., мята перечная - 3 ч., ромашка (цветы) - 4 ч. (1 ст.л. смеси на 200,0 кипятка, настоять 1 час) по 1 ч. - 1 ст.л. 3 раза в день. В более старших возрастах наряду с антидепрессантами (амитриптилин, пиразидол) нередко назначались транквилизаторы (с учетом характера депрессии), обладающие вегетостабилизирующим действием (мезапам, нозепам, сигнопам, мебикар, элениум, реланиум, фенозепам), в возрастных дозировках. Иногда при выраженных психовегетативных проявлениях, в частности, упорной рвоте, назначался этаперазин до 10 - 20 мг в сутки. Дополнительно к проводимой

терапии, начиная с дошкольного возраста, в некоторых случаях назначался витамин U.

Больным с патологически измененной "почвой" резидуально-церебрально-органического генеза обязательно проводили дегидратирующую терапию (настойка боярышника, глицерин, микстура с цитралью, диакарб, триампур) с назначением препаратов, улучшающих мозговое кровообращение (кавинтон, циннаризин, трентал, сермион).

Результаты терапии нами оценивались как в соматическом, так и в психиатрическом аспектах. Терапевтический эффект был достигнут у всех детей с желудочно-кишечными психосоматическими нарушениями, получавших наряду с симптоматической терапией лечение препаратами с антидепрессивной направленностью действия. Выздоровление и значительное улучшение достигнуто у 75,3%, улучшение - у 22,4% и незначительное улучшение - у 2,3% больных. У больных, получавших симптоматическую терапию, показатели эффективности значительно меньше: выздоровление и значительное улучшение - у 4,6% больных, улучшение - у 58,6%, незначительное улучшение - у 15,1%, без перемен - у 21,7% больных. Различия показателей эффективности лечения между группами больных достоверны ( $P < 0,01$ ).

Таким образом, терапия психосоматических расстройств в пищеварительной системе с применением антидепрессантов при учете особенностей ведущего фактора патогенеза депрессивных нарушений значительно эффективней симптоматического лечения и может быть рекомендована для использования в педиатрической практике.

## **Принципы дифференцированной терапии клинических синдромов при вегетативных расстройствах у детей**

При вегетативных расстройствах у детей наиболее часто встречаются такие клинические синдромы как синдром артериальной гипертензии и синдром артериальной гипотензии, синдром цефалгии, вестибулопатия, термоневроз, функциональная кардиопатия, дискинезия желчевыводящих путей, синдром раздраженного кишечника, акротрофоневроз.

При лечении детей с СВД необходимо учитывать этиологические факторы, исходный вегетативный тонус, вегетативную реактивность, вегетативное обеспечение функций, клинические вегетативные синдромы. Терапия должна быть комплексной, индивидуальной и длительной.

Большое внимание уделяется нормализации образа жизни ребенка. При этом важное значение имеют правильный распорядок дня с обязательными прогулками на свежем воздухе, адекватное питание, достаточный сон. Рекомендуются закаливающие процедуры, утренняя гимна

стика. При занятиях спортом предпочтение нужно отдавать таким видам как плавание, лыжи, коньки, велосипед, а избегать виды спорта с толчкообразными движениями (прыжки, гимнастика, борьба). Если у ребенка отмечаются выраженные проявления вегетативной дисфункции, особенно протекающие с вегетативными кризами, определяется альтернативная депрессия, то занятия спортом не рекомендуются. В то же время не допустима и гипокинезия, которая способствует усилению вегетативных расстройств.

У детей с вегетативной дистонией следует ограничить просмотр телепередач, компьютерные игры. Обязательна санация очагов хронической инфекции.

Большое внимание уделяется организации правильного питания. Рекомендации по питанию должны быть дифференцированными. При симпатикотонии показаны продукты, содержащие калий, магний, витамины А и Е, полиненасыщенные жирные кислоты (картофель, морковь, курага, бананы, кабачки, зелень, растительное масло и др.), ограничиваются продукты с повышенным содержанием натрия (соленья, маринады, сыры, колбасы и т.д.), а также возбуждающие напитки (крепкий чай, кофе). При ваготонии ограничиваются продукты, усиливающие секрецию пищеварительных желез, а также продукты, вызывающие метеоризм (острые блюда, лук, чеснок, маринады, чипсы, ржаной хлеб, бобовые и др.)

Детям с вегетативной дистонией полезно назначение водных процедур. По нашим наблюдениям очень эффективны обливания прохладной водой по утрам. На практике достаточно широко используются контрастный, веерный и циркулярный душ. При симпатикотонии показаны хвойные (100 г. хвойного экстракта на 200 литров воды), кислородные (200 мл 33%-ной перекиси водорода + 100 г. гидрокарбоната натрия + 50 мл 5%-ного медного купороса на 200 литров воды) и другие ванны седативного действия, при ваготонии рекомендуются хлоридные (1000г поваренной соли на 100 литров воды), соленохвойные (200 г. морской соли + 100 гр. хвойного экстракта на 200 литров воды), углекислые (1000 г. двууглекислого натрия на 200 литров воды) ванны.

Эффективен лечебный массаж. При нестабильности шейного отдела позвоночника, вертебро-базиллярных нарушениях, головных болях, вестибулопатии, дыхательном неврозе рекомендуется массаж позвоночника и шейно-воротниковой зоны, при артериальной гипотензии - массаж нижних конечностей и живота.

Из физиотерапевтических методов лечения наиболее часто при симпатикотонии используются гальванизация, диатермия синокаротидной зоны, общий электрофорез по С.Б. Вермелю или электрофорез воротниковой зоны по А.Е.Щербаку с 5% раствором бромистого натрия, 4% раствором сульфата магния, 2% раствором эуфиллина, 1% раство



ром папаверина. При ваготонии показан электрофорез воротниковой зоны с 5% раствором хлорида кальция, 1%-ми растворами кофеина, мезатона, эуфиллина. Достаточно эффективны процедуры электросна. У детей с симпатикотонией применяется импульсный ток низкой частоты (5-12 имп/сек), у детей с ваготонией - ток с более высокой частотой (20-40 имп/сек).

Медикаментозная терапия должна быть индивидуальной, дифференцированной, минимально достаточной. Из лекарственных препаратов в первую очередь следует применять наиболее известные, наиболее "мягкие", щадящие, обладающие наименьшим побочным действием. С полным правом к таким препаратам можно отнести фитосредства. При симпатикотонии обычно назначаются фитосредства седативного действия: валериана, пустырник, боярышник, зверобой, майский ландыш, шалфей и др., а при ваготонии - общетонизирующие средства типа женьшеня, элеутерококка, лимонника, заманихи и др.

Для лечения вегетативных нарушений у детей широко используются транквилизаторы, основным эффектом которых является уменьшение эмоциональной напряженности, тревоги и страха. При симпатикотонии предпочтение отдают сибазону (седуксену, реланиуму, диазепаму), феназепаму, нозепаму (тазепаму), при ваготонии - амизилу. При назначении транквилизаторов рекомендуется учитывать наличие у ребенка гипер- или гипостенического состояния (Н.А. Белоконь и соавт., 1987). У детей с гиперстеническими проявлениями (психомоторная возбудимость, раздражительность, аффективные реакции, тревога, страх и т.д.) следует использовать мепробамат, сибазон, нозепам, феназепам. У детей с гипостеническими проявлениями (апатия, вялость, слабость, подавленность, повышенная утомляемость и т.д.) показано применение так называемых "дневных транквилизаторов", обладающих умеренным активирующим действием: грандаксина, рудотеля. Если у ребенка постоянно отмечаются тревога, подавленное настроение, тоска, не купируемые транквилизаторами, то к лечению следует добавить антидепрессанты: азафен, амитриптилин, мелипрамин. Последние два препарата обладают холинолитическим эффектом, поэтому применяются при ваготонии. Амитриптилин эффективнее при тревожнодепрессивных состояниях, а мелипрамин - при астенодепрессивных, сопровождающихся психомоторной заторможенностью. При выраженной тревоге, сопровождаемой двигательным беспокойством, тиками, стойким болевым синдромом, страхами следует назначить нейролептики: сонапакс, френолон и др. У детей с резидуально-органическими изменениями ЦНС, плохой памятью полезно применение церебропротекторов: ноотропила (пирацетама), пиридитола (энцефабола), пантогама, фенибута, глютаминовой кислоты.

Таким образом, при лечении СВД в первую очередь необходимо учитывать исходный вегетативный тонус, патогенетическую сущность изменений в организме. Симпатикотония отражает преобладание эрго

тропных катаболических реакций в организме, состояние хронического стресса. Поэтому при симпатикотонии показано назначение стресслимитирующих препаратов, к которым относятся седативные фитосредства, фенибут, пантогам, пикамилон, - адреноблокаторы (обзидан и др.), мембраностабилизирующие препараты, дезагреганты. Среди витаминов предпочтение следует отдавать витаминам А и Е. С целью коррекции электролитных нарушений в первую очередь должны быть назначены препараты калия и магния.

Ваготония отражает преобладание трофотропных реакций в организме, предрасполагает к гиперреактивности бронхов, гиперсекреции пищеварительных желез, аллергии, нарушениям микрогемодинамики, астенодепрессивным состояниям. Поэтому при ваготонии целесообразно применение адаптогенов, атропинсодержащих препаратов, амизила, "дневных транквилизаторов", антидепрессантов, нейролептиков, церебропротекторов. При ваготонии рекомендуется назначение витаминов В6 и С, препаратов кальция.

Особого внимания заслуживает терапия вегетативных кризов. При симпатикоадреналовых кризах показано назначение  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторов (пирроксана, обзидана и др.), препаратов, обладающих седативным эффектом (седуксена, феназепам, тазепам, фенибут, пантогам и др.). При вагоинсулярных кризах рекомендуется подкожное введение атропина, назначение атропинсодержащих препаратов (беллоида, беллатаминала и др.), адаптогенов, грандаксина, амизила.

Лечение отдельных клинических синдромов - обязательный компонент терапии вегетативных расстройств. При синдроме артериальной гипертензии в первую очередь используются немедикаментозные методы лечения: организация правильного режима дня, достаточный сон, физические упражнения, диета с ограничением соли (до 6 г и меньше в сутки) и увеличением продуктов, богатых калием и магнием, мероприятия, направленные на уменьшение массы тела. Родители должны следить за тем, чтобы в семье и школе у ребенка было меньше стрессовых ситуаций. Полезны психотренинг, гидротерапия, лазеротерапия на паравerteбральные зоны, иглорефлексотерапия. Рекомендуются пищевые добавки, содержащие L-аргинин - предшественник оксида азота. Фармакологическое лечение применяется в тех случаях, когда имеются факторы высокого сосудистого риска (инфаркты миокарда, инсульты, гиперлипидемия, ожирение у близких родственников), неэффективны проводимые мероприятия, сохраняется высокое артериальное давление с признаками гипертрофии левого желудочка сердца или микроальбуминурией, отмечаются гипертонические кризы. У детей с гиперкинетическим кровообращением показаны  $\beta$ -адреноблокаторы: обзидан, атенолол (в возрасте старше 12 лет), у детей с гипокинетическим кровообращением - диуретики (фуросемид), при наличии гипертрофии миокарда

да - ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, энап и др.), антагонисты кальция (никардипин, фелодипин и др.).

При синдроме артериальной гипотензии лечение также должно начинаться с немедикаментозных методов: нормализации режима дня, питания, водных процедур, систематических занятий физическими упражнениями, физиотерапии, массажа, психотерапии. Из лекарственных препаратов целесообразно использовать адаптогены (настойки элеутерококка, женьшеня, заманихи, китайского лимонника и др.), транквилизаторы с активирующим действием (грандаксин, рудотель, феназепам), психостимуляторы (сиднокарб), церебропротекторы (пантогам, ноотропил, энцефабол, глютаминовая кислота и др.), препараты кальция, стимулы.

Лечение синдрома цефалгии зависит от вида головной боли. При головной боли напряжения и в стадию ауры мигрени назначаются препараты, улучшающие мозговое кровообращение: кавинтон (винпоцетин), циннаризин (стугерон), трентал и др. В стадию мигренозной головной боли могут быть использованы эрготамин, кофетамин, ригетамин, аспирин с кодеином, суматриптан.

При вестибулопатии показаны водные процедуры, массаж позвоночника, физио- и психотерапия. Из медикаментозных средств рекомендуются препараты, нормализующие вегетативный тонус и вегетативную реактивность, а также препараты, улучшающие функцию вестибулярного аппарата: циннаризин, аминалон, пирроксан, бетасерк, вертиго-хель.

У детей с термоневрозом, дыхательным неврозом, кардиалгией и другими клиническими синдромами в первую очередь необходима коррекция вегетативных расстройств. При кардиалгии применяются корвалол, валокордин. У детей с акротрофоневрозом эффективны пикамилон, трентал, циннаризин, пирроксан.

При синдроме раздраженного кишечника большое значение имеют рекомендации по питанию. Если в клинической картине доминируют запоры, то показана пища, обогащенная балластными веществами (овощи, фрукты, хлеб из муки грубого помола). В настоящее время популярны препараты из оболочек семян подорожника. Наиболее известный из них - мукофальк. Этот препарат способствует нормализации моторики кишечника, уменьшению метеоризма и болей в животе. Кроме того, при запорах целесообразно назначать средства, усиливающие пропульсивную моторику кишечника: цизаприд (перистил), нормазу, лактулозу. Эффективен при запорах дебридат, нормализующий двигательную активность ЖКТ через энкефалинэргическую систему. Если выражен диарейный синдром, то следует применять лоперамид (имодиум). Помимо этого могут быть использованы буферные алюминийсодержащие антациды (альмагель, маалокс, гастал и др.), энтеросорбенты (смекта), дебридат. В случае преобладания болевого синдрома показаны спазмо-

литики: бускопан, спазмомен, метеоспазмил, риабал, дебридат, но-шпа, папаверин и др. При выраженных проявлениях метеоризма целесообразно применение эспумезана-40. По показаниям детям с синдромом раздраженного кишечника могут быть назначены биопрепараты (бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин, примадофилус, линекс и др.), полиферментные средства (панцитрат, креон, мезим-форте и др.), бактериальные препараты (бактисубтил, энтерол и др), антидепрессанты.

Лечение дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) проводится с учетом ее формы (гипертонической, гипотонической). При обеих формах рекомендуется диета с ограничением острого, соленого, пряностей, копченостей, жаренных и жирных продуктов, пищи, богатой экстрактивными веществами. У детей с гипертонической формой ДЖВП показано назначение спазмолитиков (см. выше), желчегонных средств - холеретиков (фламина и т.п.) Оправдано применение препарата холагогум, обладающего холеретической и спазмолитической активностью. Широко используются такие желчегонные травы как кукурузные рыльца, бессмертник, барбарис, пижма. Рекомендуются тепловые процедуры, минеральные воды в подогретом виде без газов малыми порциями по 40-50 мл 4-5 раз в день. У детей с гипотонической формой следует комбинировать холеретики и холекинетики (сульфат магния, сорбит, ксилит и др.). Эффективен электрофорез с сульфатом магния. Показаны тюбажи с минеральной водой (Славянская, Смирновская, Московская, Боржоми) из расчета 3 мл/кг массы тела в утренние часы.

Для предупреждения вегетативных нарушений врач в первую очередь обращает внимание на обстановку в семье, отношение к ребенку, заботу о нем. С родителями проводится беседа о необходимости соблюдения правильного режима, достаточного сна, физических упражнений, закаливающих мероприятий, нормального питания.

### **Список литературы**

1. Ахмеджанова Х.М. Клинические характеристики и подходы к лечению артериальной гипертензии у детей. (Актуальные вопросы кардиологии и вегетологии детского возраста. Сборник научных трудов. Москва, 1986.).
2. Белоконь Н.А., Осокина Г.Г., Леонтьева И.В. и др. Вегетативно-сосудистая дистония у детей. (Методические рекомендации. М., 1987.).
3. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. Том 1. - М. "Медицина", 1987.
4. Белозеров Ю.М., Гнусаев С.Ф. Пропалс митрального клапана у детей. Москва, 1985.
5. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. Москва, 1998.
6. Кваскова И.В., Шварков С.Б. Клинические проявления мигрени у детей. (журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова Т 99, 1999, 1, с.14-16.
7. Кузмичев Ю.Г., Ипатов Ю.П. Вегетативная дисфункция у детей. Пособие для студентов и врачей. Нижний Новгород, 1998. 138с.
8. Кушнир С.М. Клинико-функциональная характеристика системной и региональной нейроциркуляторной дистонии в различные периоды детства, разработка принципов физической реабилитации. (Автореферат дисс. доктора мед. наук. Иваново, 1999. 30 с.
9. Леонтьева И.В., Ахмеджанова Х.М. Артериальная гипотензия. Кардиология детского возраста. Тверь, 1995.
10. Леонтьева И.В., Курочкин А.А., Неудухин Е.В. Артериальная гипертензия Кардиология детского возраста. Тверь, 1995.
11. Неудухин Е.В. Некоторые вопросы адаптации детского организма при действии неблагоприятных факторов окружающей среды. Школа здоровья. 1995, 1. с.19-24.
12. Неудухин Е.В., Джафарова Т.Д., Степаненко С.М., Павлова Л.В. Состояние центральной гемодинамики при гипотрофии у детей грудного возраста. Педиатрия, 1993, 2, с. 56-59.
13. Осокина Г.Г. Новый подход к оценке вегетативной нервной системы здоровых детей. Современные методы диагностики в педиатрии. Сборник научных трудов. М., 1985. с. 94-98.
14. Пеший Н.Н., Неудухин Е.В., Траверсе Г.М. и др. Особенности адаптационно-приспособительных реакций в раннем неонатальном периоде у детей с внутриутробной гипотрофией. Актуальные проблемы педиатрии. Тезисы докладов областной научно-практич. конф. Тамбов, 1990, с.39-40.
15. Талицкая О.Е., Шварков С.Б. Цефалгический синдром при вегетативной дисфункции у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова, Т.99, 1999, 1, с.11-13.

## Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь

Под **гастроэзофагальной рефлюксной болезнью** (ГЭРБ) понимается развитие широкого спектра поражений пищевода, а также экстрапищеводных проявлений, причиной которых является патологический заброс содержимого желудка в пищевод. Она развивается вне зависимости от того, возникают ли морфологические изменения в пищеводе или нет. ГЭРБ - наиболее часто встречающаяся гастроэнтерологическая патология. Частота ее в популяции составляет 2-4%. При эндоскопическом исследовании верхних отделов ЖКТ это заболевание обнаруживают в 6-12% случаев.

С точки зрения общей патологии, **рефлюкс**, как таковой, представляет собой перемещение жидкого содержимого в любых сообщающихся полых органах в обратном, антифизиологическом направлении. Это может произойти как в результате функциональной недостаточности клапанов и/или сфинктеров полых органов, так и в связи с изменением градиента давления в них. Гастро-эзофагальный рефлюкс (ГЭР) означает непроизвольное затекание или заброс желудочного, либо желудочно-кишечного содержимого в пищевод. В основном, это нормальное явление, наблюдаемое у человека, при котором не развиваются патологические изменения в окружающих органах.

**Физиологический ГЭР** обычно отмечается после приема пищи, характеризуется отсутствием клинических симптомов, незначительной продолжительностью эпизодов ГЭР, редкими эпизодами рефлюксов во время сна. Помимо физиологического ГЭР, при длительной экспозиции кислого желудочного содержимого в пищеводе, может возникать **патологический ГЭР**, который наблюдается при **ГЭРБ**. При этом нарушается физиологическое перемещение химуса, которое сопровождается поступлением в пищевод и далее, в ротоглотку, содержимого, способного вызвать повреждение слизистых оболочек. Для патологического ГЭР характерны частые и продолжительные эпизоды рефлюксов, наблюдаемые днем и ночью и обуславливающие возникновение симптомов, свидетельствующих о поражении слизистой оболочки пищевода и других органов. Кроме того, в пищевод попадает несвойственная для него микробная флора, которая может также вызвать воспаление слизистых оболочек.

ГЭР впервые описан Quinke в 1879 году. И, несмотря на такой длительный срок изучения данного патологического состояния, проблема остается до конца не разрешенной и достаточно актуальной. Прежде всего, это обусловлено широким спектром осложнений, которые вызывает ГЭР. Среди них: рефлюкс-эзофагит, язвы и стриктуры пищевода, бронхиальная астма, хроническая пневмония, фиброз легких и многие другие.

Патология желудочно-кишечного тракта при бронхиальной астме (БА) встречается весьма часто. При этом патологический ГЭР, рассматривается в качестве триггера приступов астмы, преимущественно в ночной период. Приступ удушья, связанный с аспирацией желудочного содержимого, впервые описал Osler в 1892 г. Дальнейшие исследования положили начало детальному изучению проблемы, при этом был введен термин **"рефлюкс-индуцированная астма"**. Было выявлено снижение проходимости дыхательных путей на фоне изжоги (одного из проявлений ГЭР), что позже было подтверждено экспериментально. Необходимо подчеркнуть, что ранее проблема взаимосвязи между ГЭР и респираторными расстройствами рассматривалась лишь в связи с легочной аспирацией. В последнее время доказана ведущая роль ГЭР в развитии кардио-респираторных симптомов, которые включают в себя: рефлексорный бронхоспазм, рефлексорный ларингоспазм, рефлексорное центральное апноэ и рефлексорную брадикардию.

Основными причинами патологического ГЭР, решающего фактора в развитии гастро-эзофагальной рефлюксной болезни, считают несостоятельность желудочно-пищеводного перехода (недостаточность нижнего пищеводного сфинктера, учащение эпизодов транзиторного расслабления нижнего пищеводного сфинктера), недостаточную способность пищевода к самоочищению и нейтрализации соляной кислоты, патологию желудка, приводящую к учащению эпизодов физиологического ГЭР.

Выделяют ряд структур, обеспечивающих антирефлюксный механизм: диафрагмально-пищеводную связку, слизистую «розетку» (складка Губарева), ножки диафрагмы, острый угол впадения пищевода в желудок (угол Гиса), протяженность абдоминальной части пищевода. Однако доказано, что в механизме закрытия кардии основная роль принадлежит нижнему пищеводному сфинктеру (НПС), недостаточность которого может быть абсолютной или относительной. НПС или кардиальное мышечное утолщение, строго говоря, не является анатомически автономным сфинктером. В то же время, НПС представляет собой мышечное утолщение, образованное мышцами пищевода, имеет особую иннервацию, кровоснабжение, специфическую автономную моторную деятельность, что позволяет трактовать НПС как обособленное морфофункциональное образование. Наибольшую выраженность НПС приобретает к 1-3 году жизни. Кроме того, к антирефлюксным механизмам защиты пищевода от агрессивного желудочного содержимого можно отнести ощелачивающее действие слюны и «клиренс пищевода», т.е. способность к самоочищению посредством пропульсивных сокращений. В основе данного явления лежит первичная (автономная) и вторичная перистальтика, обусловленная глотательными движениями. Немаловажное значение среди антирефлюксных механизмов занимает, так называемую, «тканевую резистентность» слизистой оболочки. Выделяют не

сколько составляющих тканевой резистентности пищевода: предэпителиальная (слой слизи, неперемешиваемый водный слой, слой бикарбонатных ионов); эпителиальная структурная (клеточные мембраны, межклеточные соединительные комплексы); эпителиальная функциональная (эпителиальный транспорт  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ,  $\text{Na}^+$ -зависимый транспорт  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ; внутриклеточные и внеклеточные буферные системы; клеточная пролиферация и дифференцировка); постэпителиальная (кровоток, кислотно-щелочное равновесие ткани).

ГЭР обычное физиологическое явление у детей первых трех месяцев жизни и часто сопровождается привычным срыгиванием или рвотой. Помимо недоразвития дистального отдела пищевода, в основе рефлюкса у новорожденных лежат такие причины как незначительный объем желудка и его шарообразная форма, замедление опорожнения. В основном физиологический рефлюкс не имеет клинических последствий и проходит спонтанно, когда эффективный антирефлюксный барьер постепенно устанавливается с введением твердой пищи. У детей более старшего возраста к ретроградному забросу пищи могут привести такие факторы, как увеличение объема желудочного содержимого (обильная еда, избыточная секреция соляной кислоты, пилороспазм и гастростаз), горизонтальное или наклонное положение тела, повышение внутрижелудочного давления (при ношении тугого пояса и употреблении газообразующих напитков). Нарушение антирефлюксных механизмов и механизмов тканевой резистентности приводят к широкому спектру патологических состояний, указанных ранее и требуют соответствующей коррекции.

В ротоглотке соседствуют начальные отделы респираторного и гастроинтестинального трактов. Движение пищи и секрета в этом смежном пространстве требует согласованного нейромускулярного контроля, чтобы предотвратить попадание химуса в трахеобронхиальное дерево. Поэтому одной из причин поражения респираторного тракта может также являться аспирация содержимого ротовой полости во время акта глотания (поперхивание на фоне бульбарных расстройств и др.). Процесс микроаспирации в результате патологического ГЭР может стать причиной развития таких состояний, как хронический бронхит, повторные пневмонии, легочный фиброз, эпизоды удушья, апноэ.

Несостоятельность антирефлюксного механизма может быть первичной и вторичной. Вторичная несостоятельность может быть обусловлена грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, пилороспазмом и/или пилоростенозом, стимуляторами желудочной секреции, склеродермией, желудочно-кишечной псевдообструкцией и т.д.

Давление нижнего пищеводного сфинктера также снижается под влиянием гастроинтестинальных гормонов (глюкагона, соматостатина, холецистокинина, секретина, вазоактивного интестинального пептида, энкефалинов), ряда медикаментозных препаратов: антихолинергических веществ, кофеина, блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, нитратов,



теофиллина, блокаторов кальциевых каналов (верапамила, нефидипина), опиатов и пищевых продуктов (алкоголя, шоколада, кофе, жиров, пряностей, никотина).

В основе первичной несостоятельности антирефлюксных механизмов детей раннего возраста, как правило, лежат нарушения регуляции деятельности пищевода со стороны вегетативной нервной системы. Вегетативная дисфункция, чаще всего, обусловлена гипоксией головного мозга, развивающейся в период неблагоприятно протекающих беременности и родов. Высказана оригинальная гипотеза о причинах реализации стойкого ГЭР. Данный феномен рассматривается с точки зрения эволюционной физиологии и ГЭР отождествляется с таким филогенетически древним приспособительным механизмом, как руминация. Повреждение демпинговых механизмов вследствие родовой травмы приводит к появлению функций не свойственных человеку как биологическому виду и носящих патологический характер. Установлена взаимосвязь между натальными повреждениями позвоночника и спинного мозга, чаще в шейном отделе, и функциональными расстройствами пищеварительного тракта. При исследовании шейного отдела позвоночника, у таких больных часто выявляются дислокация тел позвонков на различных уровнях, задержка сроков окостенения бугорка передней дуги 1-го шейного позвонка, ранние дистрофические изменения в виде остеопороза и платиспондилии, реже - деформации. Указанные изменения обычно сочетаются с различными формами функциональных нарушений пищеварительного тракта и проявляются дискинезией пищевода, недостаточностью нижнего пищеводного сфинктера, кардиоспазмами, перегибом желудка, пилородуоденоспазмами, дуоденоспазмами, дискинезией тонкой и ободочной кишки. У 2/3 больных выявляются сочетанные формы функциональных нарушений: различные типы дискинезии тонкой кишки с ГЭР и стойким пилороспазмом.

Поражение слизистой оболочки пищевода может возникнуть вторично при целом ряде соматических, паразитарных, сосудистых и других заболеваниях ребенка. Необходимо отметить, что в гастроэнтерологии изолированное поражение одного органа скорее исключение, чем правило. То есть, выявление поражения пищевода, должно служить поводом для поиска патологии в других органах пищеварительной системы и, наоборот, при патологии последних следует исключить сочетанное поражение пищевода. Слизистая оболочка дистальной части пищевода часто поражается при хронических заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки: антральном гастрите, гастродуодените, язвенной болезни. Для этих заболеваний характерно постоянно повышенное кислотообразование, оказывающее влияние на нижний пищеводный сфинктер (Таблица 6).

**Таблица 6 Классификация эндоскопических признаков ГЭРБ у детей (по I.Tytgat в модификации В.Ф.Приворотского и соавт.)**

<p><b>1 степень.</b> Умеренно выраженная очаговая эритема и (или) рыхлость слизистой абдоминального отдела пищевода. Умеренно выраженные моторные нарушения в области НПС (подъем Z-линии до 1 см), кратковременное провоцированное субтотальное (по одной из стенок) пролабирование на высоту 1-2 см., снижение тонуса НПС.</p>
<p><b>2 степень.</b> То же + тотальная гиперемия абдоминального отдела пищевода с очаговым фибринозным налетом и возможным появлением одиночных поверхностных эрозий, чаще линейной формы, располагающихся на верхушках складок слизистой пищевода. Моторные нарушения: отчетливые эндоскопические признаки НКЖ, тотальное или субтотальное провоцированное пролабирование на высоту 3 см с возможной частичной фиксацией в пищеводе.</p>
<p><b>3 степень.</b> То же + распространение воспаления на грудной отдел пищевода. Множественные (иногда сливающиеся эрозии), расположенные не циркулярно. Возможна повышенная контактная ранимость слизистой. Моторные нарушения: то же + выраженное спонтанное или провоцированное пролабирование выше ножек диафрагмы с возможной частичной фиксацией.</p>
<p><b>4 степень.</b> Язва пищевода. Синдром Баретта. Стеноз пищевода.</p>

Одним из грозных осложнений хронического гепатита, цирроза печени, тромбоза селезеночной вены и некоторых редких заболеваний (**болезнь Брилла-Симмерса, синдром Бадда-Киари**) является портальная гипертензия, в основе которой лежит нарушение оттока крови из системы воротной вены. В результате происходит расширение вен пищевода, которые выбухают в просвет в виде стволов и узлов, объединенных мелкими сосудистыми сплетениями. Постоянный венозный застой вызывает нарушение трофики слизистой оболочки и всей стенки пищевода, приводит к ее атрофии и дилатации пищевода и возникновению ГЭР. Патологические изменения в органах желудочно-кишечного тракта присущи и отдельным формам системных заболеваний соединительной ткани. Наиболее четкие клинко-морфологические изменения в пищеводе обнаруживаются при склеродермии, дерматомиозите, узелковом периартериите, системной красной волчанке. В ряде случаев изменения в пищеводе при системных заболеваниях соединительной ткани предшествуют выраженной клинической симптоматологии основного заболевания, выступают в роли предвестников. Чаще изменения пищевода возникают при системной склеродермии. Их частота составляет 50-84%. Ведущим патогенетическим механизмом поражения пищевода при данном заболевании является снижение его двигательной функции. На ранних стадиях это обусловлено вазомоторными расстройствами, в

дальнейшем - атрофией мышц. Прежде всего, нарушается перистальтика, а затем мышечный тонус.

Достаточно типичным проявлением является ГЭР и при **муковисцидозе**. Это обусловлено рядом факторов:

нарушение функций желудка: замедление опорожнения желудка, повышение продукции HCl и нарушение моторной функции;

респираторные нарушения: вторичное повышение внутрибрюшного давления во время приступов кашля;

физиотерапия: постуральный дренаж может стимулировать ГЭР у отдельных пациентов.

При **синдроме Sandifer I**, который встречается у детей моложе 6 месяцев, ГЭР сочетается с кратковременными тоническими сокращениями верхних конечностей с напряжением мышц шеи и наклоном головы (I тип) или когда ГЭР вызван наличием диафрагмальной грыжи (II тип). Эти явления наблюдаются обычно после приема пищи. Специфическая эпилептическая активность на ЭЭГ отсутствует. При этом лечение ГЭР вызывает улучшение.

Как уже указывалось ранее, одним из наиболее грозных осложнений ГЭР является микроаспирация содержимого желудка в дыхательные пути. Легочная аспирация, вызванная ГЭР, в ряде случаев может быть причиной пневмонии, абсцесса легких и синдрома внезапной детской смерти, в основе которого часто лежит центральное апноэ или рефлексоторный бронхоспазм. Кроме того, отмечена взаимосвязь между ГЭР и рефлексоторным бронхоспазмом, который реализуется в связи повышенным влиянием блуждающего нерва.

Механизм микроаспирации вызывает интерес исследователей уже многие годы. Защита против легочной аспирации включает в себя координацию глотательного рефлекса и закрытие голосовой щели во время глотания. Состояние верхнего пищеводного сфинктера, перистальтика пищевода определяют развитие микроаспирации при ГЭР. При непосредственном длительном контакте забрасываемого содержимого возможно повреждение слизистой оболочки дыхательных путей, ведущее к развитию бронхоспазма, увеличению выработки секрета бронхиального дерева. При транзитном контакте аспирируемого содержимого возможна стимуляция кашлевого рефлекса. В развитии кашля в данном случае играет роль вовлечение специфических фарингеальных рецепторов.

*Микроаспирация* – один из возможных компонентов механизма развития **рефлюкс-индуцированной астмы**. Однако документально подтвердить это довольно сложно. Информативным методом выявления микроаспирации оказалось радиоизотопное сканирование. По мнению ряда авторов, наиболее значимым в формировании ГЭР-индуцированной

астмы является рефлекторный механизм развития приступов удушья. Увеличение числа патологических рефлюксов на фоне повышения интрагастральной секреции кислоты (соответственно циркадным ритмам выработки соляной кислоты) преимущественно происходит в период с 0 до 4 ч утра. Забрасываемое агрессивное содержимое вызывает стимуляцию вагусных рецепторов дистальной части пищевода рефлекторно, индуцируя бронхоконстрикторный эффект.

При использовании пищеводной pH-метрии было продемонстрировано увеличение частоты ГЭР, влекущее за собой приступы удушья у пациентов с бронхиальной астмой. Отмечено значительное снижение насыщения крови кислородом и объема форсированного выдоха за 1 сек у пациентов с бронхиальной астмой при орошении дистальной части пищевода слабым раствором HCl и повышение сопротивления дыхательных путей. Эффект бронхоконстрикции более выражен у пациентов с рефлюкс-эзофагитом, что свидетельствует о значимости воспалительного процесса слизистой оболочки пищевода в патогенезе приступов удушья. Данные о выраженности бронхоконстрикторного эффекта у пациентов с рефлюкс-эзофагитом указывают на возможность вовлечения в патологический механизм вагусных рецепторов при наличии воспалительного процесса слизистой оболочки пищевода. Ряд авторов высказывают предположение о наличии специфических рецепторов повреждения слизистой оболочки пищевода, так называемых ноцицепторов. Эта теория, вероятно, может объяснить, почему физиологический рефлюкс не приводит к кашлю, приступам удушья. Возникающий в результате ГЭР кашель в какой-то мере можно расценить как активацию легочных защитных механизмов. Однако кашель ведет к повышению внутригрудного давления, усугубляя патологический рефлюкс и вновь запуская механизм активации вагусных рецепторов. Предположительный механизм развития рефлюкс-индуцированного бронхоспазма следующий: эзофагальные рецепторы, реагируя на заброс желудочного содержимого, активируют рефлекторную дугу – вагусные афферентные волокна → ядро вагуса → эфферентные волокна. Влияние на бронхиальное дерево проявляется в виде рефлекторного кашля или бронхоспазма.

Патологический ГЭР у детей с бронхиальной астмой по данным различных авторов выявляется в 25-80% случаев (в зависимости от критериев, использованных для выявления рефлюкса), при значительно меньшей выявляемости в контрольной группе. Чаще ГЭР выявляется у детей с ярко выраженными симптомами ночной бронхиальной астмы. Это объясняется тем, что рефлюкс желудочного содержимого в ночное время вызывает более длительное воздействие кислоты на слизистую оболочку пищевода (из-за положения ребенка на спине, уменьшения количества слюны и числа глотательных движений) и обуславливает реализацию бронхоспазма за счет микроаспирации и нейрорефлекторного механизма. Согласно исследованиям S.Orenstein помимо бронхос

пазма, ГЭР может служить причиной ларингоспазма, с последующим развитием апноэ, стридора и синдрома внезапной детской смерти. Данный феномен наблюдается чаще у детей раннего возраста. Ларингоспазм, как правило, развивается внезапно, блокируя проникновение воздуха в дыхательные пути. Это проявляется обструктивным апноэ, при котором ток воздуха в легкие прекращен, несмотря на продолжающиеся попытки дыхания. При неполном ларингоспазме воздух поступает в дыхательные пути, и резистентность суженной гортани реализуется в виде стридора. У детей раннего возраста, кроме рефлекторно-обструктивного апноэ, вызванного ГЭР, наблюдается рефлекторное центральное апноэ. Соотношение центрального механизма возникновения апноэ у младенцев с состоянием верхнего отдела желудочно-кишечного тракта говорит о том, что во время кормления детей при сосании и глотании происходит задержка дыхания, которая может достигнуть патологической длительности. Афферентная импульсация с ларингеальных и назофарингеальных рецепторов верхнего гортанного нерва, граничащих с орофарингсом, может вызвать сочетанное с глотанием центральное апноэ.

Таким образом, из вышеизложенного следует, что ГЭР может быть причиной широкого спектра респираторных расстройств, обусловленных как непосредственным воздействием кислого желудочного содержимого, так и нейрорефлекторными механизмами. С другой стороны, респираторные расстройства могут сами явиться причиной развития ГЭР, если они влияют на какой-либо из антирефлюксных механизмов (повышение абдоминального давления и снижение внутригрудного давления). Так, например, абдоминальное давление повышается при форсированном выдохе, вызванном кашлем или одышкой. Внутригрудное давление понижается под действием форсированного выдоха при стридоре или икоте (поэтому стридор и икота, возможно, вызываемые ГЭР, могут, в свою очередь, усилить проявление рефлюкса).

**Клиническая картина ГЭРБ** у детей характеризуется упорными рвотами, срыгиваниями, отрыжкой, икотой, утренним кашлем. В дальнейшем, присоединяются такие симптомы как чувство горечи во рту, изжога, боли за грудиной, дисфагия, ночной храп, приступы затрудненного дыхания, поражение зубной эмали. Как правило, такие симптомы как изжога, боли за грудиной, в области шеи и спины наблюдаются уже при воспалительных изменениях слизистой оболочки пищевода, т.е. при рефлюкс-эзофагите. Полезно выяснить, какие факторы усиливают или ослабляют симптомы рефлюкса: положение тела, особенности питания, прием лекарственных препаратов. Многие авторы подчеркивают, что рефлюкс-эзофагит является причиной возникновения болей, напоминающих стенокардию, но не связанных с заболеваниями сердца. Для этого проявления рефлюкс-эзофагита характерно возникновение боли при горизонтальном положении тела и купирование болей приемом антацидов.

К так называемым внепищеводным проявлениям ГЭРБ относят рефлюксный ларингит, фарингит, отит, ночной кашель. В 40 – 80% случаев ГЭРБ регистрируется у пациентов с БА. Особенностью течения ГЭРБ при БА является преобладание легочных симптомов над проявлениями патологии пищевода. В ряде случаев пациенты указывают, что усиление проявлений патологии ЖКТ предшествует обострению БА. Часто поздний ужин, обильная еда могут спровоцировать диспепсические расстройства (изжогу, отрыжку и т. д.), а затем и развитие приступа удушья. Особое внимание следует уделять наличию заболеваний, являющихся фоновыми для ГЭРБ, к числу которых относят хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит, панкреатит и др. Тщательный распрос пациента, анализ анамнестических данных позволяют выбрать правильную тактику диагностики и лечения.

Среди инструментальных методов **диагностики** наиболее информативными являются 24-часовая рН-метрия и функциональные диагностические тесты (эзофагальная манометрия). Сочетание этих методов позволяет оценить состоятельность нижнего пищеводного сфинктера у пациента по продолжительности кислой и щелочной фазы в клино- и ортоположении, давление в области пищеводно-желудочного перехода. Возможно, также проведение фармакологических проб, в частности введение щелочных и кислых растворов с целью оценки интенсивности рефлюкса и степени компенсации антирефлюксных механизмов. Также в диагностике ГЭР у детей большую ценность представляют радиоизотопные и рентгенофункциональные исследования, которые включают водно-сифонную пробу или нагрузку с газообразующей смесью. В тоже время, получение нормальных рентгенограмм полностью наличия рефлюкса не исключает. В последние годы применяется метод эзографии для выявления желудочно-пищеводного рефлюкса.

“Золотым стандартом” диагностики рефлюкс-эзофагита на современном этапе является эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки пищевода. Эндоскопический метод позволяет выявить отек и гиперемия слизистой оболочки пищевода, ее эрозивно-язвенные поражения. Гистологическое исследование биоптата позволяет точно определить наличие и степень выраженности воспалительного процесса слизистой оболочки пищевода. Эзофаготономография (манометрия) используется для оценки тонуса НПС и состояния моторной функции желудка. В настоящее время применяется компьютеризированное измерение тонуса НПС. Манометрическим признаком ГЭР служит изменение характера сокращений пищевода и самого сократительного комплекса (снижение амплитуды, увеличение продолжительности сокращений, неправильная форма сократительного комплекса). 24-часовое мониторирование рН пищевода дает возможность выявить общее число эпизодов рефлюкса в течение суток и их продолжительность

(нормальные показатели pH пищевода составляют 5,5 – 7,0, в случае рефлюкса менее 4). ГЭРБ диагностируется лишь в том случае, если общее количество эпизодов ГЭР в течение суток более 50 или общая продолжительность снижения pH в пищеводе до 4 и менее, превышает 1 ч. Сопоставление результатов исследования с данными записей дневника пациента (регистрация периодов приема пищи, препаратов, времени появления болей, изжоги и т. д.) позволяет оценить роль наличия и выраженности патологического рефлюкса в возникновении тех или иных симптомов. Наличие нескольких датчиков (3–5) позволяет выявить длительность и высоту заброса, что информативно в случае исследования рефлюкс-индуцированной легочной патологии. Мониторирование pH может осуществляться в сочетании с другими методами исследования, например, оценкой функции внешнего дыхания, полисомнографией. Информативным методом выявления ГЭР также является сцинтиграфия пищевода. Для проведения тестирования используют коллоид сульфата технеция. Тест считается чувствительным и специфичным. Задержка в пищеводе изотопа более чем на 10 мин указывает на замедление эзофагального клиренса. Кроме того, тест информативен для оценки эвакуации желудочного содержимого. В ряде случаев метод позволяет зафиксировать рефлюкс-индуцированную микроаспирацию. Рентгенография пищевода фиксирует заброс контрастного вещества из желудка в просвет пищевода, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

**Терапия ГЭРБ**, учитывая многокомпонентность данного патофизиологического феномена, комплексная. Она включает диетотерапию, постуральную, медикаментозную и немедикаментозную терапию, хирургическую коррекцию (так называемая “степ-терапия”). Выбор метода лечения или их комбинация проводится в зависимости от причин рефлюкса, его степени и спектра осложнений. Также своевременная диагностика и адекватная терапия ГЭРБ позволяют снизить частоту приступов удушья и улучшить качество жизни пациентов с БА.

Основные принципы **консервативного лечения** рефлюкс-эзофагита включают:

- рекомендацию больному определенного образа жизни и диеты;
- назначение препаратов, подавляющих желудочную секрецию (антациды, адсорбенты);
- назначение препаратов, стимулирующих моторно-эвакуаторную функцию пищеварительного тракта (прокинетики);
- использование препаратов, оказывающих протективное действие на слизистую оболочку пищевода.

Первый этап лечебных мероприятий - это **постуральная терапия**. Она направлена на уменьшение степени рефлюкса и способствует

очищению пищевода от желудочного содержимого, уменьшая риск возникновения эзофагита и аспирационной пневмонии. Кормление **грудного ребенка** должно проходить в положении сидя под углом 45-60°. Этот угол наклона может поддерживаться с использованием ремней и кресла с жесткой спинкой. Ношение ребенка в вертикальном положении после кормления в течение короткого промежутка времени совершенно бесполезно. Постуральное лечение должно поддерживаться в течение дня и также ночью, когда нарушается очищение нижнего отдела пищевода от аспирата, вследствие отсутствия перистальтических волн (вызванных актом глотания) и нейтрализующего эффекта слюны.

При отсутствии эффекта от постуральной терапии, больным рекомендуется **диетическая коррекция**. Согласно мнению исследователей целесообразно использование сгущенной или коагулированной пищи. Это можно достигнуть добавлением коагулянтов, таких как препарат рожкового дерева «Нестаргель» в молочную смесь. Данный препарат имеет огромные преимущества перед добавлением каш, так как не имеет пищевой ценности и таким образом можно избежать нежелательного добавления калорий. Родителей необходимо предупреждать, что «Нестаргель» может быть причиной частого студнеобразного стула, наличие которого может сделать необходимой его временную отмену.

Клейковина рожкового дерева (камедь) - это гель образующий комплекс углеводов (галактоманнан). Ее приготавливают из семян белой акации, которая растет в ряде средиземноморских стран. Клейковина акации в отличие от каш и рисовых отваров обладает слабительным эффектом, обусловленным волокнистой структурой. Она также не имеет пищевой ценности, так как не гидролизует ферментами желудочно-кишечного тракта.

В последние годы разработаны готовые детские питательные смеси, включающая клейковину рожкового дерева (камедь) – «Фрисовом» и «Нутрилон» и др., а также «Сэмпер», содержащая амилопектин. Так, например, «Фрисовом» – готовая к употреблению смесь, содержащая - 6 г клейковины рожкового дерева на 1 литр. Эффект от применения «Фрисовома» у детей с ГЭР по нашим данным отмечается на 10-14 день. Кроме того, целесообразно рекомендовать частое дробное питание малыми порциями.

Необходимо подчеркнуть, что сгущенная пища не может быть применена у больных с эзофагитами, так как нарушенное продвижение по пищеводу может замедлять его очищение от сгущенного материала рефлюкса.

Для **детей старшего возраста** общие рекомендации по **режиму и диете** предусматривают частое и дробное питание (5 – 6 раз в день), прием механически и химически щадящей пищи. Последний прием пищи должен быть не позднее, чем за 3 – 4 ч до сна. Необходимо избегать



употребления продуктов, усиливающих ГЭР (кофе, жиры, шоколад и т.д.). При выраженном рефлюксе рекомендуют принимать пищу стоя, после еды походить в течение получаса. Безусловную пользу приносит отказ больных от курения, употребления алкоголя, оказывающих неблагоприятное действие на слизистую оболочку пищевода. Учитывая, что развитию ГЭР способствует определенное положение тела, рекомендуется спать на кровати, головной конец которой приподнят на 20 см.

Клинически обосновано применение у детей **антацидов** из-за их нейтрализующего эффекта. У детей раннего возраста хорошо зарекомендовала себя альгинатно-антацидная смесь «Гавискон». Он назначается по 10 мл после кормления и на ночь. В желудке этот препарат образует вязкий противовоспалительный гель-антацид, который плавает как плот на поверхности желудочного содержимого и предохраняет слизистую оболочку пищевода от аспирируемого агрессивного содержимого желудка.

Детский «Гавискон» пригоден для смешивания с молочной смесью при бутылочном кормлении. Также из препаратов этой группы особое внимание заслуживают маалокс и фосфалюгель (1 – 2 пакета 2 – 3 раза в сутки, для детей старшего возраста). Высокой эффективностью при лечении ГЭР обладает смекта (по 1 пакетiku 1-3 раза в сутки). Обычно препараты принимают через 40 – 60 мин после еды, когда чаще всего возникают изжога, ретростернальный дискомфорт.

Цель **антисекреторной терапии** ГЭРБ уменьшить повреждающее действие кислого желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода. Широкое применение получили блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов (ранитидин, фамотидин). Многочисленные клинические испытания показали, что заживление слизистой пищевода происходит в 65 – 75% случаев при проведении 8-недельного курса терапии. Ранитидин (150 мг) и фамотидин (20 мг) назначаются однократно вечером после ужина (не позднее 20 ч). Длительно препараты используют в половинной суточной дозе для профилактики обострений заболевания. По антисекреторному эффекту блокатор Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы омепразол («лосек»), превосходит другие препараты. Ингибируя протонный насос, «лосек» обеспечивает выраженное и продолжительное подавление кислой желудочной секреции. Препарат лишен побочных влияний, так как в активной форме существует только в париетальной клетке. «Лосек» обычно назначают в суточной дозе 10 мг в течение 3 – 4 недель и на ночь. В ряде случаев возникает необходимость назначения ингибиторов синтеза соляной кислоты и детям раннего возраста: ранитидин («зантак») и/или фамотидин в дозе 5-10 мг/кг на прием каждые 6 часов, причем последняя доза на ночь.

Среди **прокинетиков** наиболее эффективными антирефлюксными лекарственными препаратами, используемыми в настоящее время в педиатрической практике, являются **блокаторы дофаминовых рецеп**

**торов** - прокинетики, как центральных (на уровне хеморецепторной зоны мозга), так и периферических. К ним относятся метоклопрамид и домперидон. Фармакологическое действие этих препаратов заключается в усилении антропилорической моторики, что приводит к ускоренной эвакуации содержимого желудка и повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера. Однако при назначении церукала, особенно у детей раннего возраста в дозе 0,1 мг/кг 3-4 раза в сутки мы наблюдали экстрапирамидные реакции. Также нами была описана аллергическая реакция в виде отека языка и случай агранулоцитоза.

Более предпочтителен в детском возрасте антагонист дофаминовых рецепторов – домперидон (мотилиум). Данный препарат имеет выраженный антирефлюксный эффект. Кроме того, при его применении практически не отмечены экстрапирамидные реакции у детей. Также обнаружено позитивное влияние домперидона при запорах у детей: он приводит к нормализации процесса дефекации. Мотилиум назначается в дозе от 0,25 мг/кг (в виде суспензии и таблеток) 3-4 раза в день за 30-60 минут до приема пищи и перед сном. Его нельзя сочетать с антацидными препаратами, так как для его всасывания необходима кислая среда и с антихолинергическими препаратами, которые нивелируют эффект мотилиума.

Перспективным препаратом для лечения дискинетических нарушений желудочно-кишечного тракта в целом и ГЭР, в частности, является **цизаприд** (перистил, препульсид, координакс). В основе фармакологического действия препарата лежит стимуляция выброса ацетилхолина из пресинаптических мембран на уровне мезэнтериального нервного сплетения кишечника, тем самым, усиливая кинетику пищеварительного тракта. Младенцам и детям раннего возраста цизаприд (перистил) назначается в среднем 0,2 мг/кг за прием 3-4 раза в день. Детям старшего возраста препарат назначается в суточной дозе 15-40 мг в 2-4 приема.

В заключении еще раз хочется подчеркнуть, что лечение ГЭР, учитывая его многокомпонентность, крайне сложная задача. И для ее решения необходимо детальное обследование больного ребенка, выяснение причин возникновения рефлюкса в каждом конкретном случае и тщательный подбор различных методов лечения.

# **Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки**

## **Эпидемиология язвенной болезни**

Актуальность проблемы ЯБ у детей определяется высокой частотой, хроническим рецидивирующим ее течением и возможностью опасных для жизни осложнений. По данным Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии [2] распространенность ЯБ составляет  $1,6 \pm 0,1$  на 1000 детей.

У детей школьного возраста ЯБ встречалась в 7 раз чаще, чем у дошкольников (2,7 на 1000 и 0,4 на 1000 соответственно), у городских детей в 2 раза чаще, чем у сельских. При этом за последнее десятилетие частота ЯБ у городских школьников возросла в 2,5 раза.

Установлено, что в структуре ЯБ у детей ЯДК - 81% (в том числе постлуковичная локализация составила 2,4%), реже отмечалась язвенная болезнь желудка - 13%, а также сочетанная локализация язвенных дефектов в желудке и ДК - 6%. У 0,3% детей с ЯДК были язвы нижней трети пищевода. В целом ЯБ у девочек (53%) встречается чаще, чем у мальчиков ( $p < 0,001$ ), но сочетание ЯБ желудка и ДК в 1,4 раза чаще встречается у мальчиков. Пик заболеваемости ЯБ у девочек пришелся на 11 лет, у мальчиков - на 12 лет. В возрастной структуре детей с ЯБ дошкольники составили 7%, младшие школьники - 37%, старшие школьники - 56%.

Наследственная отягощенность по ЯБ отмечена у 28% больных, причем при ЯДК (30%) она несколько чаще, чем при язвенной болезни желудка (23%).

У мальчиков осложнения отмечаются чаще, чем у девочек в случае ЯДК (при изолированной ЯДК - в 2,3 раза, при сочетании ЯБ желудка и ДК - в 8 раз), но реже при язвенной болезни желудка. Удельный вес осложненных форм ЯБ наблюдается у детей всех возрастных групп с одинаковой частотой. В структуре осложнений преобладают кровотечения (80%), реже наблюдаются стенозы (11%), перфорации (8%) и пенетрации язвы (1,5%). За последнее десятилетие осложнения язвенной болезни увеличились в 2,3 раза, а процент неудовлетворительных результатов стационарного лечения вырос в 2 раза. Частота рецидивов возросла с 50% до 75%.

Из особенностей современного течения ЯБ у детей также отмечено нивелирование сезонности обострений и их бессимптомное течение у половины больных.

Эпидемиологические данные говорят о высокой частоте ЯБ у детей, нередко тяжелом ее течении и, часто, неадекватности проводимой терапии. Последнее может быть связано с гетерогенностью самой яз

венной болезни и недостаточном знании патогенетических механизмов развития.

### **Клинические проявления**

У детей раннего возраста заболевание протекает атипично. Чем моложе ребенок, тем менее специфичны жалобы.

В старшем возрасте симптоматика сходна с таковой у взрослых, но более стертая. Нередко отсутствует характерный язвенный анамнез, что объясняется отчасти тем, что дети быстро забывают боли, не умеют их дифференцировать, не могут указать их локализацию и причину, их вызвавшую.

Ведущей жалобой является боль. Выраженность этого симптома различна в зависимости от возраста, индивидуальных особенностей, состояния нервной и эндокринной систем больного, анатомических особенностей язвенного дефекта, степени выраженности функциональных нарушений ЖКТ. Нередко боль локализуется в области эпигастрия, пупка, иногда разлитая по всему животу. В типичном случае боль становится постоянной, интенсивной, принимает ночной и "голодный" характер, уменьшается при приеме пищи. Появляется мойнигановский ритм боли (голод - боль - прием пищи - светлый промежуток - голод - боль ...)

Диспептические расстройства (изжога, отрыжка, рвота, тошнота) у детей встречаются реже, чем у взрослых. С увеличением продолжительности заболевания частота диспептических нарушений возрастает.

Аппетит снижен у 1/5 больных. У них может быть задержка физического развития (похудание).

По мере развития язвенной болезни усиливается эмоциональная лабильность, нарушается сон из-за болевых ощущений. Возникает повышенная утомляемость. Может развиваться астеническое состояние. Отмечается склонность к запорам или неустойчивому стулу. Может наблюдаться гипергидроз ладоней и стоп, артериальная гипотония, изменение характера дермографизма, иногда брадикардия, что свидетельствует о нарушении деятельности вегетативной нервной системы, с преобладанием активности парасимпатического отдела.

Выявляется обложенность языка, при пальпации болезненность в пилорoduodenальной зоне. Независимо от локализации язвы у детей очень часто отмечается болезненность в эпигастрии, иногда в правом подреберье. Симптом мышечной защиты бывает редко, чаще во время сильных болей. В фазе обострения определяется положительный симптом Менделя.

Таким образом, течение язвенной болезни у детей отличается вариабельностью и, нередко, малосимптомностью, вплоть до бессимптомного течения [1].

### **Список литературы**

1. Болезни органов пищеварения у детей. Под. ред. А.В.Мазурина. М., 1985.- 656 с.
2. Закомерный А.Г. Особенности современного течения язвенной болезни в детском возрасте и подходы к этапному лечению больных.// Тер. архив.- 1995.- т. 67.- N2.- С.23-26.

### **Клинические варианты течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей**

По нашим данным ранний анамнез детей с ЯДК не отличается от такового у детей без гастроэнтерологической патологии. Впервые в жизни жалобы на боли в животе у наблюдаемых нами детей появлялись в возрасте от 2 до 13 лет (средний возраст -  $8,63 \pm 0,33$  г). До 3-х лет появление болей наблюдалось у **6%** детей, от 3-х до 7 лет - **13%** детей, от 7 до 9 лет - **43%**, старше 9 лет - **38%**. Промежуток времени от появления первых болей до постановки диагноза ЯДК колебался от 1 г до 11 лет ( $3,13 \pm 0,29$  г), причем, в **58%** случаев - в пределах от 2 до 5 лет и в **26%** случаев был менее 2-х лет. В большинстве своем (**72%**) боли носили несистематический характер, вне связи с приемом пищи, временем суток или физической нагрузкой и относительно реже (**28%**) - типичные, "голодные" и ночные боли.

Причина первого появления болей у подавляющего большинства детей остается неустановленной. Отчетливые психотравмирующие ситуации в семье могут быть выявлены у небольшого числа детей. В то же время, необходимо отметить, что почти у половины детей время первого появления болей совпадает с поступлением в школу и, следовательно, нельзя исключить, что изменение режима, характера питания, повышение нагрузки и, нередко, учащение стрессовых эпизодов способствовало формированию гастроэнтерологической патологии у предрасположенных детей.

Можно выделить два основных типа эволюции симптоматики. В первом случае, у большинства детей (**82,8%**), отмечается постепенное нарастание болевой симптоматики. Во втором - двухэтапная эволюция (**17,2%**): на первом этапе появились несильные непостоянные нелокализованные боли, которые затем резко усилились, что послужило поводом для обращения к врачу. В последнем случае время от нарастания болей до первого обращения к врачу не превышал 1 года.

У **10,3%** детей на фоне относительно невыраженной симптоматики развилось кровотечение из язвы. При этом у **7,2%** детей появилась мелена, после чего дети были экстренно госпитализированы для обследования, а у **3,1%** детей поводом для углубленного гастроэнтерологического обследования послужило выявление железодефицитной анемии.

Перфорация язвы, как причина первого обследования у детей наблюдается редко.

Структура основных жалоб пациентов с ЯДК при поступлении в стационар представлена в таблице 7.

Пациенты с активной ЯДК при первичном обращении достоверно чаще жаловались на боли в животе по сравнению с пациентами с рецидивом язвы ( $\chi^2=14,12$ ;  $p=0,0002$ ). Интенсивность болей была выше у пациентов при первом обращении.

В активной стадии ЯДК болезненность при пальпации живота выявлена в **88%** случаев, из них в эпигастрии - у 71% детей, в пилородуоденальной области - в 28%, в области правого подреберья - в 15%, в области левого подреберья - 10%.

**Таблица 7 Основные жалобы пациентов с ЯДК на момент поступления**

Жалобы	активная ЯДК	
	первое поступление	рецидив
диспептические симптомы	24%	19%
изжога	23%	18%
тошнота	11%	4%
астения	15%	9%
головные боли	27%	9%
запоры	7%	8%
разжиженный стул	5%	0

Примечание: Все показатели - от общего числа больных.

Данные физикального обследования детей с ЯДК в зависимости от стадии заболевания приведены в таблице 8.

**Таблица 8 Частота пальпаторных признаков у детей с ЯДК**

Симптомы	активная ЯДК	
	первое поступление	рецидив
<u>пальпация живота:</u>		
болезненность	88%	66%
из них:		
в эпигастрии	71%	83%
пилородуоденальной области	28%	16%

правом подреберье	15%	11%
левым подреберье	10%	11%

Примечание: частота симптомов по отделам живота рассчитана от общего числа пациентов, у которых пальпация живота была болезненной.

Полученные результаты показывают достоверно высокую частоту болезненности при пальпации живота в активную стадию. Более высокая частота болезненности отмечена при первом поступлении по сравнению с рецидивом. При этом в случае рецидива болезненность в эпигастральной области наблюдается достоверно чаще, чем при первом поступлении ( $\chi^2=6,83$ ;  $p=0,090$ ). В то же время, болезненность в пилородуоденальной области наблюдается чаще при первом поступлении по сравнению с рецидивом ( $\chi^2=7,81$ ;  $p=0,0052$ ) и стадией ремиссии ( $\chi^2=40,99$ ;  $p=0,0001$ ). В активной стадии ЯДК и в стадии ремиссии наблюдаются болезненность в области правого подреберья, симптомы со стороны желчного пузыря, панкреатические симптомы. Характер болезненности при этом указывает на вовлечение в процесс других органов пищеварения.

**Таким образом,** первые эпизоды болей в животе у 43% пациентов появляются в возрасте от 7 до 9 лет, почти во всех случаях без явной на то причины. У большинства детей эти боли имеют несистематический нечеткий характер. Жалобы на диспептические расстройства при первом поступлении отмечаются у 24% детей. При пальпации живота болезненность выявляется в 70% случаев, чаще - в эпигастральной области.

В случае рецидива клиническая симптоматика сходна с таковой при первом поступлении, однако частота выявления указанных симптомов была значительно ниже. При этом жалобы на боли в животе предъявляло менее 1/2 больных, а пальпация живота была болезненной у 66% детей. Обращает на себя внимание часть пациентов, у которых произошло быстрое формирование осложнений ЯДК в виде кровотечения или перфорации. У всех детей с осложнениями клинические проявления были стертыми, за исключением пациента с перфорацией, у которого в этот момент наблюдался выраженный болевой синдром. Клинические проявления ЯДК многообразны, типичная картина наблюдается не всегда, что значительно затрудняет диагностику. Боли в животе у ребенка требуют проведения ЭГДС с целью исключения ЯДК и своевременного начала терапии.

## **Результаты эндоскопического обследования детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки**

По данным эндоскопического исследования язва в равном числе случаев локализуется на передней и задней стенках ДК (по 40,5%), ре

же, в случае множественных язв - на обеих стенках - в 19%. По нашим данным средний размер язвенного дефекта составлял  $6,20 \pm 0,32$  мм (от 1 до 20 мм), число их колебалось от 1 до 3. Язва размером менее 5 мм наблюдалась в 22% случаев, 5-9 мм - в 60%, 10-14 мм - в 13% и в 5% случаев - размером 15 мм и более. Одиночные язвы встречались в 80% случаев, множественные (две и более - в 20%).

Характеристика язвенных дефектов, наблюдаемых при первом поступлении и в случае рецидива приведены в таблицах 9, 10, 11, 12.

**Таблица 9 Особенности язвенных дефектов при первом поступлении и при рецидиве**

Параметр язвы	Первое поступление	Рецидив
размер (мм)	$6,67 \pm 0,53$	$5,70 \pm 0,31$
локализация (%)		
передняя стенка	43%	38%
задняя стенка	34%	48%
обе стенки	23%	14%

**Таблица 10 Распределение размеров язв при первом поступлении и рецидиве**

Размер язвы	Частота (%) при:	
	первом поступлении	рецидиве
менее 5 мм	21	21
5-9 мм	57	58
10-14 мм	14	12
15 мм и более	8	9

**Таблица 11 Распределение числа язв при первом поступлении и при рецидиве**

Число язв	Частота (%) при:	
	первом поступлении	рецидиве
одиночная	72	85
2 язвы	27	15
более 2-х язв	1	0

Достоверных различий между представленными группами выявлено не было, хотя при первом поступлении язвенный дефект достоверно чаще локализовался на передней стенке, а при рецидиве - на задней стенке ( $\chi^2=4,050$ ,  $p=0,0441$ ). Кроме того, размеры язв при первом по



ступлении были больше чем при рецидиве, больше было и их число, хотя и без статистически достоверной разницы. Средние размеры язвенных дефектов в зависимости от локализации также не различались между собой (на передней стенке -  $6,88 \pm 0,61$  мм, на задней стенке -  $6,53 \pm 0,47$  мм). При первом поступлении они также были несколько больше по сравнению с рецидивом (на передней стенке -  $7,56 \pm 0,93$  мм по сравнению с  $6,00 \pm 0,62$  мм, на задней стенке -  $6,79 \pm 0,86$  мм по сравнению с  $6,31 \pm 0,46$  мм).

У части пациентов с рецидивом ЯДК в желудке и в ДК наблюдались эрозии. Их частота в желудке составила 6%, а в ДК - 12%. Заживление эрозий происходило параллельно с заживлением язвенного дефекта.

У больных с ЯДК, помимо язвенного дефекта, наблюдаются также другие эндоскопические изменения в пищеводе, желудке и ДК. Гиперемия слизистой оболочки терминального отдела пищевода, которая может рассматриваться как проявление рефлюкс-эзофагита, была отмечена в 4% случаев активной язвы. Гиперемия слизистой оболочки антрального отдела желудка наблюдалась в 73%, а наличие плоских выбуханий слизистой оболочки той же локализации - в 57%. Наличие темной желчи в просвете желудка определялось в 8% случаев, а зияние привратника - в 11%. У всех пациентов в стадии активной язвы отмечалась гиперемия и отечность слизистой оболочки луковицы ДК, а в постбульбарных отделах соответственно в 35% и 47% наблюдались наложения по типу "манной крупы". Полученные данные говорят о высокой частоте гастрита и дуоденита по данным ЭГДС у пациентов с ЯДК. У части больных, на основании эндоскопических данных, можно предположить наличие гастроэзофагального рефлюкса и рефлюкс-эзофагита, а также дуоденогастрального рефлюкса. Причем, частота указанных расстройств в стадии ремиссии не снижается, но даже несколько нарастает.

Исходами течения язвенного процесса в ДК были полное заживление дефекта или формирование различных рубцов и, в части случаев, рубцовых деформаций. У детей с ЯДК в стадии ремиссии рубцы обнаруживались в 52% случаев. Рубцовая деформация привратника и/или луковицы ДК наблюдалась в 27% случаев, а деформация бульбодуоденального перехода - в 2%. Чаще наблюдались линейные рубцы (56%), реже - звездчатые (40%). У некоторых больных наблюдались одновременно оба вида рубца (4%).

**Таким образом,** в целом, типичной язвой ДК у детей можно считать одиночную язву на передней или задней стенке ДК размером 5-9 мм. При первом поступлении язвенный дефект несколько чаще локализовался на передней стенке, тогда как в случае рецидива - на задней. Характер распределения по размерам при первом поступлении не отличался от такового при рецидиве.

## Классификация язвенной болезни (по А.В. Мазурину)

<u>Фазы:</u>  1. Обострение.  2. Неполная клиническая ремиссия.  3. Клиническая ремиссия.	<u>Локализация:</u>  - Желудок.  - 12-перстная кишка  - луковица  - постбульбарные отделы.  - Двойная локализация.	<u>Форма:</u>  1. Неосложненная.  2. Осложненная: 1) кровотечение, 2) пенетрация, 3) перфорация, 4) стеноз привратника, 5) перивисцерит.
<u>Функциональная характеристика:</u>  Кислотность желудочного содержимого и моторика могут быть:  повышены,  понижены  и нормальными.		
<u>Клинико-эндоскопические стадии язвенной болезни 12-перстной кишки:</u>  1 стадия - свежая язва,  2 стадия - начало эпителизации язвенного дефекта,  3 стадия - заживление язвенного дефекта при выраженном гастродуодените,  4 стадия - клинико-эндоскопическая ремиссия.		

## Современные концепции патогенеза язвенной болезни

Патогенез язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯДК) у детей остается недостаточно изученным. В связи с этим сотрудниками кафедры детских болезней N2 РГМУ (зав. кафедрой - акад. РАМН профессор В.А.Таболин) на базе отд. гастроэнтерологии Республиканской детской клинической больницы (г. Москва, зав. отделением - Л.М.Карпина, гл. врач - к.м.н. В.А.Дроздов) было проведено изучение возможных патогенетических механизмов язвообразования в ДК у детей.

По нашим данным пилорический хеликобактер (НР) был выявлен у 87% детей с ЯДК, но у 42% детей с ХГД. Вариационный анализ величин НРА показал, что для детей с ЯДК по сравнению с ХГД характерно не только более высокое значение средней величины НРА ( $72,70 \pm 9,76$  и  $41,89 \pm 7,48$ , соответственно), но также более высокая медиана ( $71,05$  и  $26,50$ , соответственно), что указывает на общий сдвиг диапазона значений в сторону более высоких величин.

Вариационный анализ значений НРА в зависимости от возраста пациента показал более высокую частоту инфицирования (40% в группе детей младше 10 лет и 81% у детей 10 лет и старше; различия достоверны:  $\chi^2=35,12$ ;  $p<0,001$ ). Средняя величина НРА достоверно выше у старших детей ( $23,38 \pm 6,22$  и  $64,51 \pm 5,64$ , соответственно;  $p<0,005$ ). Медиана в старшей возрастной группе в 13 раз выше таковой в младшей. Примерно 1/3 первоначально неинфицированных детей с ЯДК в возрасте младше 10 лет были инфицированы в течение 3-х лет наблюдения уже на фоне течения заболевания (Рисунок 1). Полученные данные указывают на то, что у большинства детей младше 10 лет НР не является определяющим в патогенезе ЯДК.

При морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки обсеменение НР чаще наблюдалось в антральном отделе желудка (87%) и намного реже - в луковице ДК (29%). При этом в луковице ДК в положительных случаях интенсивность обсеменения всегда была низкой. Во всех случаях выявления НР в ДК там же была обнаружена желудочная метаплазия слизистой оболочки.

На основании полученных данных можно прийти к следующему заключению. При ЯДК у детей повышенный уровень антител к НР встречается в 87% случаев, но в 13% случаев развитие язвенного процесса не связано с хеликобактерной инфекцией. При ХГД у детей повышенный уровень антител к НР наблюдается в 1/2 случаев, что указывает на меньшее значение НР в формировании патологического процесса по сравнению с ЯДК. Для ЯДК по сравнению с ХГД характерны более высокие уровни антител и мода, значительно превышающая диагностическое значение. Инфицированность НР по данным серологического исследования коррелирует с возрастом: она значительно ниже у детей до 10 лет по сравнению с более старшими. Для старших детей характерны более высокие уровни антител по сравнению с младшими. Отсутствие язвы ДК у части детей с выявленным НР показывает, что присутствие НР не является достаточным условием для развития заболевания.

Были проанализированы возможные механизмы язвообразования в ДК у детей, с учетом характера желудочной кислотности, уровней гастрин- и пепсиногена 1 в крови, числа гастрин- и соматостатин-продуцирующих клеток в слизистой оболочки желудка и ДК.

Установлено, что повышенная желудочной кислотность, гиперпепсиногенемия и гипергастринемия у детей в активной стадии ЯДК наблюдаются чаще, по сравнению со стадией ремиссии. Гиперацидность наблюдается у 35% детей в активной стадии и у 21% - в стадии ремиссии. Гиперпепсиногенемия в активной стадии заболевания выявляется у 57% детей и лишь у 24% - в стадии ремиссии.

Достоверных различий по уровню гастрина и пепсиногена 1 в крови между пациентами с низкой и высокой обсемененностью НР антрального отдела желудка не было выявлено (уровень гастрина в крови, соответственно,  $63,57 \pm 11,49$  и  $56,58 \pm 11,93$  пг/мл, пепсиногена 1 -  $45,43 \pm 11,67$  и  $34,75 \pm 9,25$  пг/мл).

Частота желудочной гиперацидности при повышенном уровне гастрина составила **76,4%**, при нормальном - **20,1%** ( $\chi^2=60,55$ ;  $p=0,0001$ ). Таким образом, повышение гастрина в крови достоверно сочетается с повышением желудочной секреции. Частота желудочной гиперацидности у пациентов с повышенным уровнем пепсиногена 1 составила **28,7%**, а при нормальном - **16,25%** ( $\chi^2=4,85$ ;  $p=0,0277$ ). Достоверной корреляции между уровнями гастрина и пепсиногена 1 в крови выявлено не было ( $\chi^2=2,87$ ;  $p=0,0978$ ).

Следовательно, гипергастринемия достоверно определяет характер кислотности желудочного содержимого, но мало влияет на секрецию протеолитических ферментов, хотя сочетание желудочной гиперацидности и гиперпепсиногенемии 1 наблюдается достаточно часто. Т.к. гиперпепсиногенемия 1 при обострении ЯДК встречается достоверно чаще чем желудочная гиперацидность ( $\chi^2=9,74$ ;  $p=0,0018$ ), повышение внутрижелудочной протеолитической активности имеет большее значения в патогенезе язвообразования у детей по сравнению с гиперацидностью.

Примерно у половины детей (42,9%) увеличено соотношения G- и D-клеток в антральном отделе желудка. Как в группе детей с повышенным соотношением, так и в группе детей с нормальным соотношением есть пациенты с гипергастринемией, хотя их число достоверно выше в первой группе детей. Желудочная секреция может быть повышена как у пациентов с гипергастринемией так и с нормогастринемией, но в случае гипергастринемии таких пациентов больше (Рисунок 1).

Приведенные данные позволяют сделать вывод, что изменение соотношения антральных G- и D-клеток в сторону G-клеток достоверно ассоциируется с гипергастринемией, а гипергастринемия - с гиперацидностью. Гиперпепсиногенемия не определяется гастринемией и соотношением исследованных эндокринных клеток.

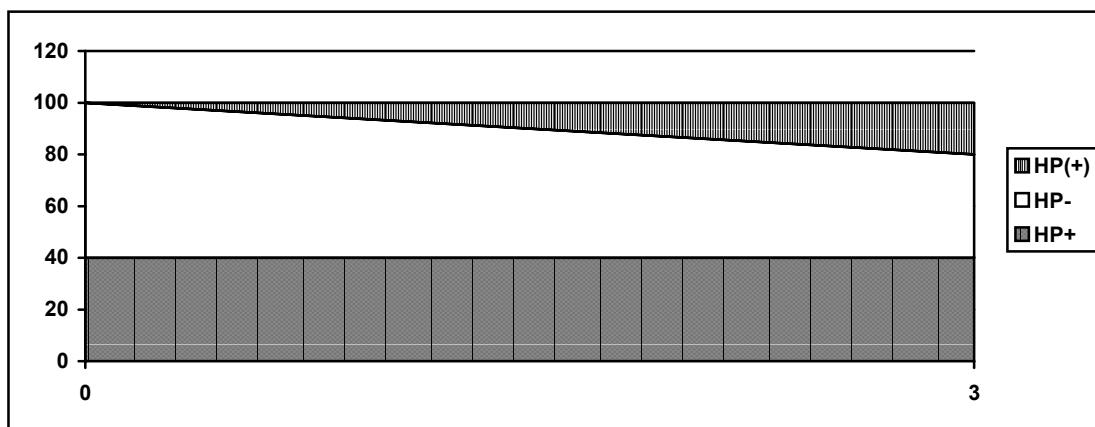
Среди неинфицированных НР детей младше 10 лет гиперплазия гастриновых клеток наблюдалась у 13% детей. Все дети, первоначально неинфицированные НР без гиперплазии G-клеток, через 3 года наблю

дения были инфицированы, и у половины из них была выявлена гиперплазия G-клеток (Рисунок 2).

На основании полученных данных можно сделать вывод, что гиперплазия гастриновых клеток может быть как изначальной особенностью эндокринного аппарата ЖКТ, скорее всего, наследственно обусловленной, так и приобретенной на фоне инфицирования НР.



**Рисунок 1 Патогенетическая гетерогенность ЯДК у детей**



**Рисунок 2 Возрастная динамика инфицирования НР детей младше 10 лет с ЯДК (наблюдение в течение 3-х лет)**

Обозначения: "НР+" - дети, инфицированные НР при первом обследовании, "НР-" - дети, не инфицированные при первом обследовании, "НР(+)" - дети, инфицированные НР за период наблюдения.

Особого внимания заслуживает изучение психоневрологических особенностей в патогенезе ЯДК у детей. Более чем у 80% детей были выявлены акцентуированные черты характера и у всех - признаки депрессии, но характер депрессии различался: у 24% детей наблюдался тревожный вариант депрессии, 38% - астено-тревожный и у 38% - тревожно-тоскливый. Формирование депрессии непосредственным образом влияет на вегетативный статус пациента, способствуя развитию вегетативной дисфункции. У большинства детей (72%) депрессия носит психогенный характер, и могла быть исходной точкой для развития вегетативных расстройств, способствуя развитию ЯДК. У 28% больных характер депрессии указывал на ее вторичность по отношению к ЯДК, однако наличие депрессии замыкает патогенетический порочный круг, усугубляя течение основного заболевания. Однако в обоих случаях депрессия требует лечения с учетом типологического варианта.

У всех детей с ЯДК была выявлена вегетососудистая дистония, однако характер дистонии был различный. Преобладающим вариантом была ваготония с гиперсимпатикотонической реактивностью (у 1/2 больных). Как ваготония, так и симпатикотония могут способствовать язвообразованию: в первом случае в связи с желудочной гиперсекрецией (повышение активности агрессивных факторов), во втором - в связи с нарушением кровообращения в стенке желудка и ДК (снижение активности защитных факторов). Действительно, у детей с базальной ваготонией желудочная гиперацидность встречалась чаще по сравнению с детьми с базальной симпатикотонией (28% по сравнению с 17%,  $\chi^2=3,47$ ,  $p=0,0625$ ). Таким образом, по нашим данным сочетанное влияние вегетативной дисфункции на агрессивные и защитные факторы способствует прогрессированию патологического процесса.

У детей с ЯДК по данным РЭГ нарушения сосудистого тонуса были выявлены в 69% случаев, признаки компенсированной внутричерепной гипертензии по данным эхоэнцефалографии - у 21%, изменения при проведении ЭЭГ обнаружены у 54% детей. Частота указанных нарушений выше в активную стадию, но сохраняется достаточно высокой в стадии ремиссии. Полученные данные указывают на существование у большой группы детей с ЯДК резидуально-органического фона, способствующего вегетативным нарушениям и полностью не исчезающего в стадии ремиссии. Четкой связи с какими-либо факторами перинатального периода выявить не удалось, хотя отягощение течения беременности различного характера наблюдалось в целом у 32% детей с ЯДК.

На основании полученных данных **основные патогенетические механизмы**, принимающие участие в развитии ЯДК, могут быть представлены следующим образом (Рисунок 3).

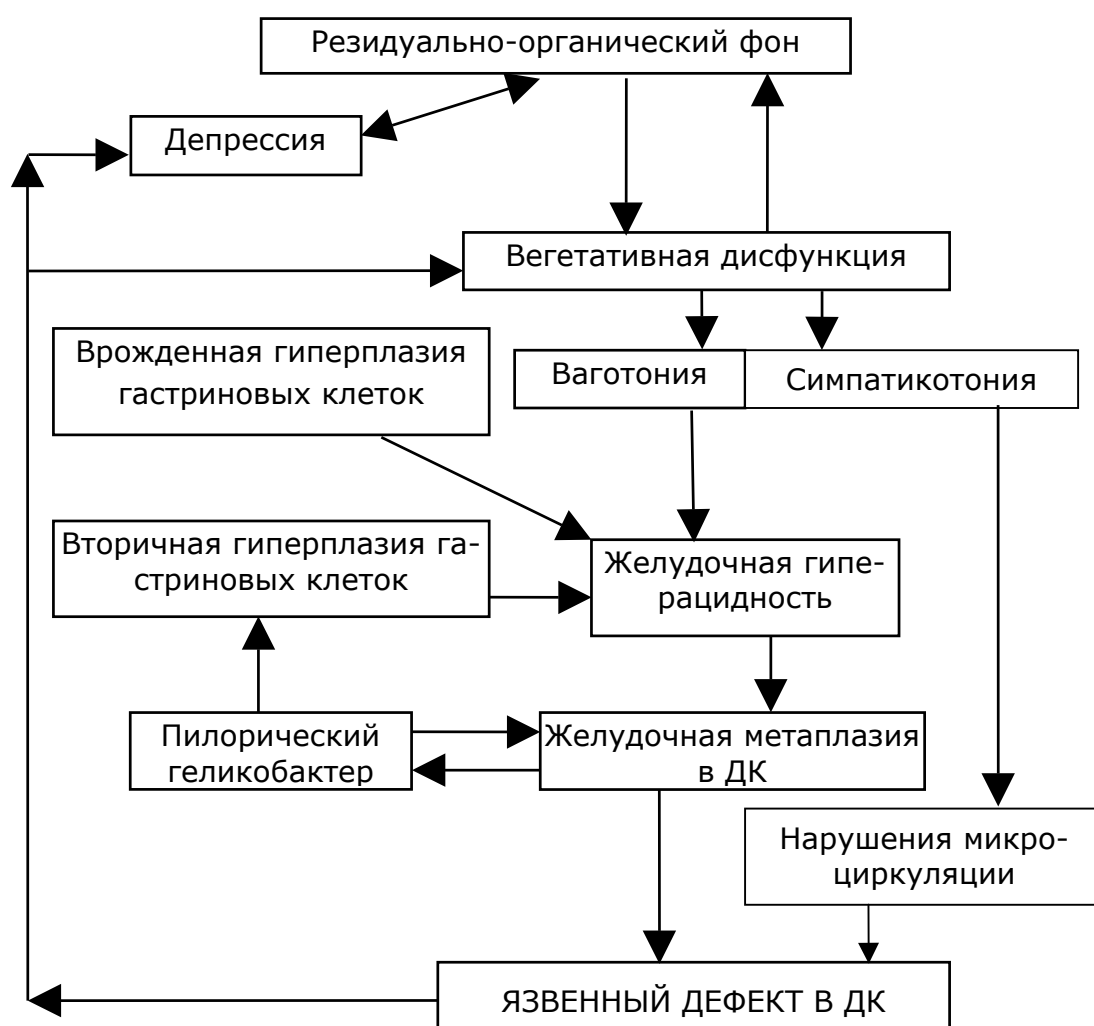
Резидуально-органический фон и/или психотравмирующие ситуации и/или депрессия → повышенный тонус парасимпатической нервной системы → желудочная гиперсекреция → формирование язвенного дефекта в ДК. Длительное течение ЯДК ↔ депрессия.

G-клеточная гиперплазия как врожденная особенность пациента → желудочная гиперсекреция → формирование язвенного дефекта в ДК.

Колонизация НР в антральном отделе желудка у чувствительного к нему пациента → развитие G-клеточной гиперплазии → желудочная гиперсекреция → желудочная метаплазия в ДК → колонизация НР в ДК → формирование язвенного дефекта в ДК.

Колонизация НР в антральном отделе желудка у чувствительного к нему пациента → желудочная гиперсекреция без G-клеточной гиперплазии → желудочная метаплазия в ДК → колонизация НР в ДК → формирование язвенного дефекта в ДК.

Показана также возможность язвообразования при нормальной желудочной кислотности. Механизм изучен недостаточно и, видимо, связан со снижением защитных механизмов, например, нарушением микроциркуляции кишечной стенки у пациентов с симпатикотонией.



**Рисунок 3 Возможные патогенетические механизмы при ЯДК у детей**

На основании проведенного исследования были сделаны следующие выводы.

1. Существует несколько патогенетических механизмов язвообразования в ДК у детей.
2. Патогенетическая неоднородность ЯДК в детском возрасте определяет необходимость разработки дифференцированного подхода к лечению.
3. Пилорический геликобактер не является обязательным патогенетическим фактором ЯДК у детей, особенно в возрасте младше 10 лет.

Относительная гиперплазия гастриновых клеток может быть геликобактер-ассоциированной и геликобаткер-неассоциированной, скорее всего, наследственно обусловленной во втором случае.



# Пилорический хеликобактер

## История открытия *H.pylori*

Среди многочисленных факторов возникновения хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта в настоящее время одно из основных мест занимает инфекционный.

В течение длительного времени считалось, что слизистая оболочка желудка практически стерильна [21]. Бактерии, попадающие в желудок вместе с пищевыми массами, слюной в большом количестве ( $10^5$  в 1 мл), быстро погибают под воздействием соляной кислоты, лизоцима и иммуноглобулина [6]. Было также известно, что при повышении pH желудочного содержимого на поверхности слизистой оболочки желудка наблюдается рост микроорганизмов. Однако наличие микробов считалось не причиной, а следствием гипохлоргидрии [25]. Различные представители микрофлоры часто выделялись из некротических масс дна язв, но их значение в этиологии и патогенезе язвенной болезни не признавалось [5, 24]. Некоторые исследователи допускали возможность микробной природы возникновения острого гастрита, но предпочтение отдавали микроорганизмам, поражающим желудок гематогенным путем [3, 31, 38].

В 1893 г G.Bizzozero [7], а спустя 3 года H.Salomon [34] впервые описали спиральные микроорганизмы, располагающиеся в толще слизи и на поверхности слизистой оболочки желудка кошек и собак, которых они называли "желудочными спиралями". Присутствие "спирилл" на поверхности слизистой оболочки желудка человека подтвердили, в своих работах W.Krienitz (1906) [20] и E.S.Rosenow и A.H.Sanford (1915) [33]. В 1938 году J.L.Doenges [11] обнаружил спирали в 42% из 242 некропсий желудка, но из-за аутолиза, сделавшими препараты непригодными для гистологической диагностики, заключение не было сделано. A.S.Fredberg и L.E.Barron в 1940 г при исследовании желудков, резецированных по поводу язвенной болезни, в 37% обнаружили на поверхности слизистой оболочки извитые микроорганизмы [15]. Они отмечали, что "спирали" заселяют ткань в области "доброкачественных и злокачественных" язв. Эти микроорганизмы определялись с помощью импрегнации серебром, но их культивирование было неудачным. Однако, в 1954 году E.D.Palmer [27], исследовал 1040 желудочных операционных биопсий (не применяя серебрения) и не нашел спиралевидных организмов. После этого он сделал вывод, что "желудочные спирали" попадают на поверхность слизистой оболочки желудка через рот и размножаются только на регенерирующих участках эпителия. С тех пор извитые микроорганизмы на слизистой оболочке желудка уже не привлекали внимания исследователей и описывались в литературе в виде курьезных наблюдений [19] .

С начала 60-х годов стала стремительно развиваться фиброволоконная эндоскопия, появилась возможность производить прицельную биопсию из измененных участков слизистой оболочки. H.W.Steer в 1975 году вновь описал обнаруженные им у больного гастритом спиралевидные организмы, находящиеся в тесном контакте со слизистой оболочкой антрального отдела желудка [35]. Однако выделить и культивировать их ему не удалось.

Переломный момент во взглядах на природу воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта произошел после опубликования в 1983 г. австралийскими учеными B.J.Marshall и J.R.Warren [39] результатов своих исследований. Эти исследователи сумели выделить и культивировать спиралевидные микроорганизмы со слизистой оболочки желудка больного, страдающего гастритом. Дальнейшие исследования свойств открытого ими микроорганизма позволили отнести его к роду *Campylobacter* по ряду сходных с представителями этого рода свойств. Новый микроорганизм был обнаружен на поверхности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (другие представители этого рода обитают на поверхности слизистой оболочки тонкой или толстой кишки). Так же как и другие кампилобактерии – желудочный – являлся микроаэрофильным, грамотрицательным, каталазо- и оксидазоположительным микроорганизмом [5, 39]. Однако, в отличие от других представителей рода *Campylobacter*, “бактерии Варрена” не гидролизировали гиппуратов, не восстанавливали нитратов, были устойчивы к действию налidikсовой кислоты [6, 26, 29]. Отличительной особенностью этого микроорганизма является выделение большого количества уреазы. Новый микроорганизм, который первоначально получил название CLO (*Campylobacter Like Organism*), отвечал всем постулатам Коха, для признания его причиной развития воспалительной реакции слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки:

Этот микроорганизм был обнаружен в биоптатах слизистой оболочки желудка у больных с гастритом или язвенной болезнью.

Его смогли выделить в чистом виде из биоптата слизистой оболочки желудка человека, страдающего гастритом и культивировать *in vitro*.

Третий постулат Коха доказал на себе один из первооткрывателей CLO – B.Marshall. Он выпил чистую культуру, полученную от больного гастритом, содержащую  $10^6$  микроорганизмов. Уже на 7 день появились первые признаки диспепсии, а на 10 день у B.Marshall определялись все признаки гастрита, который был подтвержден эндоскопически и гистологически [26].

Новый микроорганизм был включен в международную таксономию бактерий в 1985 году под именем *Campylobacter pyloridis* [1]. Позднее, в 1987 году, он был переименован в *Campylobacter pylori* [32]. Выделение этого микроорганизма доказало несостоятельность теории о стерильно

сти слизистой оболочки желудка. Однако его значение в патогенезе пептических заболеваний вызвало определенный скептицизм среди ученых.

Проводимые, в дальнейшем, многочисленные исследования показали, что *Campylobacter pylori* значительно отличается по своим свойствам от других представителей рода *Campylobacter*. В 1989 году Goodwin C.S. с соавт [14]. продемонстрировали, что эта бактерия генетически не принадлежит к роду *Campylobacter* и назвали ее *Helicobacter pylori* по особенностям роста *in vivo*, по общим принципам культивации и по месту локализации.

*H.pylori* представляет собой небольшую извитую бактерию, обитающей только в желудке человека. *H.pylori* является истинным патогеном, поскольку вызывает воспаление, хотя среди инфицированных людей встречается и бессимптомное течение заболевания [30]. Патогенность этого микроорганизма обеспечивается многими факторами. Высокая подвижность *H.pylori* рассматривается как важнейший фактор вирулентности. Благодаря спиралевидной форме и наличию 4-6 концевых флагелл *H.pylori* способны быстро проникать через желудочную слизь и располагаться на поверхности слизистой оболочки желудка [10,12]. Другим важным фактором вирулентности является высокая адгезивная способность *H.pylori* к клеткам эпителия слизистой оболочки желудка, которая ассоциируется с дегенеративными изменениями эпителиальных клеток [17]. *H.pylori* способны продуцировать и высвобождать большое количество ферментов (уреаза, каталаза, муциназа, липаза, фосфолипаза  $A_2$  и гемолизины) и токсинов, таких как вакуолизирующий токсин (VacA), 120-128 кДа цитотоксин ассоциированный протеин (CagA), которые способствуют быстрой деструкции эпителиальных клеток с разрушением субэпителиальных тканей и экстрацеллюлярного матрикса [8, 11, 15, 16, 28, 36, 37].

В настоящее время известно более 19 видов представителей рода *Helicobacter*, обнаруживающиеся у различных животных и птиц (Таблица 12). Некоторые из них могут иметь нескольких хозяев. На поверхности слизистой оболочки желудка человека кроме *H.pylori* нередко определяются *H.cinaedi* и *H.heilmannii*. Местом постоянного обитания этих микроорганизмов является слизистая оболочка кошек и собак. При попадании этих микроорганизмов в желудок человека, они могут участвовать в развитии острой воспалительной реакции. Однако, в отличие от *H.pylori*, они легко выводятся из организма при проведении адекватного лечения. Другие виды рода *Helicobacter* встречаются у человека намного реже или не встречаются вообще [4].

Проводимые во многих странах исследования показали, что при длительном взаимодействии *H.pylori* со слизистой оболочкой желудка, развивается атрофия последней. Дальнейшие изменения слизистой обо

лочки могут привести к развитию злокачественных новообразований. В 1994 году *H.pylori* был признан канцерогеном 1 класса [18].

Изучение *H.pylori*, его свойств, влияние на развитие патологических процессов в организме хозяина продолжается уже более 15 лет. За это время были определены основные способы диагностики этого микроорганизма, аспекты эпидемиологии, методы лечения заболеваний, связанных с *H.pylori*-инфекцией. Однако, прогресс не останавливается на месте. В диагностике появляются все более чувствительные и специфичные методы, арсенал лекарственных препаратов пополняется новыми формами. Разрабатываются способы профилактики инфекции хеликобактериоза с помощью различных вакцин.

**Таблица 12 Таксономия бактерий рода *Helicobacter***

Название	Хозяин	Локализация	Заболевания у человека
Acinomix	Гепард	Желудок	
Billis	Мышь	Печень	
Bizzozoro	Собака	Желудок	
Canis	Собака	Желудок	
Cinaedi	Человек, кошка	Желудок	Артриты
Felis	Кошка, собака	Желудок	
Fenneliae	Человек	Кишечник	Колит, энтерит
Heilmanii (Gastrospirillum hominis)	Человек, кошка, собака	Желудок	Гастрит
Hepaticus	Мышь	Печень	
Muridarum	Мышь, крыса	Кишечник	
Mustelae	Хорек	Желудок	
Nemestrinae (Gastrospirillum hominis 1)	Макаки	Желудок	
Pamatensis	Домашние птицы, свиньи	Желудок	
Pullorum	Домашние птицы, свиньи	Желудок	
Pylori	Человек	Желудок	Гастрит, ЯБ, рак
Rappini	Человек, собака, овцы	Желудок, кишечник	Колит, энтерит

sp.Bird B	Птицы	Кишечник	
sp.Bird C	Птицы	Кишечник	
sp.srtain Mains	Человек	Кишечник	Артриты
CLO»-3	Человек	Кишечник	Проктиты

### Список литературы

1. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. Амстердам, 1993.-С.161.
2. Аруин Л.И.; Смотров И.А.; Ильченко А.А. // *Campylobacter pylori* при язвенной болезни / Арх. патологии. -1988.- №2. - С.13-18.
3. Болезни органов пищеварения у детей. Руководство для врачей/ под ред. А.В.Мазурина// М. - 1984.- С.263-334.
4. Иваников И.О.; Кудрявцева Л.В.; Щербаков П.Л. и др. Особенности эпидемиологии и профилактики пилорического хеликобактериоза Мат. Науч.-практ. Конф, посв. 30-летию учебно-научного центра Медицинского центра Управления делами Президента РФ.- М.- 1998.- С.63-64
5. Коровина Н.А.; Спирина Т.С.; Левицкая С.В. и др. Эндоскопические и микробиологические параллели при гастродуоденальном кампилобактериозе // Патология системы пищеварения.- М. - 1988.- С.27-32.
6. Логинов А.С.; Аруин Л.И.; Смотров И.А. // Значение *Campylobacter pylori* в этиологии гастрита и язвенной болезни - Клин.мед. - 1987.- №8. - С.20-25.
7. Bizzozero G. Uber die schlauchformigen Drusen den Magen-Darms Kanals und die Besichungen ehres Epithelis zu dem oberflachenepitel der Scheimhcuil// Arch. Mikr. Anat. - 1893. - Bd.42. - s.83-96.
8. Bode G., Malfertheiner P., Lehnhardt G., Nilius M., Ditschuneit H.:Ultrastructural localization of urease of Heticobacter pylori. Med Microbiol Immunol (BerI) 1993, 182:233-242.
9. Doenges J.L. Spirochetes in gastric glands of Macaques rhesus and humans without definite history of related disease // Proc.exp. Med. Biol. - 1938. - P.536-42.
10. Dunn B.E.; Pathogenic mechanism of Helicobacter pylori (in Gastroenterology in North America - 1993.- v.22.- p. 43-57.
11. Eaton K.A.; Morgan D.R.; Krakowka S.; Campylobacter pylori virulence factors in gnotobiotic piglets.//Infect.Immun.- 1989.- v.57.- p.1119-1125.
12. Eaton K.A., Krakowka S.: Effect of gastric pH on urease-dependent colonization of gnotobiotic piglets by Helicobacter pylori. Infect. Immun. 1994,62:3604-3607
13. Freedberg A.S.; Barron L.E. The pretence of spirochetes in human gastric mucosae //Am.J.Dig. Dis. - 1940.- v.7.- p.443-45.

14. Goodwin C.S.; Armstrong J.A. et al.; Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen.nov. as *Helicobacter pylori* comb. Nov and *Helicobacter mustelae* comb. Nov, respectively //Int.J.Syst.Bacteriol. - 1989.-v.39.- p.397-405.
15. Grabtree J.E., Farmery S.M., Lindley I.J.D., Figura N., Peichl P., Tompkins D.S.: CagA/cytotoxic strains of *Helicobacter pylori* and interleukin-8 in Gastric epithelial cells. / J. Clin. Pathol. 1994, 47:945-950.
16. Grabtree J.E., Taylor J.D.; Tompkins D.S.; et al.; Mucosal recognition of H.pylori 120 kDa protein, peptic ulceration, and gastric pathology.// Lancet.- 1991.- ii.p.332-335.
17. Hessey S.J., Spenser J. et al.; Bacterial adhesion and disease activity in *Helicobacter* associated chronic gastritis.//Gut.- 1990.- v.31.- p.134-38.
18. IARC Monographs on the evolution.
19. Ito S.; Heidel U.S.; Cody C.F. Handbook of physiology, Section 6: Alimentary canal, V.2. - Washington 1967.- p.705-41.
20. Krienitz W. Über das Auftreten von spirocheten verschiedener form im Mageninhalt bei Carcinoma Ventriculi // Dtsch.med.Wschr. - 1906.- Bd.22. - s.872-82.
21. Malfertheiner P.; Bode G.; Staneescu A.; Ditchuneit H. / *Campylobacter pylori* bei ulcus duodeni - ein Begleitphänomen oder eine Kausale Assotiation. - Z. Gastroenterol. - 1987.- Bd.25.-S.112-18.
22. Marshall B., Armstrong J., McGeachie D., Glancy R. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. - Med. J.Australia. - 1985. -v.142. -p.436-439.
23. Marshall B.J.; Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis // Lancet. - 1983.- v.1. - p.1273-75.
24. McNulty C.A.M.; The treatment of *Campylobacter* in men // J.Antimicrobial in chemotherapy. - 1987. -v.19.-P.367-68.
25. McNulty C.A.M.; Wise R. // Gastric microflora (editorial) // Brit.Med.J. - 1985. - V.291. -P.367-68.
26. Oderda G.; Forni M. et al./ *Campylobacter pylori* a patologia gastro-duodenale nel bambino// Ped. Med.Chir. - 1988.- №10.- p.19-24.
27. Palmer E.D. Investigation of the gastric mucous spirochetes of the human// Gastroenterol. - 1954. - v.27. - p.218-220
28. Perez-Perez G.I., Gower C.B., Blaser M.J.: Effects of cations on *Helicobacter pylori* urease activity, release, and stability. Infect. Immun. 1994, 62:299-302.
29. Rathabone B.J. et al. // *Campylobacter pyloridis* - a new factor in peptic ulcer disease? //Ibid.- 1986.-v.27.- p.634-41.
30. Rauws E.A.J.; Lagenberg W. Et al.; *Campylobacter pyloridis* - associated chronic active antral gastritis.//Gastroenterology - 1988.- v.94.- p.33-40.
31. Remmele W. Magen in pathology. Berlin. - 1984.- Bd.2. - S. 141-229.

32. Romaniuk P.J. et.al. /Campylobacter pylori, the spiral bacterium associated with human gastritis, is not a true Campylobacter sp.// J.Bacteriol.- 1987.- v.169.- p.2139-41.
33. Rosenow E.S.; Sanford A.N. The bacteriology of ulcer of the stomach and duodenum in men// J.Inf.Dis. - 1915. - v.17. - P.210.
34. Salomon H. Uber das spirillium des Sangetiermagens und sein Verhalten zu den Belegzellen// Zbl. Bact. - 1896.- Bd. 19. - s.433-42.
35. Steer H.W. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria// J.Clin.Path. - 1975.- v.28.- p.639.
36. Wadstrom T., Felipe A., Ljungh A., LeIwala-Guruge I., Ringner M., Utt M., Valkonen K.: Helicobacter pylori adhesins. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1993,5 (Suppl2):S12-S15.
37. Wagner S., Beil W., Mai U.E.H., Bokemeyer C., Manns M.P.: Interaction between Helicobacter pylori and human gastric epithelial cells in culture: effect of antiulcer drugs. Pharmacology 1994, 49:226-237.
38. Wanke M. Special patologische anatomy. Berlin. - 1971.- Bd.2.- S.117-867.
39. Warren J.R., Marshall B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in chronic gastritis // Lancet. - 1983.- v.1. - p.1273-75.

## **Эпидемиология хеликобактериоза**

Исследования, посвященные изучению проблем эпидемиологии хеликобактериоза, немногочисленны.

*Helicobacter pylori*, являясь источником инфекционного процесса, соответствует всем постулатам Коха, определяющим свойства микроорганизма-возбудителя заболевания.

Источником, или естественным резервуаром, хеликобактериоза является зараженный человек. Это доказал еще в 1985 г. В.Marshall [28], у которого развился острый гастрит, после того, как он выпил раствор с культурой *H.pylori*, полученной от 65 летнего больного хроническим гастритом и содержащий  $10^6$  бактерий. В первые 6-8 дней после заражения ("инкубационный период") никаких клинических проявлений заболевания не обнаруживалось, на 7 день появились диспептические явления и боли. Эндоскопические признаки гастрита определялись уже на 10-ый день после заражения. Факт заражения, при приеме культуры *H.pylori* были подтверждены при последующих исследованиях как у людей, так и у ряда лабораторных животных (особенно показательны исследования с заражением человекообразных обезьян) [16, 29]. Однако заселение слизистой оболочки желудка *H.pylori* не всегда вызывает развернутую картину хронического гастрита. Иногда заболевание носит смазанный (латентный) характер, или принимает характер носительства. Носительство у практически здоровых людей возможно связано с

заселением их слизистой оболочки слабовирулентными штаммами, или уменьшением количества рецепторов на поверхности желудка, способствующих адгезии микроорганизма [23, 33].

Инфекция *H.pylori* широко распространена во всем мире, около 60% населения земного шара инфицированы этим микроорганизмом [15]. D.Y.Graham назвал *H.pylori* наиболее часто встречающейся инфекцией, наряду с *Streptococcus mutans*, вызывающим кариес [21]. Она является основной причиной хронического гастрита. *H.pylori* определяется у 95% больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, у 70-80% с язвенной болезнью желудка, у 50% больных с неязвенной диспепсией. Инфицированность *H.pylori* в четыре раза повышает риск развития язвенной болезни [18]. Ретроспективные исследования показали взаимосвязь инфекции *H.pylori* и рака желудка, в том числе включая лимфому желудка [26]. Риск развития рака желудка, ассоциированного с *H.pylori*, достигает 70% в промышленных районах и 80% в сельской местности [19]. В последнее время проводятся исследования, показывающие взаимосвязь между инфекцией *H.pylori* и поражением других органов и систем, в частности, обсуждается влияние этого микроорганизма на развитие коронарной болезни сердца [30].

Исследуя свойства *H.pylori*, можно предположить, что заселение человека этим микроорганизмом произошло в незапамятные времена. Одновременно с заселением ротовой полости, кожи, кишечника, влагалища происходило и заселение слизистой оболочки желудка. Устойчивость *H.pylori* к агрессивным условиям желудка, иммунной реакции макроорганизма, возможность воздействия на изменение кислотности среды показывают, что хеликобактерии приспособлены к длительной (до десятилетий) жизни в желудке. Поэтому его вполне резонно рассматривать в первую очередь как симбионта. Изменение экологии внешней среды, различные социальные факторы (частые стрессы, курение и т.п.) привели к изменению внутренних структур макроорганизма, мутациям *H.pylori* с образованием новых штаммов с более агрессивными свойствами, которые и явились по отношению к человеку патогенами [14].

На распространенность хеликобактериоза огромное влияние оказывает социально-экономические условия проживания. Исследователями многих стран наглядно показана прямая зависимость инфицированности населения от общего экономического уровня развития страны, соблюдения санитарно-гигиенических норм: чем выше социальный уровень жизни населения, тем ниже инфицированность. В 1994 г. американскими исследователями было показано, что НР не определяется в семьях, годовой доход которых превышает 70 тыс. долларов [37]. При исследовании распространенности НР в Бразилии было показано, что обсемененность этими микроорганизмами достигает 96,7% в семьях, которые пользуются сырой водопроводной водой, проживают более 1 че



ловека в комнате и годовой доход в которых на члена семьи составляет менее 5.000 US \$ [35]. По нашим данным в России нет выраженной зависимости уровня обсемененности в зависимости от социального или материального положения пациентов. Однако в семьях с большим количеством детей, проживающих в густонаселенных квартирах или домах, без достаточных бытовых удобств (канализация, отопление, горячего водоснабжения) инфицированность *H.pylori* на 30-40% выше.

Частота инфицирования с годами прогрессивно увеличивается. Однако это не всегда объясняет распространенность *H.pylori*. На степень инфицирования населения разного возраста, проживающего в одинаковых социально-экономических условиях оказывает эффект возрастных когорт - люди, рожденные в один год (возрастная когорта), имеют определенный риск заражения *H.pylori*, а для другого поколения этот риск иной [12, 42]. Этим можно объяснить снижение частоты инфицирования *H.pylori* за последние десятилетия в некоторых странах. Так, у жителей Японии инфицированность 30-40 летнего населения составляет 61%, у 20-30 летних – 31%, а инфицированность японцев моложе 20 лет составляет 11% [20].

Инфицирование *H.pylori* в подавляющем большинстве случаев происходит в детском возрасте [12, 36].

Степень обсемененности хеликобактериями у детей школьного возраста в среднем составила 4,2% в Бельгии, 28,9% в Италии, 56% на островах Океании, 80,6% в Бенине, 84% в Индии, странах Восточной Европы от 63% в Чехии до 96% в Албании.

Значение этнического фактора в распространенности НР инфекции не доказано. Так, у детей-турков, проживающих на юге Турции и в Германии, уровень обсемененности соответственно составил 72% и 64% [22, 40].

В России уровень инфицированности детей хеликобактериями определяется в пределах 60-70%.

Эпидемиологические исследования, проводимые в разных регионах России показали приблизительно равную инфицированность *H.pylori* у детей. В Москве (обследовано 2650 человек) у детей, проживающих в районах высокой антропогенной загрязненности, распространенность *H.pylori* составила 69% [2], в Омске (всего обследовано 183 человека) - 75% [5], В Минске (обследовано 2848 человека) - в среднем 52% [5]. Такая высокая степень обсемененности *H.pylori* у детей различных регионов России может объясняться тем, что исследования на наличие этого микроорганизма проводились (в силу их дороговизны, сложности проведения) преимущественно у детей с различными гастроэнтерологическими жалобами. При обследовании детей, независимо от наличия диспепсии или болей в животе, количество *H.pylori*-положительных определяется значительно реже [1,3].

Мы определяли единичные *Helicobacter pylori* на поверхности слизистой оболочки желудка у двухмесячного ребенка, а у 9-ти месячного ребенка определялась выраженная степень инвазии хеликобактериями [10]. Среди 5-6 летних детей инфицированность хеликобактериями составила 40-45%, а к 14-15 годам инфицированность уже достигает уровня взрослого и сохраняется в пределах 65-70%. Об этом же упоминают и другие авторы, отметившие значительное увеличение уровня инфицированности и появления большего количества штаммов, устойчивых к проводимому лечению, у больных старше 18 лет [17].

Пути передачи *H.pylori* окончательно не установлены. Обнаружение специфических антител к *H.pylori* в крови новорожденных детей [34] позволило предположить трансплацентарный путь передачи хеликобактерной инфекции, однако, в дальнейшем, эта гипотеза не нашла подтверждения. Снижение титров специфических антител с возрастом ребенка подтверждает проницаемость плацентарного барьера только для этих антител [17].

Наиболее изученным и определенным является контактный путь передачи инфекции от человека к человеку. Чаще всего инфицирование хеликобактериями происходит между членами семьи орально-оральным путем или через предметы личной гигиены. Это подтверждается тем фактом, что *H.pylori* были выделены из зубного налета [6, 39]. Чаще инфицируют друг друга супруги [41], подтверждая предположение В.Marshall о передаче инфекции через поцелуи. Детям родители передают НР также при поцелуях, или при пользовании одними столовыми приборами, "облизывании" сосок грудных младенцев и т.п. Как правило, все члены семьи бывают поражены одним и тем же штаммом *H.pylori* [27]. Однако имеются сообщения, что в одной семье могут одновременно персистировать до 2 штаммов микроорганизмов у разных супругов. При этом передача микроорганизма происходит чаще от родителей к детям, чем обмен между братьями и сестрами [32]. В семьях, имеющих 2 и более детей, распространенность и степень инвазии НР выше, а стойкая эрадикация наступает только в случае лечения всех членов семьи от *H.pylori* [39]. При обследовании семей в Архангельске (33 семьи) [9] *H.pylori* у всех членов выявлялся в 8 семьях, в 21 семье инфицированными оказались как минимум - по 2 человека. *H.pylori* не определялся только в 4 семьях. В Новосибирске было обследовано 43 семьи: *H.pylori* обнаруживался у 29,2% детей 6-10 лет, у 59,4% детей 11-18 лет, у 81% матерей и 91,1% отцов [7]. При обследовании в Астрахани 60 семей детей, страдающих *H.pylori*-ассоциированными заболеваниями, микроорганизм обнаружен у всех обследованных [8].

Чаще заражаются НР инфекцией гастроэнтерологи, эндоскописты, стоматологи имеющие, по роду работы дело с зараженными людьми [27, 32]. На основании наших исследований передача хеликобактериоза может осуществляться и через эндоскопическую аппаратуру и зонды, с

помощью которых проводятся различные инвазивные исследования органов пищеварения, при их недостаточной обработке. При взятии смывов с рабочей поверхности аппаратов после их недостаточно тщательной обработки, по нашим данным, определялся интенсивный рост *Helicobacter pylori*. Многие авторы указывают инфекцию *H.pylori* как профессиональную вредность с риском развития онкологических заболеваний у медицинских работников, наиболее тесно соприкасающихся с этим микроорганизмом (эндоскописты, микробиологи) [31, 32].

Другим возможным путем заражения хеликобактериозом может быть фекально-оральный. Имеются сведения о существовании кокковых форм *HP*, в которые микроорганизм переходит при воздействии различных неблагоприятных условий. Кокковые формы хеликобактерий были обнаружены исследователями в испражнениях африканских детей [13]. В Перу инфицированность населения, проживающего вдоль рек выше, чем в других районах страны, а также имеется различная степень инфицированности у жителей речных районов: чем ниже по течению, тем чаще выявляется *H.pylori*, что также косвенно подтверждает возможность этого пути передачи [25]. Имеется указание ряда авторов, что *H.pylori* могут переносить некоторые домашние животные собаки или кошки, в организме которых были найдены микроорганизмы, очень сходные по своему строению с *H.pylori* [24], однако сведений, позволяющих считать хеликобактериоз зоонозной инфекцией недостаточно. В наших исследованиях в фекалиях детей и домашних животных (кошек и собак), проживающих с ними были выделены вирулентные формы микроорганизмов рода *Helicobacter*, идентичные заселяющим слизистую оболочку желудка у этих же детей.

Влияние каких-либо природных факторов на распространенность *HP* инфекции не замечено. Заболевания хеликобактериозом не носят выраженный сезонный характер, хотя отмечается увеличение обращения детей школьного возраста с жалобами на боли в животе, связанные с *HP*-инфекцией, в осенне-весенний период. Это можно объяснить заселением слизистой оболочки желудка детей новыми патогенными штаммами *HP* в начале учебного года при тесном общении между школьниками в закрытых коллективах (в пределах одного класса, группы), особенно у детей, постоянно проживающих в закрытых коллективах (детские дома) [11]. Изучение распространенности хеликобактериоза среди различных групп населения, путей его передачи позволяет рассматривать хеликобактериоз как инфекционное заболевание, носящее характер эпидемии.

## Список литературы

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Зверков И.В. и соавт. Пилорический хеликобактер и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у детей разного возраста. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 1997, том VII, N 5, приложение N 4, с 187.
2. Климанская Е.В., Возжаева Ф.С., Новикова А.В., Шевцова Г.В. Клинико-эпидемиологическое наблюдение при хроническом гастродуодените у детей, проживающих в условиях мегаполиса. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 1997, том VII, N 5, приложение N 4, с 193
3. Корсунский А.А., Раба Г.П., Ругаева Л.П. Результаты обследования на *Helicobacter pylori* детей коренных народностей Севера, проживающих на о. Сахалин.// Материалы VIII тематич. Сессии Российской группы по изучению *H.pylori* - Уфа.- 1999.- с. 21-22
4. Мараховский К.Ю., Мараховский Ю.Х. Гастродуоденальная патология, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, в детском возрасте. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 1997, том VII, N 3, с 62-68.
5. Новикова Л.Д., Метальникова Г.А., Мальков П.Г. Экологические аспекты формирования хронического гастрита у детей. Материалы V сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*, Омск, 1997, с 44-45.
6. Пасечников В.Д. Полимеразная цепная реакция в диагностике *H.pylori*-ассоциированных заболеваний// в кн. Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *H.pylori* М.-1998.- с.8-10
7. Решетников О.В., Курилович С.А., С.Granberg и соавт. Серодиагностика хеликобактериоза в семьях Новосибирска. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 1997, том VII, N 5, приложение N 4, с 234.
8. Синчихин К.П., Филин В.А., Челноков М.М. и соавт. Эпидемиология семейного хеликобактериоза. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 1997, том VII, N 5, приложение N 4, с 206
9. Филатов А.Э., Сапожников В.Г. Семейная инфицированность при *Helicobacter pylori*-ассоциированных формах гастродуоденитов у детей. Материалы V сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*, Омск, 1997, с 44-45.
10. Щербаков П.Л. Значение пилорического кампилобактериоза в поражении верхних отделов пищеварительного тракта у детей.- Автореф. дисс... к.м.н. -М.1991- С.14.
11. Щербаков П.Л., Выхристюк О.Ф., Самсыгина Г.А., Кудрявцева Л.В./ Хронический гастродуоденит у детей из социально неблагополучных условий// Материалы VIII тематич. Сессии Российской группы по изучению *H.pylori* - Уфа.- 1999.- с.75-77

12. Banatvala N., Mayo K., Megraud F. et al. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. // J. Infect. Dis., 1993, V. 168, 219-221
13. Benanssa M., Babin P., Quellard N. et al. Fine structure and antigens of coccoid forms of *Helicobacter pylori*. EHPSG VIII-th international workshop 1995.-Edinburg, Scotland- Abstracts-on-disk (TM) from Astra/Merck
14. Blaser M. *Helicobacter pylori*: Costs of commensalism(state of the art lecture)//6-th United European Gastroenterology Week,- 18-23 October -1997, Abstracts-on-disk 01.03
15. Cave D.R. How is *Helicobacter pylori* transmitted? // Gastroenterology, 1997, V. 113 (Suppl.), s9-14.
16. Euler A.R., Zurenko G.E., Moe J.B. et al. Evaluation of two monkey species (*Macaca mulatta* and *Macaca fascicularis*) as possible models for human *Helicobacter pylori* disease. - J. Clin. Microbiol.- 1990.- v.28.- p.2285-2290.
17. Fontham E.T.; Ruiz B.; Perez A.; Hunter F.; Correa P.-Determinants of *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis.-Am. J. Gastroenterol. -1995.- Jul. 90(7). -P 1094-101.
18. Forman D., Webb P., Parsonnet J: *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Lancet 1994, 343:243-244.
19. Forman D: The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. Aliment. Pharmacol. Ther. 1995, 9(Suppl 2):71-76
20. Goto T., Haruma K., Kamata T. et al. Marked decrease of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children in Japan. // Gut, 1996, V. 39 (Suppl. 2), A81
21. Graham D.Y. Can therapy ever be denied for *Helicobacter pylori* infection? // Gastroenterology, 1997, V. 113 (Suppl.), p113-117
22. Graham D.Y. The epidemiology of *Helicobacter pylori* in Peruvian children between 6 and 30 months of age. -Am. J. Gastroenterol.- - Dec. 89(12).- P 2196-200.
23. Haas.R., Leying H., van Putten J.P. Cloning of a *Helicobacter pylori* Flagellin Gene and Constriction of a Non-flagellated mutant by transformation-mediated allelic exchange. -in:Gasbarini G., Pretolani S. (Eds) Basic and clinical aspects of *Helicobacter pylori* infection Springer-Verlag Berlin Heidelberg.- 1994.- p.183-188
24. Handt L.K., Fox J.G., Dewhirst F.E., Fraser G., Paster B., Van L.L., et al. *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: Public health implications. Infect Immun 1994, 62:2367-2374.
25. Hulten K., Han S.W. , EI-Zaatari F.A.K. et al. Detection of *Helicobacter Pylori* in Peruvian water sources by two PCR assays based on independent genes EHPSG VIII-th international workshop 1995.- Edinburg, Scotland- Abstracts-on-disk (TM) from Asira/Merck
26. Kikuchi S., Wada O., Nakajima T., Nishi T., Kobayashi O., Konishi T., et al.: Serum anti *Helicobacter pylori* antibody and gastric carcinoma among young adults. Cancer 1995, 75:2789-2793.

27. Kosik, Kordecki, D. Pilecka Is Helicobacter Pylori Infection an Occupational Hazard for Medical Staff? / 5-th United European Gastroenterology Week, - 2-6 November -1996, Abstracts-on-disk P 14 0362
28. Marshall B., Armstrong J., McGechie D., Glancy R. /Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric Campylobacter.// - Med. J.Australia. - 1985. -v.142. -p.436-439
29. Marshall B.J., Experimental models in vivo for Campylobacter pylori. - Gastroenterol. Clin. Biol. - 1989.- v.13.- p.50B-52B
30. Mendall M.A., Goggin P.M., Molineaux N., Levy J., Toosy T., Strachan D., et al; Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. Br. Heart J. 1994, 71:437-439.
31. Mitchell H.M., Lee A., Carrie J. Increased incidence of Campylobacter pylori in gastroenterologists: further evidence to support person to person transmission of C. pylori.- Scand. J. Gastroenterol. -1989.- v.24. -p.396-400
32. Mitchell H.M., Lee A. Bohan T.D. Evidence for person-to-person spread of Campylobacter pylori - in: Rathbone B.J., Heatley R.V. (eds) Campylobacter pylori and gastroduodenal disease.- Blackwell.- Oxford, 1989.- p. 197-202
33. Morgan D.D., Clayton C. Kleanthous H. Molecular fingerprinting of Helicobacter pylori: an evaluation of methods/ -in: Gasbarini G., Pretolani S.(Eds) Basic and clinical aspects of Helicobacter pylori infection //Springer-Verlag Berlin Heidelberg.-1994.- p 206-212
34. Ning Leel, Kiu-kwong Chuo et al. The seroprevalence of Helicobacter pylori in expectant mothers and their newborns. Helicobacter pylori: beginning the second decade.- Houston, Texas, USA.- 1994. - Abstracts-on-disk (TM) from Astra/Merck
35. Oliveira AM; Queiroz DM; Rocha GA; Mendes EN Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in children of low socioeconomic level in Belo Horizonte, Brazil. Am. J. Gastroenterol.- 1994 Dec 89(12).- P 2201-4.
36. Pounder R.E., Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. // Aliment. Pharmacol. Ther., 1995, V.9 (Suppl. 2), 33-39
37. Rosha G.A., Oliveira A.M.R. et al. Prevalence of Helicobacter infection in two different population. Helicobacter pylori: beginning the second decade.- Houston, Texas, USA.- 1994. -Abstracts-on-disk (TM) from Astra/Merck
38. Shames B., Krajden S., Fuksa M. et al. Evidence for the occurrence of the same strain of Campylobacter pylori in the stomach and dental plaque.- J.Clin. Microbiol -1989.- v.27.- p.2849-2850.
39. Shcherbakov P.L., Chemova A.A., Kvirkvelia M.A. et al. Helicobacter pylori infection - family disease? Arg. di Gastroenterologia clinica.- 1995.- v.8.- suppl. 6.-p.9

40. Tamassy K; Simon L; Francis M- Epidemiology of Helicobacter pylori infection in Hungary (comparative sero-epidemiologic study) J. Hetil. - Jun 25. 136(26).- P 1387-91
41. Wasowska-KrrIikowska K., E. Toporowska-Kowalska, E. Kowalska Farnihal Occurrence of Helicobacter Pylori Infections- Contribution to the Studies of Treatment Failures /6-th United European Gastroenterology Week,- 18-23 October -1997, Abstracts-on-disk - P 14 0359
42. Xia H.H-X., Talley N.J. Natural acquisition and spontaneous elimination of Helicobacter pylori infection: clinical implications. // Amer. J. Gastroenterol., 1997, V. 92, 1780-1787

## **Диагностика инфекции H.pylori у детей**

На протяжении 16 летней истории изучения проблемы H.pylori инфекции одной из главной проблем является ее своевременное и достоверное распознавание. Все способы диагностики, используемые в настоящее время, условно можно разделить на прямые и непрямые, на инвазивные и неинвазивные.

Прямые методы основаны на обнаружении микроорганизмов с помощью гистологических, микробиологических или молекулярных способов. Непрямые методы регистрируют продукты жизнедеятельности микробов или различные активные соединения, образуемые макроорганизмом в ответ на инвазию H.pylori (антигены H.pylori, специфические антитела и пр.). Все используемые методики выявления хеликобактериоза имеют различную специфичность и чувствительность

Большинство прямых методов в настоящее время основаны на инвазивных способах забора материала. Прямая диагностика инфекции H.pylori в настоящее время является достаточно трудоемким и отсроченным по времени процессом. Она включает себя проведение эзофагогастродуоденоскопии с взятием биоптатов слизистой оболочки для последующего исследования.

Эндоскопическое исследование органов пищеварения нельзя рассматривать только в качестве посреднического исследования для получения биоптатов слизистой. Эзофагогастродуоденоскопия имеет значительную самостоятельную диагностическую ценность. Во время ее проведения определяются достаточно специфические эндоскопические признаки, характерные для хеликобактерной инфекции. В частности к ним относятся: наличие язв в луковице двенадцатиперстной кишки, множественные разнокалиберные выбухания на стенках слизистой оболочки антрального отдела желудка, гиперемия слизистой оболочки, наличие мутной слизи в просвете желудка, отек и утолщение складок антрального отдела и тела желудка [12]

Чувствительность и специфичность отдельных признаков различна. Наиболее достоверными являются язвы луковицы двенадцатиперст

ной кишки (чувствительность и специфичность 100%) и наличие разнокалиберных выбуханий на стенках антрального отдела желудка (чувствительность 93%, специфичность 96%). Аналогичные данные позже были получены и другими исследователями, которые подчеркивают ведущее диагностическое значение выбуханий в антральном отделе, бывающими столь выраженными, что получили название "нодулярного гастрита". При этом слизистая оболочка желудка приобретает характерную картину "булыжной мостовой" [14, 15].

Биоптаты слизистой оболочки желудка для проведения дальнейших исследований забираются из антрального отдела и тела желудка под контролем зрения. Обычно фрагменты слизистой оболочки берутся из антрального отдела по вершинам воображаемого равностороннего треугольника с привратником в центре, на расстоянии 2-4 см от него; из тела желудка по большой и малой кривизне и из свода желудка.

Морфологическое исследование биоптата слизистой оболочки с оценкой степени обсемененности позволяют достаточно достоверно определять *H.pylori* и являются своеобразным "золотым стандартом" при сравнении информативности различных способов диагностики хеликобактериоза [10]. Для выявления *H.pylori* на поверхности слизистой оболочки используют различные методики окраски срезов биоптатов. Наиболее часто используются окраски акридиновым оранжевым (чувствительность составляет 85%), методом Гимзы (79%), серебрением по Вартин-Старри (67%) [16]. Наиболее чувствительным, для обнаружения *H.pylori*, является иммуноцитохимический метод с моноклональными антителами и комплексом авидин биотин пероксидазы. Моноклональные антитела избирательно окрашивают только *H.pylori*, что значительно облегчает диагностику [11]. При изучении биоптатов выделяют три степени обсемененности СО *H.pylori*: 1.слабая - до 20 микробных тел в поле зрения (x630), 2.средняя - до 50 микробных тел в поле зрения, 3.- сильная - более 50 микробных тел в поле зрения, обозначаемые условными знаками (+-; ++; +++ ) [1].

Наибольшую информацию о *H.pylori* возможно получить только при выделении его из прижизненных биопсийных образцов. При использовании бактериологического метода возможно не только получение чистой культуры возбудителя, но и ее идентификация с дальнейшим изучением биологических свойств. Бактериологическое исследование незаменимо и при контроле лечения, когда количество бактерий в организме может быть настолько малым, что не определяется другими методами лабораторной диагностики [7].

В эпидемиологической практике выделение чистой культуры необходимо для внутривидового типирования штаммов *H.pylori*, что может быть использовано при мониторинге для дифференциации между реинфекцией новым штаммом и рецидивированием, обусловленным тем же штаммом. В научной практике бактериологический метод важен, так как



позволяет изучать факторы патогенности *H.pylori* и изготавливать препараты для серологической диагностики. К недостаткам этого метода относятся, прежде всего, необходимость специального оборудования лаборатории и реактивов позволяющих выделять и идентифицировать *H.pylori*, а также обученных кадров специалистов. Все это сопряжено с большими материальными затратами [7].

Результаты исследования отсрочены от момента взятия биопсии минимум на 3-5 дней, рост чистой культуры на питательной среде обнаруживается, как правило, только при обострении заболевания и наличии выраженных визуальных признаков воспаления.

Поскольку *H.pylori* очень чувствителен к условиям внешней среды и быстро погибает, необходимо строго соблюдать правила транспортировки биопсийного материала. Лучшей, на сегодняшний день средой, для транспортировки биопсийных образцов признана Pylori® (Bio-Merieux, Франция), которая способна стабильно поддерживать жизнеспособность чистой культуры *H.pylori* в течении 4-5 суток. Посев биопсийного материала производят не менее чем на 2 питательные среды (неселективную и селективную). Для культивирования и выделения *H.pylori* предложено достаточно большое количество неселективных питательных сред с 5-10% содержанием крови лошади или барана и агаром. Поскольку природная экологическая ниша *H.pylori* не является стерильной, то для выделения *H.pylori* из биоптатов лучше всего использовать селективные питательные среды, содержащие антибактериальные препараты, в состав которых включены ингибиторы роста кокковой, кишечной и грибковой микрофлоры. При культивировании *H.pylori* возникают определенные трудности, так как эти микроорганизмы микроаэрофилы и растут в особых условиях. Необходимую для культивирования атмосферу создают заполнением анаэроостатов газовой смесью или с помощью коммерческих газогенерирующих пакетов. Оптимальный рост колоний наблюдают при pH среды от 6,7 до 8,0 при 32-39° С. Как правило на неселективной питательной среде *H.pylori* на 3-5 сутки формирует мелкие, круглые, гладкие, прозрачные, росинчатые колонии диаметром 1-3 мм. На селективной питательной среде колонии *H.pylori* приобретают характерное золотисто-желтое окрашивание, за счет присутствующего в этой среде трифенилтетразолиумхлорида [13].

При получении роста колоний, по морфологии сходных с *H.pylori*, проводится их идентификация, которая включает в себя окраску мазка по и 3 биохимических теста - уреазный, каталазный и пероксидазный (все 3 теста положительные) [7].

Наиболее достоверным в диагностике *H.pylori* инфекции является использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) для идентификации этого микроорганизма. В настоящее время полностью расшифрована генная структура *H.pylori*. Проведение ПЦР позволяет обнаруживать в биоптатах СО генетический материал, специфичный для рода

*Helicobacter* (16S-pPHK) и вида *H.pylori* (гены *ureA*, *ureB*, *cagA*, *vacA* и другие).

ПЦР, изобретенная Kary Mullis и улучшенная впоследствии другими исследователями, фундаментально изменила молекулярную биологию, открыв новые горизонты в медицинских и биологических науках. По своей мощности это новое биологическое исследование может быть сравнимо с открытием методов молекулярного клонирования приблизительно 25 лет назад. В основу ПЦР положена удивительно простая концепция, впервые предложенная 30 лет назад и очень напоминающая способ, посредством которого клетки дублируют свою ДНК *in vivo*. Цикл реакции составлен из трех этапов: денатурации (для полного разделения двух цепочек в ДНК молекулах); ренатурации (формирование комплекса между праймерами и целевой последовательностью); этап расширения (соединение праймера с цепочкой ДНК, удлиняясь с помощью полимераз). После денатурации две цепочки ДНК отделяются, и каждый праймер высвобождается для поиска комплементарной последовательности. В процессе охлаждения отжиг праймера к исследуемой области формирует устойчивый комплекс, который далее стабилизируется собственно полимеразой. В конце цикла в пробирке имеется вдвое большее количество ДНК по сравнению с первоначальным количеством. Затем цикл повторяется, и количество ДНК удваивается далее с каждым циклом. Эта амплификация совершается в геометрической прогрессии совершенно аналогично ядерной цепной реакции с двукратным, четырехкратным, восьмикратным, 16-кратным, 32-кратным, и т. д., увеличением при последующих циклах. После  $n$  циклов степень амплификации - соответственно  $2^n$ . Таким образом, после 10 циклов достигается 1024-кратная амплификация, а после 20 -  $10^6$ -кратная [8].

В последнее время появилась возможность проводить ПЦР-диагностику по определенным участкам гена (в частности *ureC*) на основе высокоспецифичных для данного микроорганизма праймеров. Этот метод диагностики позволяет диагностировать наличие *H.pylori* как в вегетативной, так и в кокковой форме. Более того, в последнее время появились отечественные разработки проведения ПЦР из образцов кала. Это позволит сделать метод ДНК-диагностики *H.pylori* неинвазивным, что существенно расширит спектр его применения в клинике [3].

Гистологические и микробиологические исследования, обладают высокой информативностью и достоверностью, но являются трудоемкими и достаточно длительными.

В связи с этим приобретает особую актуальность разработка новых диагностических экспресс-тестов и стандартизация признаков хеликобактериоза, выявляемых при различных исследованиях органов пищеварения.

Нами проводилась оценка эффективности нескольких видов экспресс-тестов для диагностики ПХ: промышленные наборы "CLO-test" фирмы "Delta" (Австралия), "Де-нол-тест" фирмы "Yamanouchi" (Япония) и лабораторные тесты "Campy-test", разработанный под руководством проф. П.Я.Григорьева (1989), "Геликотест", предложенный к.б.н. В.Г.Жуховицким (1992) и быстрый уреазный тест, разработанный в ЦКБ МЦ УД Президента РФ.

Экспресс-диагностика пилорического хеликобактериоза основана на свойстве *H.pylori* – в огромном количестве (по сравнению с другими микробами) выделять уреазу, которая разлагает мочевины, входящую в состав диагностического теста, на углекислый газ и аммиак. В результате этого pH среды смещается в щелочную сторону и регистрируется по изменению окраски диагностикума. Время экспозиции после помещения биоптата в среду различно. Так, при выполнении CLO - теста и Campy-теста результат получали через 24 часа, проведение Геликотеста позволяло сделать заключение о наличии *H.pylori* в течение 2 часов. Самыми "быстрыми" тестами явились Де-нол тест и быстрый уреазный тест, при которых результат оценивался в течение 5-20 мин.

Все экспресс-методы обладали разной чувствительностью и специфичностью (Таблица 13)

**Таблица 13 Сравнительная характеристика экспресс-тестов для диагностики *H.pylori***

Экспресс тесты	Чувствительность	специфичность
CLO - тест:	95,1%	100%
Campy - тест:	92,1%	94,7%
Геликотест:	96,3%	100%
Де-нол тест:	96,8%	100%
Быстрый уреазный тест	96,5%	100%

Скорость изменения окраски экспресс-диагностикумов зависела от степени обсемененности слизистой оболочки микроорганизмами, которая подтверждалась последующим гистологическим исследованием. Наиболее выраженной эта закономерность прослеживалась при проведении Де-нол теста® и быстрого уреазного теста ЦКБ. При высокой степени обсемененности слизистой оболочки пилорическими хеликобактериями время изменения окраски этих диагностикумов не превышало 5 минут, если изменение цвета происходило в течение 5-15 минут, то степень обсемененности была преимущественно средней, а при низкой степени обсемененности реакция наступала через 15-30 минут. Если время реагирования теста превышало 30 минут, результат считался сомнительным.

Таким образом, все тесты обладали достаточно высоким уровнем чувствительности и специфичности. Для экспресс-диагностики на наличие пилорических хеликобактерий можно использовать любой из них, однако, предпочтение, по нашему мнению, следует отдавать Де-нол тесту или оригинальному, быстрому уреазному тесту ЦКБ, позволяющему не только быстро провести качественную реакцию, но и косвенно оценить степень обсемененности слизистой оболочки этими бактериями.

Проводимые нами уреазные экспресс-тесты достаточно информативны, но тем не менее они являются качественными реакциями, регистрирующими лишь продукты жизнедеятельности *H.pylori*. Потому в настоящее время продолжают поиски экспресс-методов диагностики, позволяющих не только качественно, но и количественно оценить инфицированность СО пилорическими хеликобактериями.

В последнее время все большее значение в качестве диагностического метода оценки состояния полых органов желудочно-кишечного тракта получает их ультразвуковое сканирование. Этот способ, являясь неинвазивным, наряду с достаточно высокой информативностью позволяет длительно следить за состоянием внутренних органов в динамике.

Нами была предпринята попытка выявить диагностические признаки пилорического хеликобактериоза при ультразвуковом исследовании ВОПТ (натощак и после приема воды), проводимом параллельно с ЭГДС со взятием биопсии СО желудка.

Такие ультразвуковые признаки как большое количество жидкости в просвете желудка натощак (более 30 мл), повышенная толщина стенок (более 4 мм), смазанность внутреннего контура СО и нечеткая слоистость стенок желудка коррелируют с наличием в желудке *H. pylori* ( $p < 0,05$ ) и служат ориентировочными маркерами хеликобактерной инфекции при ультразвуковом исследовании. Аналогичные данные были получены и другими исследователями при изучении пилорического хеликобактериоза [2, 5, 9].

Таким образом, метод ультразвукового сканирования полых органов ВОПТ может использоваться для дополнительного динамического наблюдения за состоянием СО при диагностике детей, инфицированных *H. pylori*.

В последнее время, наряду с разработкой более чувствительных и специфичных методов выявления *H.pylori* и продуктов их жизнедеятельности в биоптате СО, все большее распространение получают неинвазивные методы диагностики.

Европейской и Российской группой по изучению *H.pylori* в 1998 году были приняты диагностические алгоритмы, определяющие проведение первичной диагностики инфекции *H.pylori* неинвазивными методами.

Дыхательный тест с меченными атомами  $^{13}\text{C}$  стал стандартным исследованием во многих странах Европы.

Для быстрой диагностики *H.pylori* с достаточно высокой степенью специфичности (98%) в последнее время широко используются иммунологические методики, основанные на определении антител к *H.pylori* в капиллярной крови (в России зарегистрированы тесты FastRead *H.pylori*®, (CQI-biomed) и Pyloriset® Dry (Orion Diagnostica). Преимуществом таких методик является простота их выполнения и быстрота получения результата. К недостаткам следует отнести невозможность использовать их для контроля за эрадикацией.

Другим неинвазивным методом диагностики *H.pylori* является ИФА. Эти методики становятся не только качественным диагностиком, но с помощью них появляется возможным проводить количественное определение степени инвазии *H.pylori*, а также степень эрадикации [4]. ИФА позволяет определять антиген *H.pylori* с высокой степенью чувствительности в фекалиях больного. Этот метод становится все более распространенным в странах Европы и Америки несмотря на его высокую стоимость, аналогичную с дыхательным тестом [6].

21 апреля 1997 г., в Москве, на научной конференции посвященной 100-летию со дня рождения академика АМН СССР В.Х. Василенко "Язвенная болезнь и рак желудка. Новые взгляды в эру *Helicobacter pylori*", были приняты рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H.pylori*, разработанные Российской группой по изучению *H.pylori* (RHPSG). 9-10 мая 1998 года Европейское Гастроэнтерологическое Общество (ESPCG) разработало и утвердило рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H.pylori*. Однако принятые "Рекомендации" относятся, к сожалению, только к взрослым больным.

Исключительное значение инфекции *H.pylori* в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта среди детей разного возраста свидетельствует о необходимости разработки "Рекомендаций" по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *H.pylori*.

В 1997 году вышел в свет "Проект согласованных рекомендаций по диагностике и лечению *Helicobacter pylori* – ассоциированного гастрита и язвенной болезни у детей" (Российский вестник перинатологии и педиатрии, 1997-№6,-С.56-58). За прошедшее время появились новые методики и схемы, позволяющие своевременно и эффективно диагностировать и проводить лечение *H.pylori*-инфекции. В связи с этим назрела необходимость их пересмотра.

Во время проведения IV Российской Гастроэнтерологической Недели в Москве, на заседании Детской секции были обсуждены и приняты

# Рекомендации по диагностике и лечению инфекции *HELICOBACTER PYLORI* у детей

## Диагностика инфекции *H.pylori*

### Первичная диагностика

Диагностика инфекции *H.pylori* осуществляется методами, позволяющими выявить микроорганизм или признаки его жизнедеятельности в организме больного. Для первичной диагностики следует как можно шире использовать неинвазивные методы:

1. Обнаружение специфических антихеликобактерных антител классов А и G в крови больного (иммуноферментный анализ, экспресс-тесты на основе реакции преципитации или иммуноцитохимии с использованием капиллярной крови больных).

2. Дыхательные тесты с регистрацией продуктов жизнедеятельности *H.pylori* (углекислый газ, аммиак).

3. ПЦР в анализах кала, слюны, зубном налете.

Инвазивные методы диагностики все меньше используются для первичной диагностики, в то же время сохраняют свою актуальность для **контроля за эрадикацией**. Под эрадикацией понимается полное уничтожение микроорганизма, определяемое через 6 недель после проведенного лечения. Диагностика эрадикации должна осуществляться как минимум двумя способами. В настоящее время проводится разработка тестов и методов неинвазивного контроля за эрадикацией. При диагностике эрадикации инвазивными методами необходимо исследовать фрагмент слизистой оболочки антрального отдела желудка и фрагмент фундального отдела желудка.

Эндоскопическое исследование с визуальной оценкой состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Морфологический – определение микроорганизмов в препарате слизистой оболочки при специальных окрасках ( по Гимзе, толлуидиновым синим, Генте, Вартину-Старри).

Бактериологический – определение штамма микроорганизма, выявление его чувствительности к применяемым препаратам.

ПЦР слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

### Список литературы

1. Аруин Л.И.; Смотров И.А.; Ильченко А.А. / *Campylobacter pyloridis* при язвенной болезни.- // Арх.пат.. - 1988.- №2.- с.13-18.
2. Ганган В.С. Эхографические изменения желудка, двенадцатиперстной кишки и пищевода при хронической гастродуоденальной патологии у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук.- М.1994.- 24с.

3. Гущин А.Е.; Туркин П.С.; Говорун В.М.// "Хеликопол-2" - диагностическая система для определения *H.pylori* на основе ПЦР/ в кн. Диагностика и лечение заболеваний ассоциированных с *H.pylori* , М. 1999. - с.19.
4. Дурова О.М., Исаков В.А., Иваненко Т.В. и др. // Непрямой иммуноферментный анализ для определения эрадикации *H.pylori*: предварительные результаты сравнительного исследования./ в кн. Диагностика и лечение заболеваний ассоциированных с *H.pylori* , М. 1999. - с. 60-61.
5. Заблодский А.Н. Эндоскопически-эхографические параллели в диагностике заболеваний гастродуоденальной зоны у детей : Автореф. дис... канд. мед. наук.- Минск.- 1996.- 16 с.
6. Исаков В.А. // Новые технологии в диагностике *H.pylori* / в кн. Диагностика и лечение заболеваний ассоциированных с *H.pylori* , М. 1999. - с. 12-14.
7. Кудрявцева Л.В. Изучение диагностической ценности различных методов диагностики хеликобактериоза. Дисс. Канд.мед. наук.// М.1999. - 154.С.
8. Пасечников В.Д./ Полимеразная цепная реакция в диагностике *H.pylori* -ассоциированных заболеваний.// в кн. Диагностика и лечение заболеваний ассоциированных с *H.pylori* , М. 1998. - с.8-10.
9. Сапожников В.Г. Эхографические критерии патологии органов гастродуоденальной зоны у детей.: Дис... докт. мед. наук.- Витебск.- 1992.- 390 с.
10. Barthel J.S.; Everett E.D.//Diagnosis of campylobacter pylori infection: the "gold standard" and the alternatives. - Rev.Inf. Dis.- 1990.- v.12.- Suppl.1.- p.107-114.
11. Cartun R.W.; Pedrsen C.A.; Krzymowski G.A.; Berman N.N. //Immunocytochemical detection of *H.pylori* formalin fixed tissue biopsy specimens. / J.Clin.Pathol.- 1990.- v.43.- p.518.
12. Cowen A. Infection and endoscopy: patient to patient transmtion. In: Axon ATR, ed. Infection in Endoscopy. Gastrointestinal Endoscopy Clinics Of North America, Vol. 3(3). Philadelphia.- WB Saunders.- 1993.-P.483-496.
13. Lee A.; Megraud F. // *H.pylori*: techniques for clinical diagnosis & basic research/ London.- 1996.- 305P.
14. Lopez D. M.; Elitsur Y. A study of Helicobacter-pylori in 100 pediatric patients from the Tri-State area.// W V Med J.- 1994.- Sep. 90(9).- P 367-369.
15. Reed A.P. Endoscopy of the upper respiratory and upper gastrointestinal tract.// Mt Sinai J Med.-1995.- Jan. 62(1).- P. 1-2.
16. Simor A.E.; Cooter N.B.; Low D.E. // Comparison of four stains and a urease test for rapid detection of *H.pylori* in gastric biopsies. / Eur.J.Clin.Microbial.Infect.Dis.- 1990.- v.9.-p.5.

## Лечение хеликобактерной инфекции

С развитием знаний о природе хронических воспалительных поражений верхних отделов пищеварительного тракта, их этиопатогенетических факторах изменялись взгляды на подходы к лечению этих заболеваний. В конце XIX - начале XX веков для лечения язвенной болезни использовали преимущественно природные болеутоляющие, вяжущие и антацидные препараты. Основным методом лечения в те времена являлось назначение специальных диет и соблюдение строгого режима [7]. Такие подходы сохранялись практически до середины XX века, когда к диетотерапии прибавились растворы азотнокислого серебра, или субнитрата висмута [8]. Препараты висмута давно были известны как вяжущие средства. Но было замечено, также, что они имеют определенный успех и при лечении язвенной болезни, хотя объяснить этот феномен не представлялось возможным. Многими исследователями с давних пор было отмечено, что хронические заболевания верхних отделов пищеварительного тракта являются, в большинстве случаев, тесно взаимосвязаны с продукцией соляной кислоты в желудке. В 1910 г. Шварц выдвинул постулат "Нет кислоты - нет язвы" [16]. Борьба с повышенным кислотообразованием велась всеми врачами со стародавних времен, когда больным, страдающим сильными болями в эпигастральной области, назначали различные препараты, нейтрализующие кислоту: соли и щелочи (в т.ч. молоко, белую глину, сажу, натриевую соду). Однако эффект от применения этих средств был, как правило, непродолжительным, а после их отмены нередко развивался синдром "рикошета". В 1950 году Boviet впервые синтезировал антагонист рецепторов гистамина I, модифицировав имидазольное кольцо гистамина, но полученное соединение не нашло своего применения. В 1977 году были синтезированы первые антагонисты рецепторов гистамина II - метиамид и циметидин. Циметидин нашел широкое применение в клинической практике. В дальнейшем были синтезированы препараты II и III поколений - ранитидин и фамотидин. Применение H<sub>2</sub> блокаторов гистамина совершило своеобразную революцию в лечении язвенной болезни и других заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. Однако наличие многих побочных эффектов, в частности, развитие синдрома ricocheta, быстрое развитие толерантности ограничивало широкое применение этой группы препаратов у больных, особенно у детей.

Новой группой препаратов, блокирующих образование соляной кислоты на уровне калий-натриевого насоса в мембране париетальных клеток, стали ингибиторы H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>АТФ-азы (ингибиторы протонной помпы). В 1974 году был синтезирован опытный образец этой группы препаратов, в 1975 - появился первый промышленный образец - тимопразол, а в 1979 году был синтезирован омепразол. В настоящее время в семейство ингибиторов протонной помпы входит несколько препаратов - пантопразол, омепразол, лансопразол и рабепразол. Эти препараты могут в



течение 24 часов контролировать выделение соляной кислоты независимо от вида стимуляции, к ним не вызывается толерантность, не развивается синдрома "рикошета" после их отмены, нет каких-либо выраженных побочных эффектов при их приеме. Поэтому эти препараты были признаны основной группой кислотоконтролирующих лекарственных веществ на Всемирном гастроэнтерологическом конгрессе в Риме в 1988 г [27]. Однако применение столь мощных препаратов не избавляло больного от самого заболевания. Через некоторое время после репарации язвенного дефекта и отмены препаратов болезнь проявлялась с новой силой, наступал рецидив. Рецидивирование заболевания, как правило, усугубляло общее состояние организма. Для кардинального решения проблемы язв достаточно часто применялось хирургическое лечение (особенно в случае осложненного течения заболевания).

Коренной переворот во взгляды о лечении произошел после 1983 года, после открытия *H.pylori*. Основной целью при лечении заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H.pylori*, является эрадикация (полное уничтожение) микроорганизма с поверхности слизистой оболочки. При исчезновении *H.pylori* с поверхности желудка происходит репарация язвенного дефекта и восстановление структуры слизистой оболочки [12].

Так как хронические воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта являются, по своей природе, полиэтиологическими, то в настоящее время сохраняют свою актуальность все те способы лечения, которые использовались и ранее: диетотерапия, повышение иммунореактивности организма, нормализация деятельности нервной системы.

Однако, для эффективного лечения гастроэнтерологических заболеваний, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией, необходимо применение специфических антибактериальных препаратов, применение которых позволяет добиться эрадикации *H.pylori*. Учитывая ту экологическую нишу, которую занимают *H.pylori*, проводимая антибактериальная терапия должна отвечать некоторым требованиям, а именно:

1. используемые препараты должны эффективно воздействовать на микроорганизм;
2. быть устойчивыми к действию агрессивной кислой среды желудка;
3. способными проникать под слой желудочной слизи;
4. иметь локальное действие в области слизистой оболочки;
5. быстро выводиться из организма, не накапливаясь в других тканях и органах.

*H.pylori*, являясь микроаэрофилами, способны нормально функционировать и размножаться только находясь в привычной среде обита

ния - на поверхности слизистой оболочки под слоем слизи. Вне организма они крайне чувствительны практически к любому агрессивному воздействию (алкоголь, атмосферный воздух, антибактериальные препараты, действующие на грамотрицательную флору).

Однако желудочная слизь, изменения pH среды в просвете желудка и непосредственной близости от *H. pylori* во многом меняют действие лекарственных средств. Это условие значительно сужает круг препаратов, используемых для лечения пилорического хеликобактериоза. Проблема лечения пилорического хеликобактериоза у взрослых, по сведениям некоторых авторов, решается назначением короткого курса (3-4 дня) комбинации антибиотиков в пределах максимально разрешенных доз [11, 23,31,32,36] что, однако, неприемлемо в педиатрии.

На заре "эпохи хеликобактериоза" в конце 80-х годов считалось, что для эффективного лечения хронических воспалительных заболеваний ВОПТ было достаточно использования одного препарата (монотерапия) или двойной терапии. Для этих целей обычно использовался метронидазол (трихопол) в сочетании с Де-нолом® или полусинтетическими антибиотиками пенициллинового ряда (ампициллин) в возрастных дозировках. Лечение составляло в среднем 14-28 дней и приводило к эрадикации у 70-80% детей. Однако, длительный курс лечения, широкое и не всегда оправданное назначение трихопола и антибиотиков при гастродуоденитах и язвенной болезни у детей и взрослых привело к тому, что уже к 1991 году использование одного или двух препаратов не вызывало эрадикацию. В 1992-1994 гг. наиболее эффективной являлась тройная схема лечения, включающая Де-нол, метронидазол (трихопол), амоксициллин в течение 10-14 дней и позволяющая достигнуть эрадикации у 78,3% детей. Однако уже с середины 1994 года степень эрадикации от проводимой терапии снизилась, а реинфицирование у вылеченных ранее детей наступало через 1-4 месяца.

Это обуславливалось в первую очередь появлением новых штаммов микроорганизмов, устойчивых к используемым препаратам [36]. Как показали проведенные микробиологические исследования, проведенные в России, количество резистентных штаммов нарастает в геометрической прогрессии. Так, количество штаммов, резистентных к метронидазолу у взрослого населения России превысило 40%, что значительно выше среднеевропейского уровня [5].

Проведение микробиологических исследований у детей позволило выявить первично-резистентные штаммы *H.pylori* к метронидазолу. Так, у детей в 1996 г. они определялись в 21,7% из всех выделенных штаммов этого микроорганизма, а в 1997 – уже в 26,1%. В 1997 г. у 7,1% детей были впервые выявлены штаммы, резистентные к кларитромицину, а у 4,7% детей определялась полирезистентность как к метронидазолу, так и к амоксициллину [9]. После проведенного лечения, не приведшего

к эрадикации *H.pylori*, резистентность к метронидазолу становится равной 90-100% [4].

Появление резистентных штаммов у детей может быть обусловлено несколькими причинами. В первую очередь это семейный фактор. Учитывая, что основным путем передачи инфекции является орально-оральный, дети могут получить штаммы, уже резистентные к антибиотикам, от родителей. Наличие в семье братьев или сестер более чем 2,6 раза повышало частоту обострений хронических заболеваний ВОПТ, ассоциированных с *H.pylori*-инфекцией у детей, после проведенной эрадикационной терапии, чем в семьях с одним ребенком.

Второй причиной появления резистентных штаммов является нарушение режима лечения. Современные схемы лечения являются непродолжительными по времени (7 дней), лекарственные препараты назначаются, как правило, два раза в день. Поэтому, при пропуске хотя бы одной таблетки эффективность лечения снижается минимум на 2,3%. Если же пропускается один день, то ожидаемая эффективность лечения снижается на 14,3%. Если же во время лечения эрадикация не достигается, появляются предпосылки для образования новых штаммов-мутантов, резистентных к применяемым препаратам. С другой стороны, удлинение сроков лечения может также способствовать появлению резистентных штаммов.

Третьим фактором появления резистентных штаммов является лечение других заболеваний у детей. Вопросы рациональной антибиотикотерапии наиболее остро встают в педиатрии. Детям нельзя назначать многие из тех препаратов, которые применяются у взрослых. Однако и те препараты, которые разрешены к применению у детей, зачастую используются неправильно. Необоснованное назначение сильнодействующих антибактериальных препаратов, изменение режимов приема и сроков лечения является мощным фактором развития резистентных штаммов *H.pylori*. Это происходит потому, что большинство антибактериальных препаратов принимается через рот. Если *H.pylori*, находящиеся у ребенка, каким-либо образом реагируют на данное лекарственное средство, то при их взаимодействии создаются благоприятные условия для развития резистентности.

Для эффективной борьбы с *H.pylori*, в том числе с резистентными штаммами необходимо назначать адекватную терапию, к которой хеликобактерии были бы чувствительны. Если в анамнезе больного имеется факт приема метронидазола или антибиотиков, использующихся в схемах эрадикационной терапии, то высок риск встречи с резистентными к этим препаратам штаммами. В этом случае, перед назначением лечения, следует провести микробиологическое исследование на чувствительность штаммов к различным препаратам. Другим вариантом ведения этих больных является назначение им таких схем, которые бы исключали применяемые ранее препараты, или, назначение четырехкомпонент

ных схем (квадротерапии), позволяющих в 80-90% добиваться эрадикации, несмотря на наличие резистентных штаммов [2].

Все препараты, входящие в схемы эрадикационной терапии и применяемые в настоящее время, можно разделить на несколько групп.

Препараты, влияющие на кислотообразующую функцию желудка.

К ним относятся широко используемые в настоящее время у взрослых и детей ингибиторы протонной помпы (PPI - **P**roton **P**ump **I**nhibitors) (Лосек® (омепразол), Контролок™ (пантопразол®)). Эти препараты не обладают антихеликобактерной активностью. Их действие направлено на изменение pH желудка. Под воздействием ингибиторов протонной помпы снижается продукция соляной кислоты. Тем самым в антральном отделе pH защелачивается. При этом, вегетативные формы *H.pylori*, существующие на поверхности слизистой оболочки, защищая себя от воздействия кислоты аммиачной оболочкой, в щелочных условиях погибают под воздействием образованного ими же и не нейтрализованного кислотой аммиака. Происходит своеобразное "самоубийство" *H.pylori*. Те бактерии, которые сохранялись в фундальном отделе в виде кокков, при увеличении pH в желудке переходят в вегетативную форму и становятся доступными воздействию антибиотиков. Таким образом ингибиторы протонной помпы, не оказывая прямого влияния на *H.pylori*, создают условия для воздействия на них антибиотиков [27].

Омепразол:

1. контролирует дневную, стимулированную пищей и ночную секреции;
2. ингибирует продукцию соляной кислоты независимо от стимула, воздействующего на рецепторы париетальных клеток;
3. не вызывает развития толерантности;
4. быстро подавляет секрецию кислоты;
5. не вызывает синдром "рикошета";
6. позволяет осуществлять 24-часовой контроль за желудочной секрецией.

При использовании сочетания омепразола с рокситромицином, или кларитромицином, отмечается повышение биодоступности обеих групп препаратов, что увеличивает степень воздействия макролидов на *H.pylori* [18,19].

Другой группой препаратов являются препараты висмута.

В частности - Де-нол® - коллоидный субцитрат висмута. Этот препарат обладает вяжущим, цитопротективным, защитным эффектом. Образует на поверхности поврежденного эпителия слизистой оболочки тонкую защитную пленку. Де-нол® обладает выраженной активностью

по отношению к *H.pylori*. Даже при монотерапии эффективность эрадикации составляет 30% [24]. Важным свойством Де-нола® является отсутствие у него антисекреторных и антикислотных свойств, препарат практически не влияет на pH в просвете желудка. При его использовании сохраняется бактерицидная функция желудочного сока, а после завершения лечения де-нолом не возникает феномена “рикошета” [1]. Следует отметить, что использование Де-нола замедляет процессы всасывания некоторых антибиотиков (тетрацилин, амоксициллин), способствуя, тем самым повышению их концентрации в желудочном содержимом - месте приложения при лечении пилорического хеликобактериоза [34]. К середине 90-х годов значение Де-нола® в лечении *H.pylori* инфекции несколько снизилось за счет появления новых эффективных групп антибиотиков, применения PPI. Однако в настоящее время наблюдается своеобразный ренессанс препаратов висмута, в связи с эффективностью их применения для борьбы с резистентными штаммами [13,21]. Современные рациональные схемы лечения, включающие в свой состав Де-нол® как базовый антихеликобактерный препарат, по своей эффективности не уступают схемам с включением PPI, а их совместное использование позволяет добиваться высокого уровня эрадикации микроорганизмов (более 85%) независимо от степени чувствительности *H.pylori* к антибиотикам [3].

Для проведения эрадикационной терапии используются кислотоустойчивые антибиотики, воздействующие на грамотрицательную аэробную и микроаэрофильную флору. В настоящее время в “стандартных” схемах широко используется полусинтетический производный пеницилинового ряда - амоксициллин (в частности - его форма в виде растворимых таблеток Флемоксин-солютаб®). Этот антибиотик устойчив в кислой среде желудочного содержимого, практически не влияет на микробиоценоз кишечника, разрешен к применению у детей различного возраста, выпускается в удобной, для четкого дозирования, форме. Несмотря на 16 летний опыт применения этого антибиотика в схемах эрадикационной терапии, тем не менее резистентность штаммов *H.pylori* к нему практически не развивается, что ставит этот препарат в первый эшелон антихеликобактерных средств [4, 17, 35]. Другой группой антибиотиков, широко используемых в эрадикационной терапии являются макролиды. Для лечения *H.pylori* чаще используются кларитромицин, рокситромицин или азитромицин. Эти антибактериальные препараты обладают высокими кислотоустойчивыми качествами, они активны по отношению к *H.pylori*. Из-за их широкого применения при лечении хеликобактериоза, в последнее время появились штаммы, резистентные к кларитромицину [20]. В настоящее время до конца не решен вопрос о наличии перекрестной резистентности к макролидам [22]. При сочетании макролидов с ингибиторами протонной помпы значительно увеличивается биодоступность этих антибиотиков, что позволяет снижать дозировку и длительность курса терапии. Для лечения

*H. pylori* инфекции более предпочтительно использовать один из представителей 14-членных макролидов - рокситромицин. Этот антибиотик высокоэффективен по отношению к *H. pylori* (по данным микробиологического исследования) [9]. Он активно накапливается в неизмененном виде в полиморфно-ядерных нейтрофилах, тем самым максимально приближаясь к области воздействия на *H. pylori*, выводится преимущественно через желудочно-кишечный тракт, не обладает какими-либо побочными эффектами, практически не влияет на микрофлору толстой кишки [25, 29].

Еще одной группой препаратов, широко используемых для лечения инфекции *H. pylori* являются представители нитроимидазолов - метронидазол или тинидазол. Эти препараты начали широко использоваться для уничтожения *H. pylori* с момента его открытия. Однако длительно применение метронидазола в виде монотерапии или двойной терапии в сочетании с препаратами висмута, или антибиотиками, привели к тому, что резко возросло количество штаммов, резистентных к этому препарату. В настоящее время первичная резистентность к метронидазолу в разных странах составляет от 40% до 75% [4, 5, 14, 33, 35]. Для преодоления резистентности и достижения эффективных результатов лечения существует несколько вариантов. Одним из них является замена метронидазола на другие препараты, к которым *H. pylori* сохраняет чувствительность. Одним из них является фуразолидон - препарат нитрофуранового ряда. Это широко известное лекарственное вещество обладает активностью по отношению к *H. pylori*, кислотоустойчиво. Применяемые дозы фуразолидона для эрадикации *H. pylori* не вызывают выраженных побочных эффектов. В настоящее время многими авторами была показана высокая эффективность схем лечения, включающих в свой состав фуразолидон [15, 30].

В результате проведенного нами исследования было показано, что эрадикация наступает реже у детей, ближайшие родственники которых страдают различными хроническими воспалительными заболеваниями, или являются носителями *H. pylori* без каких либо клинических проявлений заболевания. Реинфицирование наступало на 12% чаще у детей, в семьях которых имелось 2 и более детей, чем в семьях с одним ребенком ( $p < 0,05$ ). Кроме того, отмечается четкая тенденция зависимости состояния здоровья членов семьи, проживающих с больным ребенком и частотой рецидивирования у него основного заболевания верхних отделов пищеварительного тракта. При обследовании близких родственников детей, страдающих язвенной болезнью или хроническим гастродуоденитом, у 80% из них определяется наличие *H. pylori*. Более того, почти у 40% родителей этих детей, никогда ранее не предъявлявших жалобы на абдоминальные боли или явления диспепсии, при проведении эндоскопического исследования обнаруживались язвы луковицы двенадцатиперстной кишки ("немые язвы"). После проведения анти

хеликобактерной терапии (с подтвержденным микробиологически и морфологически фактом эрадикации) только больным детям, рецидивирование отмечалось у 53% детей в течение первого года. Если лечение получали все родственники, у которых определялся *H.pylori*, частота рецидивов язвенной болезни снижалась до 12% [10].

В 1987 г. Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Российской группой по изучению *H.pylori* были приняты согласованные рекомендации по лечению инфекции *H.pylori* у взрослых [6]. В 1999 г. на 6-й конференции "Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей", после предварительного обсуждения, были приняты согласованные рекомендации, по лечению заболеваний, ассоциированных с *H.pylori* у детей. В эти рекомендации вошли следующие комбинации препаратов, одобренные Европейской (EHPSG) и Российской (RHPSG) группами по изучению *H.pylori*:

- Однонедельная тройная терапия с использованием блокаторов  $H^+-K^+$ -АТФазы в стандартной дозировке 2 раза в день вместе с:

- метронидазолом (или тинидазолом)
- плюс рокситромицин (кларитромицин)

ИЛИ

- амоксициллином плюс
- рокситромицин (кларитромицин)

ИЛИ

- амоксициллин плюс
- метронидазол.

- Однонедельная тройная терапия с препаратом висмута:

препарат висмута (коллоидный субцитрат висмута\*, или галлат висмута или субсалицилат висмута) вместе с:

рокситромицином или амоксициллином

плюс метронидазол или тинидазол

- Однонедельная "квадро"-терапия, позволяющая добиться эрадикации штаммов *Helicobacter pylori*, устойчивых к действию известных антибиотиков.

Блокатор  $H^+-K^+$ -АТФазы в стандартной дозировке 2 раза в день вместе с:

препаратом висмута (коллоидный субцитрат висмута, или галлат висмута или субсалицилат висмута) вместе с:

рокситромицином (кларитромицином) плюс или тинидазол 500 мг 2 раза в день.

## **Перспективные схемы лечения, находящиеся в стадии исследования Российской группой по изучению *H.pylori*:**

Схемы на основе препаратов висмута:

Де-Нол (7 или 14 дней) + Фуразолидон + Амоксициллин 7 дней.

Де-Нол (7 или 14 дней) + Фуразолидон 2р/д + Рокситромицин (Кларитромицин) 2р/д 7 дней.

Схемы на основе блокаторов  $H^+-K^+-ATP$ азы:

Лосек 2 р/д + Амоксициллин 2 р/д + рокситромицин 2 р/д 7 дней.

Лосек 2 р/д 7 дней + Амоксициллин 2 р/д 7 дней + азитромицин 1 р/д (со 2 по 7 день).

Указанные препараты следует использовать в возрастных дозировках

1. Коллоидный субцитрат висмута (Де-нол®)	4 мг/кг
2. Амоксициллин (Флемоксин-солютаб®)	25 мг/кг
(максимально - 1 г/сут)	
Рокситромицин (Рулид®)	5-8 мг/кг
(максимально 300 мг/сут)	
Кларитромицин (Клацид®)	7,5 мг/кг
(максимально 500 мг/сут)	
3. Фуразолидон	10 мг/кг
Тинидазол	10 мг/кг
Метронидазол	40мг/кг
4. Омепразол (Лосек®)	0,5 мг/кг

Следует отметить, что ни одна из приведенных выше схем лечения не привела к 100% эрадикации, что может быть объяснено различными факторами, однако, эффективность рекомендуемых схем лечения в настоящее время составляет не менее 80%. Данные схемы не являются обязательным указанием к исполнению, а носят, скорее направляющий руководящий характер, которого стоит придерживаться.



## Список литературы

1. Аруин Л.И.; Григорьев П.Я.; Исаков В.А.; Яковенко Э.П. /Хронический гастрит// Амстердам .- 1993.- с.330.
2. Иваников И.О./ Клиническое значение преодоления резистентности *H.pylori* к антибиотикам// Мат. VIII тематической сессии Российской группы по изучению *H.pylori* .- Уфа.- 1999.- с.13-16.
3. Исаков В.А./ Коллоидный субцитрат висмута (Де-нол): новые данные о механизмах действия и перспективы применения при заболеваниях, ассоциированных с *H.pylori*// Мат. VIII тематической сессии Российской группы по изучению *H.pylori* .- Н.-Н.- 1998.- с.11-14.
4. Кудрявцева Л.В. Динамика резистентности штаммов *H.pylori* у городского населения России в 1996-98 годах и ее клиническое значение.// Мат. VIII тематической сессии Российской группы по изучению *H.pylori* .- Уфа.- 1999.- С.23-26.
5. Кудрявцева Л.В.; Исаков В.А./ Ресистентность *H.pylori* к амоксициллину, кларитромицину и метронидазолу в России, и ее клиническое значение// Диагностика и лечение заболеваний ассоциированных с *H.pylori* / мат. II Межд симп. М.- 1999-с.17-18.
6. Рекомендации по диагностике *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью и методам их лечения. Составители: В.А.Исаков, Т.Л.Лапина, П.Л.Щербаков, Л.В.Кудрявцева. – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1998. - №1. – с.105-107.
7. Свод узаконий и распоряжений правительства по санитарной части в Империи// С.-Петербург 1897.- выпуск II.- с.142-165.
8. Терапевтический справочник под ред. Рафалькес С.Б.// М.-Л. - 1942.- с.146-149.
9. Щербаков П.Л., Кудрявцева Л.В., Исаков В.А. и др. /Оценка первичной резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам у детей в г. Москве за период с 1996 по 1997 гг.// Мат.V Всеросс. Съезда инфекционистов.- М.1998.- с.163.
10. Щербаков П.Л.; Филин В.А.; Кудрявцева Л.В. и др./ Лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с инфекцией *H.pylori*// Мат. Конгресса педиатров России «Здоровый ребенок».-М.- 1999.- с.549
11. Atherton J.C.; Hudson N.; Kirk G.E.; et al.// Amoxycillin capsules with omeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori*. Assessment of the importance of antibiotic dose timing in relation to meals.// Aliment Pharmacol Ther.- 1994.- Oct. 8(5).- P. 495-8.
12. Blaser M. J. Ecology of *Helicobacter pylori* in the Human Stomach// J. Clin. Invest. Am Society for Clinical Investigation Volume 300, Number 4, August 1997, 759-762.
13. Forne M., Viver J.M., Esteve M. et al. Randomized clinical trial comparing two one-week triple-therapy regimens for the eradication

- of *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer healing.- *Am. J. Gastroenterol.*-1998;93:35-8.
14. Garrido A., Lepe J.A., Guerrero F.J., Palomo S./ Eradication of *Helicobacter pylori* by triple therapy in ulcerous patients: the role of endoscopy and antibiotic sensitivity// *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.*, 16(10):471-3 1998 Dec.
  15. Goodwin C.S. /Antimicrobial treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Clin. Infect. Dis.*-1997 Nov, 25(5):1023-6.
  16. Graham D.Y. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease// *Gastroenterology*.- 1989.- V.96.-P.615-22.
  17. Graham D.Y. /Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implications for therapy// *Gastroenterology*, 1998 Nov. 115(5):1272-7.
  18. Gustavson L.E.; Kaiser J.F.; Edmonds A.L. et al. /Effect of omeprazole on concentration of claritromycin in plasma and gastric tissue at steady state// *Antimicrob. Agents.Chemother.*- 1995.- V.39.- P.2078-83.
  19. Kees F.; Ittner K.P.;Mair G. et al./ Kinetic synergism: omeprazole and roxitromycin//In: The 20<sup>th</sup> International Congress of Chemotherapy.- Sydney.- 1997.- abstr. 4222.
  20. Laine L., Suchower L., Frantz J. et al./Low rate of emergence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* with amoxycillin co-therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1998 Sep. 12(9):887-92.
  21. Lerang F.,Moum B.,Ragnhildstveit E. et al. Simplified 10-day bismuth triple therapy for cure of *Helicobacter pylori* infection: experience from clinical practice in a population with a high frequency of metronidazole resistance. - *Am J Gastroenterol.* - 1998;93:212-6.
  22. Lind T., M'regraud F., Unge P. et al/ The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies // *Gastroenterology*, 1999 Feb. 116(2):248-53.
  23. Marshall B.J., Warren J.R. Unindencifield curved bacilli in the stomach of patient with gastritis and peptic ulceration. // *Lancet*.- 1984.- v.1.- p.1311.
  24. Marshall B.J., Goodwin C.S., Warren J.R. et al./Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*// *Lancet*, 2(8626-8627):1437-42 1988 Dec 24-31.
  25. Masaki M., Inoue Y., Mashimoto H. et al.// Laboratory and clinical studies on RU 28965//*Chemotherapy*.- 1988.- V.36(suppl.4).- P.216-223.
  26. Modin I.M.: Sachs G.// Acid related diseases/Schnetztor-Verlag GmbH D-Konstanz .- 1998.-p.115-142.
  27. Modlin I.M./ From prout to the proton pump//Schnetztor-Verlag Gmb Konstanz.-1995.-p/81-93.
  28. O'Connor H.J. Eradication of *Helicobacter pylori*// *AADE Ed J.*- 1994.- Dec. 6 Suppl 1P.- S113.

29. Pecquet S., Chachaty E., Tancrede C. et al./Effects of roxithromycin on fecal bacteria in human volunteers and resistance to colonization in gnotobiotic mice//Antimicrob.Agents Chemother.- 1991.- V.35.- P.548-552.
30. Segura A.M.; Gutierrez O.; Otero W. et al./ Furazolidone, amoxycillin, bismuth triple therapy for Helicobacter pylori infection // Aliment. Pharmacol. Ther. 1997, Jun, 11(3):529-32.
31. Sieber C.C.; Frei R.; Beglinger C. et al. // Helicobacter pylori resistance against metronidazole in Switzerland: implications for eradication therapy? /Schweiz Med Wochenschr.- 1994.- Aug 9. 124(31-32).-P.1381-4.
32. Sobhani I.; Chastang C.; De Korwin J.D. et al.// Antibiotic versus maintenance therapy in the prevention of duodenal ulcer recurrence. Results of a multicentric double-blind randomized trial./// Gastroenterol. Clin. Biol.- 1995.- Mar. -19(3).- P. 252-8.
33. Unge P./ Eradication therapy of Helicobacter pylori. A review. Report from a workshop organized by the Swedish and Norwegian Medical Products Agencies, September 1995. // J Gastroenterol, 33 Suppl. 10:57-61 1998.
34. VIDAL® Справочник. Лекарственные препараты в России.- М.- 1999.
35. Wolle K; Nilius M; Leodolter A; et al./ Prevalence of Helicobacter pylori resistance to several antimicrobial agents in a region of Germany./// Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1998 Jul. 17(7):519-21.
36. Zala G.; Wirth H.P.; Bauer S. et al.// Eradication of metronidazole-resistant Helicobacter pylori: is omeprazole/amoxicillin a therapeutic alternative? / Schweiz Med Wochenschr.- 1994.- Aug 9. 124(31-32).- P. 1385-90.

## **Де-нол**

С XVIII века соли висмута эмпирически применялись для лечения желудочно-кишечных заболеваний и инфекций, вызванных спирохетами. Обоснованием для такого применения послужило наличие у коллоидного субцитрата висмута антибактериальных свойств. После того, как было открыто его антигеликобактерное действие, эти препараты (в т.ч. препарат Де-нол, Яманучи Юроп) стали широко применяться в гастроэнтерологии, как у взрослых, так и у детей, для лечения ЯБ желудка и ДК, гастритов, дуоденитов и неязвенных диспепсий [13]. Имеется множество клинических подтверждений тому, что Де-нол активнее плацебо и в равной степени с антагонистами H<sub>2</sub>-рецепторов эффективен для лечения ЯДК [2, 13]. Его болеутоляющее действие также схоже с таковым H<sub>2</sub>-блокаторов, а анальгетическая активность подтверждается значительным сокращением приема антацидных средств. Де-нол оказывается также эффективным при лечении язвы ДК, резистентной к анта

гонистам H<sub>2</sub>-рецепторов. После лечения Де-нолом в течение 8 недель G.Bianchi Porro достиг у 94% больных заживления язв, тогда как после лечения циметидином заживление достигалось лишь у 65% и 75% случаев при суточной дозе 1,2 г и 2 г соответственно [3]. Идентичные результаты были получены при непродолжительном лечении язвенной болезни желудка, хотя таких исследований немного [3, 14]

### **Список литературы**

1. Baron J.H., Barr J., Batten J. et al. Acid pepsin and mucus secretion in patients with gastric and duodenal ulcer before and after colloidal bismuth subcitrate (De-Nol).// Gut.-1986.- v.27.- P.486-90.
2. Bianchi Porro G., Parente F., Lazzaroni M. Tripotassium dicitrate bismuthate (TDB) versus two different dosages of cimetidine in the treatment of resistant duodenal ulcers.// Gut.- 1987.- v.28.- P.907-11.
3. Bianchi Porro G., Scarpignato C. Colloidal bismuth subcitrate (CBS) : Pharmacology in clinical use.// Argomenti di Gastroenterologica Clinica.- 1990.- N3.- P.137- 157.
4. Borody T., Noonan S., Cole P. et al. Recurrence of duodenal ulcer and Campylobacter pylori infection after eradication.// Med. J. Aust.- 1989.- v.151.- P.431-435.
5. Crampton J.R., Gibbons L.C., Rees D.W. Effect of certain ulcer-healing agents on amphibian gastroduodenal bicarbonate secretion.// Brit. J. Exp. Pathol.- 1988.- v.69.- P.833-838.
6. George L.L., Borody T.Y., Andrews P. et al. Cure of duodenal ulcer after eradication of Helicobacter pylori.// Med. J. Aust.- 1990.- v.153.- N3.- P.145-149.
7. Goodwin C.S., Marshall B.J., Blincow E.D. et al. Prevention of nitroimidazole resistance of Campylobacter pylori by co-administration of colloidal bismuth sub-citrate.// J. Clin. Pathol.- 1988.- v.41.- P.207-210.
8. Hall D.W.R., Van den Berg T.P., Van den Hoven W.E. Enhancement and protection of rat gastric mucus by colloidal bismuth subcitrate and PGE<sub>2</sub> in vivo.// Gastroenterology Int.- 1988.- (suppl.1).- P.A343.
9. Kamsteeg H., Poot L.J., Van den Berg T.P. Activity of colloidal bismuth subcitrate and other bismuth salts against the adhesive properties of Helicobacter pylori.// Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig.- 1990.- v.78(suppl 1).- P.119-20.
10. Konturek S.J., Bilski J., Kwiecin N. et al. De-Nol stimulates gastric and duodenal alkaline secretion through prostaglandin dependent mechanism.// Gut.- 1987.- v.28.- P.1557-1563.
11. Konturek S.J., Dembinski A., Warzecha A. et al. Epidermal growth factor (EGF) in the gastroprotective and ulcer healing actions of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) in rats.// Gut.- 1988.- v.29.- P.894-902.

12. Koo J., Ho J., Lam S.K. et al. Selective coating of gastric ulcer by tripotassium dicitrato bismuthate in the rat.// Gastroenterology.- 1982.- v.82.- P.864-870.
13. Lambert J. Clinical indications and efficacy of colloidal bismuth subcitrate. Scand. J. Gastroenterol. 1991, in press.
14. Lambert J.R., Borromeo M. et al. Eradication of Helicobacter pylori with colloidal bismuth subcitrate/antibiotic combinations [Abstract].// Gastroenterology.- 1990.- v.98.- P.A74.
15. Lee S.P. Studies on the absorbtion and excretion of tripotassium dicitrato bismuthate in man.// Res. Comm. Chem. Path. Pharmacol.- 1981.- v.34.- P.359-364.
16. Lee S.P.. The mode of action of bismuth subcitrate.// Scand. J. Gastroenterol.- 1991.- in press.
17. Lerang F., et al. Am.J.Gastroenterol.- 1997.- v.92.- N2.- P.248-253.
18. Marshall B.J., Goodwin C.S., Warren J.R. et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of Campilobacter pylori.// Lancet.- 1988.- v.ii.- P.1437-42.
19. Peters T.J. Tripotassium dicitrato bismuthate (De-Nol) binds conjugated bile acids in vitro. A possible mechanism in gastric ulcer healing [Abstract].// Proc. Aust. Soc. Med. Res.- 1983.- v.16.- P.18A.
20. Roberts N.B., Taylor W.H. The effect of tripotassium dicitrato bismuthate (De-Nol) upon the individual human pepsins.// Scand. J. Gastroenterol.- 1982.- v.17.- P.114.
21. Scarpignato C., Galmiche J.P.. Mucosal coating agents: pharmacology and clinical use. In: Bianchi Porro G(Ed), Topics in Digestive Diseases. Cortina Intern./Raven Press,Verona/ New York, Vol.1,73-133.
22. Sidebotham R.L., Batten J.J., Li K. et al. Some effects of tripotassium dicitrato bismuthate on gastric secretion and the mucus barrier.// Aliment. Pharmacol. Ther.- 1990.- N4/5.- P.535-46.
23. Tasman-Jones C., Maher C., Thomsen L. et al. Mucosal difences and gastroduodenal desease.// Digestion.- 1987.- v.37(suppl 2).- P.1-7.
24. Tytgat G.N.J., Rauws E.A.J., De Koster E.H. Campilobacter pylori: Diagnosis and treatment.// J. Clin. Gastroenterol.- 1989.- v.11.- P.s49-s53.
25. Tytgat G.N.J. Bismuth is better.// Gastroenterology.- 1988.- v.155(suppl).- P.16-17.

## **Лечение язвенной болезни**

Сравнительная эффективность различных медикаментозных схем лечения ЯДК у детей была тщательно проанализирована в работах Л.Н.Цветковой и соавт. [2]. Некоторые итоги этого анализа приведены ниже в таблице (Таблица 14).

Существование различных путей формирования язвенного дефекта у детей с ЯДК и, соответственно, различных патогенетических вари

антов ЯДК, определило в настоящее время **дифференцированный подход к лечению**, учитывающий наличие НР, характер желудочной секреции, вегетативных и психоэмоциональных расстройств, а также дискинетические нарушения ЖКТ [1].

Общие принципы такого подхода сводятся к следующему. Детям с ЯДК назначается соблюдение постельного режима на период выраженного болевого синдрома, и диеты (стол N 1).

В случае выявления пилорического геликобактера назначается антигеликобактерная терапия в соответствии с принципами, описанными выше.

**Таблица 14 Сравнительная эффективность различных медикаментозных схем лечения ЯДК у детей (по Л.Н.Цветковой, 1993 г.)**

препараты	исчезновение болей, дни	частота рубцевания, %.		выявление геликобактера после лечения, %
		к 21 дню	к 28 дню	
традиционная терапия	7,9±1,1	44,8	72,1	100
тр. тер.+трихопол	8,4±0,9	45,1	80,0	42
гастроцепин	9,5±1,2	62,8	83,9	100
гастроц.+трихопол	8,1±1,3	71,4	90,0	39
вентер	5,1±0,7	84,6	92,3	92
вентер+трихопол	4,5±0,4	88,8	93,0	25
вентер+йодиол	6,0±0,4	85,0	90,0	26
вентер+кламоксил	5,8±0,7	85,6	91,1	41
де-нол	4,8±0,6	81,8	90,09	18
де-нол+трихопол	<u>4,4±0,2</u>	<u>90,0</u>	<u>100</u>	<u>0</u>

Кислотность желудочного содержимого, оцениваемая по результатам внутрижелудочной рН-метрии, определяет назначение антацидных и антисекреторных средств. В случае гиперацидности по результатам внутрижелудочной рН-метрии назначается комбинация препаратов: антисекреторные + антацидные + вегетотропные. Селективные М-холинолитики (гастроцепин) могут применяться при незначительной гиперацидности и при наличии у пациента ваготонии, H<sub>2</sub>-блокаторы (фамотидин) - в остальных случаях. В случае нормацидности назначается сульфат в комбинации с вегетотропными средствами.

Из антацидных средств рекомендуются алюминий-содержащие (Фосфалюгель, Альмагель, Маалокс и др.), которые обладают собственнo антацидным эффектом, но также обволакивающим, адсорбирующим и, что очень важно, репаративным. Антацидный препарат и его доза подбираются, исходя из результатов внутрижелудочной pH-метрии, проводимой по уже описанной выше разработанной нами методике.

Коррекция вегетативного статуса (под контролем КИГ) и психоневрологического статуса ребенка с ЯДК является обязательным компонентом противоязвенной терапии. Пути коррекции и контроля эффективности терапии были описаны в соответствующих разделах.

Наряду с психотерапией в большинстве случаев показана психотерапия (семейная и индивидуальная рациональная), в задачи которой входит снятие аффективного напряжения, дезактуализация и устранение стрессовых воздействий.

Больным с патологическим резидуально-органическим фоном проводится дегидратирующая терапия (настойка боярышника, микстура с цитралью, триампур, диакарб) с назначением препаратов, улучшающих мозговое кровообращение (кавинтон, циннаризин, сермион).

Очереченная выше базисная терапия, дополняется посиндромной. При выраженных болях в животе после исключения всех прочих причин при полной уверенности, что болевой синдром связан с течением основного заболевания, назначается баралгин. В случае повторных рвот, также после исключения иных причин, назначаются прокинетики (перситил, мотилиум).

При гастроэзофагеальном рефлюксе показаны H<sub>2</sub>-блокаторы и прокинетики (перистил). В случае дуоденогастрального рефлюкса лечение (перистил) назначается после наблюдения за больным при сохраняющемся рефлюксе на фоне адекватно подобранной антиязвенной терапии.

Повторную ЭФГДС рекомендуется проводить через 2 недели от начала базисной терапии с целью оценки эффективности лечения. Если отмечается заживление язвенного дефекта, терапия продолжается до 4 недель и решается вопрос о выписке пациента с назначением амбулаторного и противорецидивного лечения. Если состояние язвенного дефекта остается стабильным, лечение продолжается, контролируя его эффективность каждые 7 дней. В случае отрицательной динамики или при отсутствии эффекта через 4 недели следует пересмотреть правильность постановки диагноза (исключить симптоматические язвы), подходы к лечению, возможно введение в лечение синтетического аналога простагландинов мизопроста (сайтотек).

Практическое применение указанного подхода к лечению больных детей с ЯДК показало его высокую эффективность. Повышение эффек

тивности применения отдельных препаратов объясняется их рациональным назначением в соответствии с показаниями, основанными на особенностях фармакокинетики этих лекарственных средств.

Противорецидивная терапия ЯДК у детей в настоящее время разработана недостаточно. Показана неэффективность сезонной противорецидивной терапии [2]. Представляется рациональной долговременная поддерживающая терапия Н<sub>2</sub>-блокаторами, однако и ее эффективность на сегодня остается не доказанной. Таким образом, приходится констатировать, что тактика лечения ЯДК у детей после купирования обострения является малоизученной и недостаточно отработанной областью практической гастроэнтерологии.

### **Список литературы**

1. Мухина Ю.Г., Бельмер С.В., Т.В.Гасилина, Завалин П.А. Принципы лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей.// Медикал маркет.- 1996.- N20.- С.34-35.
2. Цветкова Л.Н. Лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей. Автореф...докт.мед.наук. М., 1993 г.- 55 с.

## **Хронические гастриты и гастродуодениты**

Хронические гастриты и гастродуодениты (чаще, хронические гастродуодениты [ХГД]) являются наиболее распространенными гастроэнтерологическими заболеваниями в детском возрасте. При этом в последние 10 лет у детей отмечено увеличение частоты тяжелых форм гастритов и гастродуоденитов, сопровождающихся развитием множественных эрозий [2, 3] и субатрофии/атрофии слизистой оболочки желудка и ДК [1, 4].

Многие этиологические и патогенетические аспекты ХГД у детей во многом аналогичны таковым при ЯБ у детей. Также как и при ЯБ, при ХГД имеют значение кислотно-пептический фактор, стрессовые влияния, пилорический геликобактер. Главный вопрос, который до настоящего времени остается неясным: почему при сходных ситуациях, факторах внешнего воздействия и механизмах патологического процесса у одних лиц формируется язва, а у других - только ХГД. Ответ, очевидно, кроется в неких особенностях макроорганизма, особенностях репаративных процессов, обмена соединительной ткани и т.д., которые обуславливают различие исходов при общих иницирующих моментах.

Клиническая картина ХГД у детей также сходна с таковой при ЯБ. Больные жалуются на боли в животе, либо неопределенной локализации, либо в эпигастральной области. Боли возникают натощак (возможны ночные боли) при дуодените и после еды - при гастрите. В первом случае, боли проходят после приема пищи и/или антацидных препаратов. При дуодените возможны тошнота, отрыжка кислым и изжога, реже однократная рвота, склонность к запорам. Также нередко наблюдается,



т.н. "симптом проскальзывания", появление позывов к дефекации во время или сразу после еды. При гастритах возможны отсутствие аппетита, тошнота (однократная рвота - редко), отрыжка тухлым, склонность к разжиженному стулу. Клиническая картина хронического гастродуоденита складывается из симптомов отдельных его составляющих и может быть достаточно вариабельной, однако боли являются наиболее устойчивым признаком этого заболевания.

Классификация гастритов и дуоденитов приведена ниже (Таблицы 15 и 16).

Диагноз окончательно должен ставиться после эндоскопического и гистологического исследований, однако, в повседневной практике чаще является чисто клиническим. В план обследования следует включать исследование желудочной кислотности, выявление пилорического статуса, исследование вегетативного статуса и, нередко, консультации невропатолога и психоневролога.

Лечение сводится к назначению антацидных и обволакивающих препаратов, коррекции вегетативного статуса, а при необходимости - коррекции желудочной кислотности антисекреторными препаратами и эрадикация пилорического геликобактера.

**Таблица 15 Классификация гастритов и гастродуоденитов у детей [2]**

Этиология	Локализация	Течение заболевания	Фаза (стадия)	Функциональное состояние желудка
Первичный (экзогенный) гастрит, гастродуоденит	Очаговый гастрит: фундальный антральный	Латентное	Обострение Неполная клиническая ремиссия	Кислотность желудочного сока и моторика: повышены; понижены; в норме
Вторичный (эндогенный) гастрит, гастродуоденит	Распространенный гастрит Гастродуоденит	Монотонное Рецидивирующее	Клиническая ремиссия Клинико-эндоскопическая ремиссия	

**Таблица 16 Морфологическая характеристика слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки**

<b>Эндоскопическая</b>	<b>Гистологическая</b>
Поверхностный гастрит (гастродуоденит)	Поверхностный гастрит (гастродуоденит)
"Гипертрофический гастрит" (гастродуоденит)	Диффузный гастрит (гастродуоденит)
Эрозивный гастрит (гастродуоденит)	без атрофии желез
Геморрагический гастрит (гастродуоденит)	с атрофией желез
Субатрофический (атрофический) гастрит (гастродуоденит)	гигантский гипертрофический
Смешанный гастрит (гастродуоденит)	(болезнь Менетрие)

#### **Список литературы**

1. Волков А.И. Клинико-морфологические варианты прогнозирования течения и лечения хронических гастродуоденитов и язвенной болезни у детей: Дис. ... д-ра мед. наук - М., 1986.
2. Болезни органов пищеварения: Руководство для врачей (под ред. А.В. Мазурина). - М., 1984;655.
3. Запруднов А.М., Мазурин А.М., Филин В.А. ВМ и Д, - 1983;9:41-7.
4. Суринов В.А. Клиника, диагностика, патогенез и особенности лечения гастродуоденальной патологии, ассоциированной с геликобактериозом у детей: Дис. ... д-ра мед. наук - Пермь, 1998;259.

#### **Дополнение. Неязвенная диспепсия.**

В настоящее время в зарубежной гастроэнтерологии большое внимание уделяют проблеме т.н. неязвенной диспепсии. Речь идет о состоянии (заболевании?) малознакомом (и малопонятном с терминологической точки зрения) отечественным врачам и требующем особого пояснения.

Термину неязвенная диспепсия разными авторами даются несколько отличные друг от друга определения. Большинство зарубежных специалистов определяют неязвенную диспепсию как симптомокомплекс включающий в себя боли или чувство переполнения в подложечной области, связанное или несвязанное с приемом пищи или физическими упражнениями, раннее насыщение, вздутие живота, тошноту, изжогу, отрыжку, срыгивание, непереносимость жирной пищи и т.д., при котором в процессе тщательного обследования пациента не удастся выявить какое-либо органическое заболевание [1,7, 2, 8, 9].

Ряд зарубежных авторов такое состояние называют "essential nonulcer dyspepsia" ("эссенциальная неязвенная диспепсия"), а под неязвенной диспепсией в широком смысле слова понимают также гастрит, эзофагит, рефлюксную болезнь, синдром раздраженного кишечника [29, 3, 6]. А.А.Шептулин [1] указывает на неправомерность включения хронического гастрита в неязвенную диспепсию с точки зрения ее определения как функционального заболевания, так как хронический гастрит заболевание с уже развившимися структурными изменениями. С этой точки зрения неправильно включать в неязвенную диспепсию и эзофагит, и рефлюксную болезнь. При синдроме раздраженного кишечника функциональные изменения наблюдаются и в нижних отделах ЖКТ, что также позволяет исключить это заболевание из неязвенной диспепсии.

В качестве синонимов понятия неязвенная диспепсия в литературе встречаются также следующие термины: функциональная диспепсия, эссенциальная диспепсия, идиопатическая диспепсия, неорганическая диспепсия, "epigastric distress syndrome" [1, 2, 4].

Клинические проявления неязвенной диспепсии очень разнообразны и неспецифичны. Предъявляемые жалобы можно разбить на следующие группы:

1. Локализованные боли в эпигастрии, голодные боли, или после сна, проходящие после приема пищи и (или) антацидов. Могут наблюдаться ремиссии и рецидивы.
2. Изжога высокой интенсивности, отрыжка, срыгивания, кислотная регургитация.
3. Раннее насыщение, чувство тяжести после еды, тошнота, рвота, непереносимость жирной пищи, верхнеабдоминальный дискомфорт, усиливающийся с приемом пищи.
4. Разнообразные трудноклассифицируемые жалобы.

Опираясь на такое подразделение жалоб, большинство авторов выделяют 4 типа неязвенной диспепсии: язвеноподобный, рефлюксopodobный, дискинетический, неспецифический [4, 11, 30, 31].

Следует отметить условность такой классификации, так как жалобы в редких случаях бывают стабильными (по данным Johannessen Т. только 10% больных имеют стабильные симптомы). При оценке интенсивности симптомов, больные чаще отмечают, что симптомы носят не интенсивный характер, за исключением изжоги при рефлюксopodobном типе и боли при язвеноподобном типе.

Говоря об этиопатогенезе неязвенной диспепсии, в настоящее время большинство авторов значительное место отводят нарушению моторики верхних отделов ЖКТ, на фоне изменения их миоэлектрической активности [1, 12, 13, 14, 15], и связанной с этим задержки опорожнения желудка и многочисленных ГЭР и дуоденогастральных рефлюксов

(ДГР). Однако Bost R. et al. в своей работе предполагают, что ДГР не играют первичную роль в этиопатогенезе неязвенной диспепсии. X Lin. et al. отмечают, что изменение желудочной миоэлектрической активности происходит в ответ на прием пищи.

Ранее предполагалось, что в этиопатогенезе неязвенной диспепсии значительную роль играет НР. В настоящее время установлено, что этот микроорганизм не вызывает неязвенную диспепсию, хотя показано, что эрадикация НР приводит к улучшению состояния больных неязвенной диспепсией [1,16, 17-19].

Не подтверждена ведущая роль пептического фактора в патогенезе неязвенной диспепсии. Проведенные исследования показали, что нет существенных различий в уровне секреции соляной кислоты у больных с неязвенной диспепсией и здоровых [30, 31, 28].

У больных неязвенной диспепсией не было отмечено большей распространенности курения, употребления алкоголя, чая и кофе, приема нестероидных противовоспалительных препаратов по сравнению с пациентами страдающими другими гастроэнтерологическими заболеваниями [1, 32].

Следует отметить, что эти больные значительно больше склонны к депрессии, и имеют отрицательное восприятие основных событий жизни. Это указывает, что психологические факторы играют не последнюю роль в патогенезе неязвенной диспепсии [22]. Поэтому в терапии неязвенной диспепсии должны приниматься во внимание как физические, так и психические факторы [23].

Работы по изучению патогенеза неязвенной диспепсии продолжают вестись. Kaneko H. et al. выявили в своем исследовании, что концентрация соматостатина в слизистой оболочке желудка у больных с язвopodobным типом неязвенной диспепсии значительно выше, чем в других группах неязвенной диспепсии, а также в сравнении с больными с пептической язвой и контрольной группой. Также в этой группе была повышена концентрация вещества Р в сравнении с группой больных с пептической язвой. Minocha A et al. провели исследование по изучению влияния газообразования на формирование симптомов у НР+ и НР- больных с неязвенной диспепсией. Интересные данные получили Matter S.E. et al. Они выявили, что больные с неязвенной диспепсией, у которых повышено количество тучных клеток в антральном отделе желудка хорошо поддаются терапии H1-антагонистами, в отличие от стандартной противоязвенной терапии.

При исследовании желудочной гиперчувствительности у больных с неязвенной диспепсией Klatt S. et al. выявили, что в среднем порог чувствительности у них был выше, чем у контрольной группы, но у 50% больных с неязвенной диспепсией порог чувствительности был в пределах нормы.

Тем не менее, до сих пор понятие неязвенной диспепсии остается в большей степени клиническим без четкого понимания патогенеза. В какой-то степени его можно рассматривать как синоним функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта или дискинезии желудочно-кишечного тракта. При дальнейшем изучении неязвенной диспепсии необходимо уделить большое внимание уточнению этиопатогенеза и совершенствованию классификации.

В заключении хотелось бы отметить, что синдром неязвенной диспепсии - это не "ящик" в который можно "сложить" любое заболевание с верхнеабдоминальными симптомами, надо не забывать, что неязвенная диспепсия - это функциональное заболевание без органических поражений.

### **Список литературы**

1. А.А. Шептулин. РЖГГК 1997.- 1.
2. Nyren O.; Adami H.O.; Gustavsson S. et. al. The "epigastric distress syndrome". A possible disease entity identified by history and endoscopy in patients with nonulcer dyspepsia. J. Clin. Gastroenterol. 1987, Jun; 9(3):303-9.
3. А.А. Чернова. Дифференциальная диагностика синдрома неязвенной диспепсии у детей. Автореферат дисс. ....кмн. РГМУ Москва 1998.
4. Johannessen T.; Petersen H.; Kristensen P. et. al. The intensity and variability of symptoms in dyspepsia. Scand. J. Prim. Health Care 1993 Mar; 11(1):50-5.
5. Marshal B.J. et al.,1985, Barbara L. Et al.,1989.
6. Alcalde M.; Sanchez P.; Lancho A. et. al. Chronic gastritis and Helicobacter pylori in patients with non-ulcerous dyspepsia. Role and significance of age. An Med Interna 1995 Jul;12(7):317-20.
7. А.А. Шептулин Современные представления о синдроме функциональной диспепсии. Клин. мед.-1995 № 4.
8. Аруин Л.И. и соавт.1993, Геплер Л.И. и соавт.1993.
9. А.А.Шептулин Диагностика и лечение нарушений моторики желудочно-кишечного тракта. РМЖ том 5, №22.
10. A.A. Nesland, A. Berstadt Scand.J.Gastroent.20, 222 (1985).
11. British Medical Journal, 1997, vol. 315 (M.M.N29(2,1998).
12. Cucchiara S.; Bortolotti M.; Colombo C. et. al. Abnormalities of gastrointestinal motility in children with nonulcer dyspepsia and in children with gastroesophageal reflux disease. Dig. Dis. Sci. 1991 Aug;36(8):1066-73.
13. Chang C.S.; Chen G.H.; Kao C.H. et. al. The effect of Helicobacter pylori infection on gastric emptying of digestible and indigestible solids in patients with nonulcer dyspepsia. Am. J. Gastroenterol. 1996 Mar; 91(3):474-9.

14. Riezzo G.; Cucchiara S.; Chiloiro M. et. al. Gastric emptying and myoelectrical activity in children with nonulcer dyspepsia. Effect of cisapride. *Dig. Dis. Sci.* 1995 Jul; 40(7):1428-34.
15. B. Pfaffenbach, R.J. Adamek, G. Lux. The place of electrogastrography in the diagnosis of gastroenterological functions. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 123 (28-29) 1998, 855-860.
16. Sheu B.S.; Lin C.Y.; Lin X.Z.; Shiesh S.C.; Yang H.B.; Chen C.Y.. Long-term outcome of triple therapy in *Helicobacter pylori*-related nonulcer dyspepsia: a prospective controlled assessment. *Am. J. Gastroenterol.* 1996 Mar;91(3):441-7.
17. McColl K.; Murray L.; El-Omar E.; Dickson A.; El-Nujumi A.; Wirz A.; Kelman A.; Penny C.; Knill-Jones R.; Hilditch T.N. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *Engl. J. Med.* 1998 Dec 24; 339(26):1869-74
18. Goodwin S.; Kassar-Juma W.; Jazrawi R.; Benson M., Northfield T. Nonulcer dyspepsia and *Helicobacter pylori*, with comment on posteradication symptoms. *Dig. Dis. Sci.* 1998 Sep; 43(9 Suppl):67S-71S.
19. Velanovich V. A prospective study of *Helicobacter pylori* nonulcer dyspepsia. *Mil Med* 1996 Apr;161(4):197-9.
20. Kaneko H.; Mitsuma T.; Uchida K.; Furusawa A.; Morise K. Immunoreactive-somatostatin, substance P, and calcitonin gene-related peptide concentrations of the human gastric mucosa in patients with nonulcer dyspepsia and peptic ulcer disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1993 Jun;88(6):898-904.
21. Minocha A.; Siddiqi S.; Rahal P.S.; Vogel R.L. *Helicobacter pylori* is associated with alterations in intestinal gas profile among patients with nonulcer dyspepsia. *Dig. Dis. Sci.* 1994 Aug;39(8):1613-7.
22. Hui W.M.; Shiu L.P.; Lam S.K. The perception of life events and daily stress in nonulcer dyspepsia. *Am. J. Gastroenterol.* 1991 Mar;86(3):292-6.
23. Mine K.; Kanazawa F.; Hosoi M.; Kinukawa N.; Kubo C. Treating nonulcer dyspepsia considering both functional disorders of the digestive system and psychiatric conditions. *Dig. Dis. Sci.* 1998 Jun;43(6):1241-7.
24. Bost R.; Hostein J.; Valenti M.; Bonaz B.; Payen N. Faure H.; Fournet J. Is there an abnormal fasting duodenogastric reflux in nonulcer dyspepsia? *Dig. Dis. Sci.* 1990 Feb;35(2):193-9.
25. X. Lin, D. Levanon, J.D.Z. Chen. Impaired postprandial gastric slow waves in patients with functional dyspepsia *Digestive Diseases and Sciences* 43 (8) 1998, 1678-1684.
26. Matter S.E.; Bhatia P.S.; Miner P.B. Jr. Evaluation of antral mast cells in nonulcer dyspepsia. *Dig. Dis. Sci.* 1990 Nov;35(11):1358-63.

27. Klatt S.; Pieramico O.; Guethner C.; Glasbrenner B.; Beckh K.; Adler G. Gastric hypersensitivity in nonulcer dyspepsia: an inconsistent finding. *Dig. Dis. Sci.* 1997 Apr; 42(4):720-3.
28. George A.A.; Tsuchiyose M.; Dooley C.P. Sensitivity of the gastric mucosa to acid and duodenal contents in patients with nonulcer dyspepsia. *Gastroenterology* 1991 Jul; 101(1):3-6.
29. Talley N.J. Nonulcer dyspepsia: myths and realities. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1991 Vol 5.
30. Patients with dyspepsia. A heterogeneous population. *Gastrointestinal dysmotility. Focus of cisapride.* Eds. R.C. Heading, J.D. Wood, NJ 1992.
31. Talley N.J.; McNeil D.; Piper D.W. Environmental factors and chronic unexplained dyspepsia. Association with acetaminophen but not other analgesics, alcohol, coffee, tea, or smoking. *Dig. Dis. Sci.* 1988 Jun;33(6):641-8.