

Хеликобактериоз и лямблиоз при хроническом гастродуодените у детей

Профессор В.П. Новикова¹, Е.А. Осмаловская², к.м.н. Е.Ю. Калинина²

¹ ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

² ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

Актуальность проблемы

Хронический гастродуоденит (ХГД) рассматривается сегодня как гетерогенное заболевание, в этиологии которого играет роль не только хеликобактериоз, но и глистно-паразитарные инвазии, вирусные инфекции и другие инфекционные и неинфекционные агенты [1]. Особое внимание приковано сегодня к проблеме лямблиоза (жардиазиса), что обусловлено широким распространением этого паразитарного заболевания у детей во всем мире [2–5]. По данным некоторых авторов, заболеваемость лямблиозом среди детей составляет 350 на 100 тыс. Пораженность лямблиозом детей, посещающих детские учреждения, доходит до 35% [6–8]. Учитывая также высокую частоту хеликобактериоза у детей в России [9], можно сделать предположение о значительном количестве детей с сочетанием этих 2-х этиологических агентов. Однако частота сочетания лямблиоза и хеликобактериоза у детей мало изучена.

Сведения о глубине и характере структурных изменений кишечной слизистой при лямблиозе противоречивы. По данным одних авторов, при инвазии лямблиями происходит развитие значительных изменений слизистой вплоть до полной атрофии ворсин [10–12]; другие отрицают способность простейших вызывать подобные изменения [13, 14]. Описана различная морфологическая картина при первичном и вторичном лямблиозе, остром и хроническом течении инвазии [15–18], хорошо изучены изменения дуоденальной слизистой оболочки при хеликобактериозе [9, 19]. Однако особенности сочетанных поражений при хеликобактериозе и лямблиозе в доступной литературе не описаны.

К настоящему времени накоплен значительный опыт антипротозойного лечения у детей [20–22]. В последние годы показаны высокая эффективность и безопасность нифуратела в лечении лямблиоза [20, 23–25]. Рабочим протоколом диагностики и лечения лямблиоза у детей 2013 г., принятом на съезде детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, нифурател отнесен к препаратам первой линии в лечении лямблиоза [26]. Эффективность препарата при сочетании лямблиоза и хеликобактериоза не изучена, в то время как сегодня нифурател все чаще входит в состав эрадикационных схем терапии инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), особенно в регионах с высокой резистентностью этой бактерии к антибиотикам [9].

Макмирор рекомендован стандартами министерства здравоохранения и стандартами НОГР в составе первой и второй линии антихеликобактерной терапии [27].

Макмирор (нифурател) – оригинальный препарат, обладающий антибактериальной, противопаразитарной, фунгицидной активностью. Биодоступность составляет 95%. Нифурател вмешивается в метаболические процессы на уровне бактериальной клетки, препятствует росту и размножению микроорганизмов. К нифурателу не развивается резистентность. Побочные эффекты (аллергические реакции) крайне редки. Препарат хорошо переносится и взрослыми и детьми. В отличие от других препаратов нитрофуранового ряда, в элиминации которых принимает участие печень, Макмирор практически полностью выводится почками. Важно, что препятствует развитию перекрестной резистентности к другим антибиотикам (аминогликозидам, макролидам, тетрациклинам, линкозамидам, стрептограминам и т.д.) Макмирор сохраняет нормальный уровень бифидобактерий и лактобактерий в кишечнике.

Макмирор выпускается в таблетках по 200 мг по 20 таблеток в упаковке. В связи с последними рекомендациями по лечению лямблиоза детям необходимо принимать препарат из расчета 30 мг/кг/сутки в 2–3 приема [26].

Макмирор имеет большую доказательную базу клинических исследований, в том числе в педиатрии.

Цели нашего исследования: оценить частоту сочетания хеликобактериоза и лямблиоза у детей, клинико-морфологические особенности гастродуоденитов при сочетанном поражении и эффективность терапии указанных заболеваний.

Материалы и методы

На базе КДЦ № 2 для детей ГУЗ «Поликлиника № 23» обследованы 94 ребенка в возрасте от 6 до 17 лет с морфологически верифицированным диагнозом «хронический гастродуоденит». Всем детям было проведено стандартное гастроэнтерологическое обследование, включающее фиброгастродуоденоскопию с биопсией из тела и антрального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки. Критериями исключения из исследования были тяжелые органические заболевания органов пищеварения или их осложнения, например, язвенная болезнь, опухоли, дивертикулез кишечника, воспали-

тельные заболевания кишечника, целиакия на момент включения в исследование.

Первичная диагностика лямблиоза осуществлялась методом микроскопии кала 3-кратно в непоследовательные дни с использованием консерванта и формалин-эфирного обогащения. Пациент считался инфицированным лямблиями при положительном результате хотя бы одного из анализов. Контроль эрадикации осуществлялся через 2 нед. после завершения антипротозойной терапии 3-кратной микроскопией кала в непоследовательные дни с использованием консерванта и формалин-эфирного обогащения и однократным определением антигена лямблий методом полимеразной цепной реакции в лаборатории Института экспериментальной медицины. Пациент считался излеченным при всех отрицательных анализах и неизлеченным при положительном результате хотя бы одного исследования, проведенного указанными методами.

Диагностика инфекции *H. pylori* проводилась на основе совпадения результатов комплекса методов, таких как дыхательный уреазный тест Хеликосенс, морфологический метод, Хелпил-тест. Контроль эрадикации *H. pylori* проводили через 6 нед. после окончания эрадикационной терапии дыхательным уреазным тестом Хеликосенс. Морфологическое и морфометрическое исследования биоптатов проводились по модифицированной визуально-аналоговой шкале полуколичественным методом. Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась с помощью пакета Statistica for Windows (версия 6.0).

Полученные результаты

Проведенные нами исследования показали, что частота хеликобактериоза в изученной группе оказалась высокой и составила 85%, лямблиоз диагностирован у 35,1% детей с ХГД, а у 27,6% обследованных имели место сочетанная инфекция *H. pylori* и лямблиоз. Полученные данные представлены в таблице 1.

Для оценки клинико-морфологических особенностей гастродуоденитов при сочетанном поражении *H. pylori* и лямблиями мы сравнили 2 группы пациентов: 26 детей с *H. pylori*-ассоциированным ХГД и лямблиозом и 54 ребенка только с *H. pylori*-ассоциированным ХГД. Сравнение показало, что в группе с сочетанной этиологией заболевания преобладали мальчики (50 и 35,2%, $p < 0,05$) меньшего возраста (средний возраст –

12,3±2,66 и 13,16±3,14 года). У них чаще ХГД сопутствовали дискинезии желчевыводящих путей (80,77 и 75,93%, $p < 0,05$), хронический панкреатит (11,54 и 3,7%, $p < 0,05$); реже – эрозивный рефлюкс-эзофагит (0 и 12,96%, $p < 0,05$). У детей с сочетанной инфекцией также чаще диагностировались заболевания других органов и систем: нейродермит (26,92 и 14,81%, $p < 0,05$), пыльцевая аллергия (7,69 и 5,56%, $p < 0,05$), витилиго (3,85 и 0%, $p < 0,05$), хронический тонзиллит (50 и 25,93%, $p < 0,05$). При сочетании инфекций чаще наблюдались нарушения трофологического статуса: белково-калорийная недостаточность (34,62 и 25,93%, $p < 0,05$) и ожирение (15,38 и 11,1%, $p < 0,05$); чаще выявлялись симптомы полигиповитаминозов и дефицита минералов: выпадение волос, дистрофия ногтей (11,54 и 5,56%, $p < 0,05$), нарушения зубной эмали, множественный кариес (11,54 и 5,56%, $p < 0,05$), хейлит, заеды (23,08 и 12,96%, $p < 0,05$), пигментация на коже (23,08 и 5,56%, $p < 0,05$), повышенная кровоточивость (15,38 и 9,26%, $p < 0,05$), нарушение внимания (19,23 и 11,1%, $p < 0,05$).

В группе с сочетанной этиологией ХГД болевой абдоминальный синдром чаще характеризовался длительными болями в животе (11,54 и 0%, $p < 0,05$), локализующимися в эпигастральной области (57,69 и 48,15%, $p < 0,05$), около пупка (57,69 и 42,59%, $p < 0,05$) и по всему животу (3,85 и 0%, $p < 0,05$), чаще возникающими после еды (26,92 и 18,52%, $p < 0,05$) или физической нагрузки (11,54 и 1,85%, $p < 0,05$), реже – ночью (3,85 и 9,26%, $p < 0,05$).

Из диспепсических явлений в группе с сочетанной этиологией ХГД чаще отмечались снижение аппетита (50 и 35,19%, $p < 0,05$), тошнота (65,38 и 37,04%, $p < 0,05$), рвота (46,15 и 16,67%, $p < 0,05$), отрыжка пищей (42,31 и 24,07%, $p < 0,05$), изжога (34,62 и 24,07%, $p < 0,05$). Чаще определялись нарушения стула: поносы (19,23 и 9,26%, $p < 0,05$), неустойчивый стул (30,77 и 18,52%, $p < 0,05$), жирный стул (7,69 и 1,85%, $p < 0,05$), «овечий» стул (11,54 и 3,7%, $p < 0,05$), полифекалия (3,85 и 0%, $p < 0,05$).

В группе с сочетанной этиологией ХГД отмечались более короткий срок заболевания (34,62 и 7,41%, $p < 0,05$), заболевания ЖКТ у ближайших родственников (80,77 и 62,96%, $p < 0,05$), лямблиоз в анамнезе (19,23 и 9,26%, $p < 0,05$).

Объективное обследование детей показало, что при хеликобактериозе и лямблиозе чаще обнаруживаются

Этиология	Число больных (абс. число)	Число больных (%)
ХГД, ассоциированный с <i>H. pylori</i>	54	57,4
ХГД, ассоциированный с <i>H. pylori</i> , лямблиоз	26	27,6
Лямблиоз	7	7,5
Невыявленная этиология	7	7,5
Итого	94	100

Схемы	Абс. число пациентов	Эрадикация (%)
№ 1. Омепразол + амоксициллин + фуразолидон	15	73,3
№ 2. Омепразол + кларитромицин + тинидазол	15	66,6
№ 3. Омепразол + амоксициллин + Макмирор	30	80
№ 4. Рабепразол + амоксициллин + Макмирор	20	85

сухость кожи (80,77 и 44,44%, $p < 0,05$), фолликулярный гиперкератоз (15,38 и 9,26%, $p < 0,05$), дистрофия ногтей (15,38 и 9,26%, $p < 0,05$), сглаженность сосочков языка (19,23 и 9,26%, $p < 0,05$), определяется пониженное АД (19,23 и 12,96%, $p < 0,05$), при пальпации обнаруживается болезненность в пилородуоденальной зоне (46,14 и 37,04%, $p < 0,05$), эпигастральной области (88,46 и 61,11%, $p < 0,05$), левом подреберье (42,3 и 14,81%, $p < 0,05$), определяется положительный симптом Менделя (34,62 и 18,52%, $p < 0,05$). При УЗИ чаще выявлялся осадок в желчном пузыре (15,38 и 5,56%, $p < 0,05$), эндоскопически чаще выявлялся поверхностный дуоденит (11,54 и 1,85%, $p < 0,05$).

Гистологическое исследование показало, что при сочетанной этиологии ХГД чаще диагностируется выраженное воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (38,46 и 20,37%, $p < 0,05$), чаще выявляются умеренная лимфоплазмозитарная инфильтрация (100 и 88,89%, $p < 0,05$) и фиброз стромы дуоденальной слизистой (34,62 и 25,93%, $p < 0,05$). Морфометрическое исследование выявило уменьшение общей толщины слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки ($602,73 \pm 324,09$ и $661,536 \pm 153,953$; $p < 0,05$) и снижение коэффициента ворсина/крипта ($2,28 \pm 1,95$ и $3,31 \pm 1,22$, $p < 0,05$).

Эффективность эрадикационных схем терапии инфекции *H. pylori* оценивалась в процессе динамического наблюдения за 80 пациентами в возрасте от 7 до 17 лет с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*. У всех пациентов использовались эрадикационные тройные схемы. Нами применялись следующие схемы.

Схема № 1: омепразол (20 мг 1 р./сут) + амоксициллин (25 мг/кг/сут) + фуразолидон (20 мг/кг/сут); курс – 7 дней.

Схема № 2: омепразол (20 мг 1 р./сут) + кларитромицин (15 мг/кг) + тинидазол (500 мг 2 р./сут); курс – 7 дней.

Схема № 3: омепразол (20 мг 1 р./сут) + амоксициллин (25 мг/кг/сут) + Макмирор (15 мг/кг/сут); курс – 7 дней.

Схема № 4: рабепразол (10 мг/сут) + амоксициллин (25 мг/кг/сут) + Макмирор (15 мг/кг/сут); курс – 7 дней.

Все пациенты, независимо от применяемой эрадикационной схемы, получали пребиотик лактофильтрум с интервалом не менее 3 ч после приема медикаментов по соответствующей схеме.

Эффективность эрадикации лямблий оценивалась в процессе динамического наблюдения за 26 пациентами в возрасте от 7 до 17 лет с хроническим *H. pylori*-ассо-

циированным гастритом и лямблиозом, получающими лечение по схемам № 3 и № 4.

Эффективность эрадикации *H. pylori* на фоне различных схем терапии представлена в таблице 2. Максимально эффективным было лечение по схемам № 3 и № 4, минимально – по схемам № 1 и № 2.

МАКМИРОР®

таблетки 200 мг **нифурател**

Высокая эффективность в лечении пациентов с лямблиозом без побочных эффектов при сохранении нормальной флоры кишечника

- ✓ Обеспечивает высокую эффективность 97–100% в лечении лямблиоза¹
- ✓ Повышает эффективность схем терапии язвенной болезни до 92–96% благодаря низкой резистентности *H.pylori* к нифурателу²
- ✓ Обладает высокой эффективностью в элиминации условно-патогенной и патогенной флоры кишечника³
- ✓ Стимулирует рост лактобактерий и бифидобактерий⁴
- ✓ Без аллергических реакций и токсического воздействия на печень^{1,3,4}



БАКТЕРИИ

- *Helicobacter pylori*
- Грамотрицательные – *E. coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp.
- Грамположительные – *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.

ПРОСТЕЙШИЕ

- *Lambia intestinalis*
- *Trichomonas vaginalis*
- *Entamoeba histolytica*

ПАТОГЕННЫЕ ГРИБЫ

- *Candida albicans*
- *Microsporium* spp.
- *Trichophyton* spp.



1. Ковалева С.Ю. и др. Эффективность и переносимость применения нифуратела в терапии лямблиоза у детей. Вопросы современной педиатрии. 2005. 1(4). 115
2. Шарбанова Г.Л., 2002. МН Колежко Педиатрия РБ
3. Горюнов А.В. 10 лет. Макмирор в лечении острой кишечной инфекции у детей. Инфекционные болезни. 2006. 4(4). 112
4. Ковалева С.Ю. и др. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей. Вопросы педиатрической педиатрии. 2005. 1(1). 116



Таблица 3. Клинические проявления побочных действий препаратов при терапии по различным эрадикационным схемам

Схемы	Головная боль	Тошнота, рвота	Диарея	Метеоризм	Аллер. сыпь
№ 1. Омепразол + амоксициллин + фуразолидон	1 6,6%	4 26,6%	1 6,6%	2 13,3%	1 6,6%
№ 2. Омепразол + кларитромицин + тинидазол	2 13,3%	2 13,3%	1 6,6%	3 20%	0
№ 3. Омепразол + амоксициллин + Макмирор	1 3,3%	1 3,3%	1 3,3%	2 6,6%	1 3,3%
№ 4. Рабепразол + амоксициллин + Макмирор	1 5%	2 10%	2 10%	3 15%	0

Нами проведен корреляционный анализ эффективности эрадикации и приема препаратов, входящих в схемы антихеликобактерной терапии. Выявлена положительная корреляционная зависимость между наличием в схеме амоксициллина ($r=0,5$, $p<0,05$), Макмирора ($r=0,48$, $p<0,05$), рабепразола ($r=0,6$, $p<0,05$) и положительным эффектом терапии.

Эффективность эрадикации лямблий на фоне схем с включением препарата Макмирор составила 84,6%. Хотя в процессе лечения побочные эффекты препаратов были отмечены во всех группах пациентов, частота их на фоне применения пребиотика была невысокой. Клинические проявления побочных действий препаратов при терапии по различным схемам представлены в таблице 3.

Следует отметить, что ни у одного пациента эрадикационная терапия не была прервана из-за выраженных побочных эффектов. Как видно из таблицы 3, наибольший процент побочных действий отмечен у пациентов, получавших лечение по схеме, в которую был включен фуразолидон. Наиболее часто наблюдались тошнота, метеоризм, головная боль, диарея (13,3–26,6%).

Таким образом, исследования показали, что сочетание лямблиоза и хеликобактериоза встречается у трети детей с ХГД. Лямблиоз утяжеляет течение *H. pylori*-ассоциированного гастродуоденита. Продемонстрирована высокая эффективность эрадикационного лечения по схемам с включением препарата Макмирор как против лямблий, так и против *H. pylori*.

Литература

- Мельникова И.Ю., Новикова В.П., Горюнова М.М., Крулевский В.А., Петровский А.Н., Калинина Е.Ю., Цех О.М. Гетерогенность хронического гастродуоденита у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010. № 2. Т. 55. С. 81–86.
- Ириков О.А., Продеус Т.В. Зараженность простейшими кишечника детских коллективов г. Москвы // *Мед. паразитол.* 2007. № 1. С. 11–13.
- Tkachenko M.A., Paikov V. L., Chappell C.L. Giardiasis and chronic abdominal pain: epidemiologic study among children of St.-Petersburg (Russia) // *Inflammatory bowel diseases and recurrent abdominal pain: III International Falk symposium on pediatric and surgical gastroenterology*. Basel. 1996. A 25.
- Yoder J.S., Gargano J.W., Wallace R.M. et al. Giardiasis surveillance. United States. 2009–2010. *MMWR Surveill Summ* 2012. Vol. 61. P. 13.

- Sagebiel D., Weitzel T., Stark K., Leitmeyer K. Giardiasis in kindergartens: prevalence study in Berlin, Germany. 2006 // *Parasitol Res.* 2009. Vol. 105. P. 681.
- Бандурин Т.Ю., Самарина В.Н. Лямблиоз у детей. Учебное пособие. СПбМАПО. СПб., 2000. 37 с.
- Поляков В. Е., Иванова И.А., Казакова С.И. Лямблиоз у детей и подростков // *Русский медицинский журнал*. 2004. № 6. С. 47–50.
- Авдохина Т.И., Константинова Т.Н., Кучера Т.В., Горбунова Ю.П. Лямблиоз. М., 2003. 32 с.
- Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. СПб.: ИнформМед, 2011. 587 с.
- Калачева Р.М., Надеждин А.С. Диагностика жидриазы у детей // *Вопросы детской диетологии*. 2005. Т. 3. № 1. С. 56–61.
- Калинина Е.Ю., Новикова В.П., Комиссарова М.Ю., Юрьев В.В. Хронический дуоденит у детей с лямблиозом (клинико-морфологический анализ): Труды II съезда Российского общества патологоанатомов. Т. 1. М., 2006. С. 191–193.
- Корниенко Е.А., Дроздова С.Н., Калинина Н.М., Чиненова Л.В. Современное течение лямблиоза у детей // *Вопросы детской диетологии*. 2008. № 2. 6. С. 6–10.
- Пайков В.Л. Хронические энтериты и колиты у детей. СПб., 1998. С. 57–58.
- Апостолов Б.Г., Пайков В.Л., Соколова М.И. с соавт. О роли лямблиозной инвазии при заболеваниях органов пищеварения у детей // *Педиатрия*. 1978. № 3. С. 43–46.
- Hartong W.A., Gourley W. K., Arvanitakis C. Giardiasis: clinical spectrum and functional-structural abnormalities of the small intestinal mucosa // *Gastroenterology*. 1979. Vol. 77. P. 61–69.
- Oberhuber G., Kastner N., Stolte M. Giardiasis: a histologic analysis of 567 cases // *Scand J Gastroenterol*. 1997. P. 32–48.
- Bataga S.M., Toma F., Mocan S., Bataga I. Giardia lamblia and duodenal involvement // *Bacteriol. And Virusol. Epidemiol.* 2004. № 3–4. Vol. 49. P. 145–150.
- Осмаловская Е.А., Новикова В.П., Калинина Е.Ю., Аничков Н.М. Морфологические и морфометрические особенности хронического дуоденита у детей с первичным, перенесенным и рецидивирующим лямблиозом: Мат-лы Всеросс. конф. с между. участием, посв. 100-летию Российского общества патологоанатомов. СПб., 9–10 октября 2009 г. *BiOvitrum*. С. 241–242.
- Цех О.М. Морфофункциональные особенности двенадцатиперстной кишки при HP-ассоциированном хроническом гастродуодените у детей и взрослых: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 25 с.
- Escobedo A.A., Cimerman S. Giardiasis: a pharmacotherapy review // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2007. № 8. Vol. 12. P. 1885–1902.
- Busatti H., Santos J.F.G., Gomes M.A. The old and new therapeutic approaches to the treatment of giardiasis: Where are we? // *Biologics: Targets and Therapy*. 2009. Vol. 3. P. 273–287.
- Лямблиоз: учебное пособие / под ред. В.П. Новиковой, М.К. Бехтеревой, С.В. Бельмера. 2-е изд., доп. и перераб. СПб.: ИнформМед, 2014. 124 с.
- Конанькина С.Ю., Сердюк О.А. Эффективность и перспективы применения нифуратела в терапии лямблиоза у детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2005. № 4. Т. 5. С. 2–4.
- Горелов А.В., Каджаева Э.П., Усенко Д.В. Макмирор в лечении острых кишечных инфекций у детей // *Инфекционные болезни*. 2006. № 1. Т. 4. С. 2–5.
- Осмаловская Е.А., Волчек И.В., Острецова И.Н., Уразгалиева И.А. Метод индивидуализированного подбора препаратов в лечении рецидивирующего лямблиоза на основе SS/SH-теста // *Медицинский академический журнал*. 2010. № 5. Т. 10. С. 105–106.
- Бельмер С.В., Новикова В.П. Лямблиоз у детей: принципы базисной терапии (на основании рабочего протокола диагностики и лечения лямблиоза у детей 2013 г.) // *РМЖ*. 2013. № 24. С. 1201–1205.
- Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое московское соглашение) приняты X съездом НОПР 5 марта 2010 года. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2010, № 5.