

На правах рукописи

КУЧИНА

Екатерина Серимжановна

**Эффективность различных схем лечения подростков
с гастродуоденальной патологией,
ассоциированной с *Helicobacter pylori***

14.01.08 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук
Нижевич Александр Альбертович

Официальные оппоненты:

Бельмер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета;

Щербаков Пётр Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий стационаром Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Защита состоится «___» _____ 2016 г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.050.01 при Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, по адресу: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, дом 1.
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Автореферат диссертации размещен на сайте <http://www.fnkc.ru>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2016 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

В.М. Чернов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимают важное место в структуре заболеваний детского возраста. Одной из наиболее распространенных патологий пищеварительного тракта у детей являются заболевания верхних отделов пищеварительного тракта, среди которых преобладает хронический гастродуоденит (ХГД). Несмотря на имеющиеся достижения в диагностике и лечении ХГД, в последние десятилетия наблюдается негативная динамика в отношении показателей заболеваемости хронической гастродуоденальной патологией (ХГДП) среди детского населения (Баранов А.А., 2002; Бельмер С.В., 2013). В структуре хронических заболеваний ЖКТ ведущее место (более 50%) занимают хронические гастродуоденальные заболевания, в том числе язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – 16,4%, и хронический гастродуоденит – 54,2%. Распространенность данной патологии в России составляет от 2,1 до 13,5% в структуре гастроэнтерологических заболеваний. Показатель первичной заболеваемости ХГДП среди подростков 15–17 лет в г. Уфе за период 2002-2008 гг. увеличился на 155%. У детей дошкольного возраста все чаще диагностируется язвенная болезнь, представляющая собой серьезную медико-социальную проблему ввиду частого развития осложнений, приводящих к инвалидности, таких, как кровотечение, перфорация, пенетрация, рубцово-язвенный стеноз привратника (Щербаков П.Л. и соавт., 2010; Irie M. et.al., 2011).

Основная роль в этиологии и патогенезе хронического гастрита принадлежит инфекции *Helicobacter pylori*, борьба с которой представляет собой сложную задачу в связи с высокой генетической изменчивостью возбудителя и быстрым формированием резистентности к антибактериальным препаратам (Кудрявцева Л.В., 2003; Megraud F., 2012). В России распространенность хеликобактериоза колеблется в зависимости от региона и составляет в среднем около 70% среди детского населения (Хавкин А.И., Жихарева Н.С., 2007).

Широкая распространенность патологии органов пищеварения среди детского населения, тенденция к возрастанию показателей заболеваемости, склон-

ность к рецидивирующему течению и развитию серьезных осложнений определяют необходимость большего числа рандомизированных контролируемых исследований в педиатрии. Основной задачей при лечении гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *H.pylori*, является эрадикация возбудителя (Баранов А.А. и соавт., 2007). В последние годы отмечается снижение уровня эффективности традиционных схем эрадикационной терапии (Эрдес С.И. соавт., 2006; Бельмер С.В., 2009; Корниенко Е. А., 2010; Malfertheiner P. et al., 2012), связанное в первую очередь с резистентностью *H.pylori* к ряду антибактериальных препаратов (Корниенко Е.А., Щербаков П.Л., 2004), что ведет к поиску альтернативных схем лечения.

Актуальность проблемы гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *H.pylori*, у детей и недостаточная изученность связи факторов патогенности *H.pylori* с формированием ХГДП, а также с эффективностью лечения в зависимости от генетических особенностей пациентов и выбора схемы эрадикационной терапии послужили основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования. Разработка алгоритма лечения гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *H.pylori*, у подростков на основе оценки эффективности эрадикационной терапии.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние степени обсемененности слизистой оболочки желудка и фактора патогенности CagA *H.pylori* на течение гастродуоденальной патологии у детей 12–17 лет.

2. Определить частоту различных типов метаболизма ингибиторов протонной помпы (ИПП) у детей 12–17 лет с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *H.pylori*.

3. Изучить зависимость эффективности схем эрадикационной терапии от генотипа CYP2C19.

4. Оценить эффективность и безопасность современных схем эрадикационной терапии у детей 12–17 лет с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *H.pylori*.

5. Разработать алгоритм выбора схемы эрадикации *H.pylori* в зависимости от типа метаболизма ингибиторов протонной помпы, позволяющей повысить эффективность эрадикационной терапии.

Научная новизна:

1. Показана недостаточная эффективность схемы с омепразолом у быстрых метаболизаторов (БМ), в отличие от схемы с рабепразолом, эффективность которой не зависела от скорости метаболизма. Установлена меньшая частота побочных реакций при использовании последовательной схемы с рабепразолом.

2. Установлена более высокая частота эрадикации при использовании схемы последовательной эрадикации *Helicobacter pylori* с рабепразолом у детей 12–17 лет в сравнении с классическими схемами с омепразолом и рабепразолом.

Практическая значимость работы:

1. Выявление фактора вирулентности CagA *H.pylori* у детей позволяет прогнозировать развитие эрозивных поражений слизистой оболочки желудка (СОЖ).

2. Предложено использование последовательной схемы эрадикационной терапии *H.pylori*, которая характеризуется более высокой частотой эрадикации и меньшим количеством побочных эффектов.

3. Предложен алгоритм эрадикационной терапии в зависимости от гена CYP2C19, позволяющий обоснованно выбрать ингибитор протонной помпы (ИПП) и повысить эффективность эрадикационной терапии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Течение хеликобактерассоциированной гастродуоденальной патологии связано с фактором патогенности штамма *H.pylori* (CagA).

2. Последовательная терапия с рабепразолом является эффективным и безопасным методом лечения *H.pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей 12–17 лет.

3. Эффективность эрадикационной терапии у детей зависит от генетического полиморфизма фермента цитохрома P450 (CYP2C19).

4. У детей с быстрым типом метаболизма ИПП эффективность традиционной схемы лечения с омепразолом недостаточна, тогда как использование

в схеме лечения ингибитора протонной помпы рабепразола обеспечивает высокий показатель успешной эрадикации *H.pylori* вне зависимости от генетических особенностей организма пациента.

Внедрение в практику. Практические рекомендации внедрены в работу консультативно-диагностической поликлиники ГБУЗ РДКБ МЗ РБ (г. Уфа) и консультативно-диагностической поликлиники ГБУЗ РБ ГДКБ № 17 (г. Уфа).

Апробация работы. Апробация работы проведена на заседании Проблемной комиссии «Особенности детского организма в норме и при патологии» совместно с кафедрами госпитальной педиатрии, поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИПО, факультетской педиатрии с курсом педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИПО, педиатрии ИПО, пропедевтики детских болезней 25 марта 2015 г.

Основные положения работы доложены и представлены на научно-практических конференциях: 14–15 ноября 2012 г., Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых, посвященная 80-летию БГМУ «Итоги и перспективы молодежной и фармацевтической науки» (Уфа); 20–21 ноября, 2012 г., IX Российская конференция с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе», (Казань); 19–21 марта 2013 г., «Юбилейный XX Международный конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ», (Москва); 17–19 марта 2015 г., «XXII Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ», (Москва); 25–27 мая 2015 г., 17-й международный Славяно-Балтийский научный форум «Санкт-Петербург – Гастро-2015», (Санкт-Петербург); 12–14 октября 2015 г., XXI объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя с международным участием (Москва).

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 17 работ, из них 6 – в научных журналах, включенных в «Перечень Российских рецензируемых научных журналов», 1 публикация – в международной печати. В работах отражены основные результаты исследования.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 114 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, 5 выводов, 5 практических рекомендаций, списка литературы, включающего 98 отечественных и 103 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 19 рисунками, 15 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Проведены клинические наблюдения и обследования 176 детей в возрасте от 12 до 17 лет (85 мальчиков, 91 девочка, средний возраст $14,7 \pm 1,63$ года) с верифицированным диагнозом хроническая гастродуоденальная патология, ассоциированная с *H.pylori* на базе МБУЗ «Детская поликлиника № 1» г. Уфы, (главный врач Климанов В.В.). Метод исследования – проспективное, лонгитудинальное сравнительное контролируемое исследование в параллельных группах. Соотношение мальчиков/девочек было 48,3/51,7%. Все пациенты обследованы за период 2011–2013 гг.

Верификация диагноза проводилась в соответствии с рекомендациями Европейского педиатрического общества гастроэнтерологов и нутрициологов ESPGHAN и NASPGHAN, 2010 г.; с рекомендациями консенсуса Maastricht IV от 2010 г.; со стандартами диагностики и лечения XIII съезда Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) от 2013 г.

Сформированы следующие группы пациентов:

1. Основная группа, включающая 59 пациентов (30 мальчиков, 29 девочек, средний возраст $14,64 \pm 1,74$ года), в которой использовалась последовательная схема лечения: рабепразол – 1 мг/кг/сут. + амоксициллин – 50 мг/кг/сут. в течение 5 дней начиная с 6-го дня, последовательно: рабепразол – 1 мг/кг/сут. + тинидазол – 50 мг/кг/сут. + кларитромицин – 15 мг/кг/сут. в течение 5 дней.

2. Группа сравнения 1, также включающая 59 пациентов (31 мальчик, 28 девочек, средний возраст $14,49 \pm 1,62$ года), в которой применялась схема стандартной терапии первой линии с ИПП рабепразол: рабепразол – 1 мг/кг/сут. + тинидазол – 50 мг/кг/сут. + амоксициллин – 50 мг/кг/сут. в течение 10 дней.

3. Группа сравнения 2, включающая 58 пациентов (24 мальчика, 34 девочки, средний возраст $14,68 \pm 1,59$ года), где также назначалась схема стандартной терапии первой линии, но с ИПП омепразол: омепразол – 1 мг/кг/сут + тинидазол – 50 мг/кг/сут + амоксициллин – 50 мг/кг/сут. в течение 10 дней.

Эндоскопическое исследование: оценивались вид и цвет слизистой оболочки, поверхность, сосудистый рисунок, характер перистальтики, количество и характер содержимого. Проводился забор биопсийного материала из слизистой оболочки антропилорического отдела и тела желудка (2 фрагмента) из мест с максимально выраженной гиперемией и отеком и последующим гистологическим исследованием биоптатов. Один фрагмент был использован для верификации инфекции *H.pylori*; другой – для оценки степени воспалительного процесса.

Лабораторно-инструментальное исследование:

1. Общий анализ крови (определение количества эритроцитов, лейкоцитов и лейкоформулы, тромбоцитов, уровня гемоглобина, скорости оседания эритроцитов).

2. Биохимический анализ крови (количество билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, общего белка, гамма-глутамилтранспептидазы, амилазы).

3. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Идентификация *H.pylori*:

1. Патоморфологическое исследование биоптатов проводилось на базе ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ зав. патологоанатомическим отделением, к.м.н. Хуснутдиновым Ш.М. Окраска материала проводилась по методу Романовского-Гимза. Степень обсемененности СОЖ инфекцией *H. pylori* оценивалась методом световой микроскопии по критериям Аруина Л.И. и соавт. (Аруин Л.И., Исаков В.А., 1995):

слабая (+) – до 20 микробных тел в поле зрения (при $\times 630$);

средняя (++) – 20-50 микробных тел в поле зрения;

высокая (+++) – более 50 микробных тел в поле зрения.

Определение степени выраженности дисрегенераторных и диспластических процессов морфологического состояния проводилось согласно критериям

«Модифицированной Сиднейской системы». Использовалось окрашивание гематоксилином и эозином. Степень воспалительной реакции в СОЖ оценивалась полуколичественными визуально-аналоговыми критериями по клеточной плотности инфильтрата лимфоцитами, плазмócитами и нейтрофилами собственной пластинки СОЖ, а также поверхностного и ямочного эпителия. Оценка проводилась по визуально-аналоговой шкале в баллах:

- 0 – нет инфильтрации;
- 1 – легкая инфильтрация;
- 2 – умеренно выраженная инфильтрация;
- 3 – выраженная инфильтрация.

Каждый признак оценивался по трехбалльной системе (0, 1, 2, 3), после этого проводилась суммарная оценка признаков, указывающая на степень воспаления СОЖ. Микроскопию проводили при увеличении $\times 600$ с масляной иммерсией.

2. Дыхательный тест проводился при помощи тест-системы ХЕЛИК с индикаторной трубкой (АМА, Санкт-Петербург). Результат оценивался путем сравнения исходной (C_1) и нагрузочной после приема карбамида (C_2) концентраций аммиака и их разности ($\Delta C = C_2 - C_1$). Результат считался положительным, если $\Delta = 3$ мм и более.

3. Определение уровня иммуноглобулина класса G к CagA-антигену *H.pylori*: проводилось на базе клиничко-диагностической лаборатории «МедиаЛаб», г. Уфа (директор Аминев Р.А.) с использованием иммуноферментного анализа. Определялось наличие специфических антител (IgG) к антигену CagA *H.pylori* в сыворотке крови у всех 176 пациентов.

4. Генетические исследования проводились на базе клиничко-диагностической лаборатории «МедиаЛаб», г. Уфа (директор Аминев Р.А.) ассистентом кафедры лабораторной диагностики ИПО БГМУ Билаловым Ф.С. Проведено определение генетического полиморфизма изофермента цитохрома P450 (CYP2C19) у всех 176 подростков с формированием трех групп пациентов: быстрых метаболайзеров (БМ), промежуточных метаболайзеров (ПМ)

и медленных метаболизаторов (ММ). Использовались наборы реагентов для генотипирования производства ООО НПФ «Литех» (Россия). Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Проведено генотипирование функционально значимых аллельных вариантов гена CYP2C19: *G681A*(*2) и *G636A*(*3). Генотипирование данных аллелей проводилось методом полимеразной цепной реакции с использованием двух пар аллельспецифических праймеров. Для выделения геномной ДНК *N.pylori* использовалась венозная кровь в объеме 5,0 мл. Определение скорости метаболизма ИПП проводили в соответствии с результатами генотипирования (таблица 1).

Таблица 1 – Генотипы метаболизаторов

Вид метаболизма ИПП	Генотип CYP2C19
Быстрые метаболизаторы (БМ) НомЕМ	<i>wt/wt ; *1 / *1</i>
Промежуточные метаболизаторы (ПМ) НетЕМ	<i>wt/m1 ; *1 / *2</i>
	<i>wt/m2 ; *1 / *3</i>
Медленные метаболизаторы (ММ) РМ	<i>m1/m2 ; *2 / *3</i>
	<i>m1/m1 ; *2 / *2</i>
	<i>m2/m2 ; *3 / *3</i>

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica 7.0». Характер распределения количественных признаков результатов исследования оценивали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. В случаях, когда показатель имел нормальное распределение, применялись методы параметрической статистики: коэффициент линейной корреляции Пирсона, средняя арифметическая M , стандартное квадратическое отклонение SD . При характере распределения показателя отличающегося от нормального, для него вычислялась медиана (Me). При сравнении частоты воздействия факторов риска изучалось отношение шансов (OR , $Odd's$ ratio) с 95% доверительным интервалом. Фактор риска считался значимым, ес-

ли OR и его 95% доверительный интервал превышали 1,0. Значимость различий полученных показателей оценивалась с помощью методов параметрической и непараметрической статистики: критерий Стьюдента (t) и критерий Манна-Уитни (U) использовались для оценки достоверности различий количественных показателей, а достоверность различий качественных показателей оценивали с помощью критерия Пирсона (χ^2). Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$. Также использовался двусторонний вариант точного критерия Фишера для четырехпольных таблиц. Для определения корреляционной зависимости использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Достоверность различий в частоте встречаемости антигенов была рассчитана с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса.

Результаты исследования и обсуждение. Оценивая данные эндоскопического исследования, можно отметить, что хроническая гастродуоденальная патология, ассоциированная с *H.pylori*, в большинстве случаев характеризовалась наличием эрозий (27,8%), нодулярных изменений с утолщением складок антрального отдела желудка (55,1%). К числу эндоскопических маркеров хеликобактерной инфекции, обнаруженных при обследовании наших пациентов, также можно отнести наличие мутной слизи в просвете желудка и поверхностный дуоденит.

При анализе полученных данных можно отметить, что высокая степень колонизации *H.pylori* достоверно коррелировала с наличием эрозивных поражений СОЖ и ДПК ($p < 0,001$), и, напротив, слабая степень колонизации *H.pylori* достоверно коррелировала с отсутствием эрозивных поражений СОЖ и ДПК ($p < 0,001$). Данные представлены на рисунке 1.

Анализ данных морфологического исследования позволил установить, что слабая степень обсемененности СОЖ *H. pylori* коррелировала с низкой интенсивностью воспаления и отсутствием активности процесса воспаления ($p < 0,001$). В свою очередь, высокая степень колонизации СОЖ *H.pylori* достоверно чаще сопровождалась выраженной интенсивностью и активностью вос-

паления СОЖ ($p < 0,001$), но при этом атрофические изменения СОЖ встречались реже ($p < 0,001$).

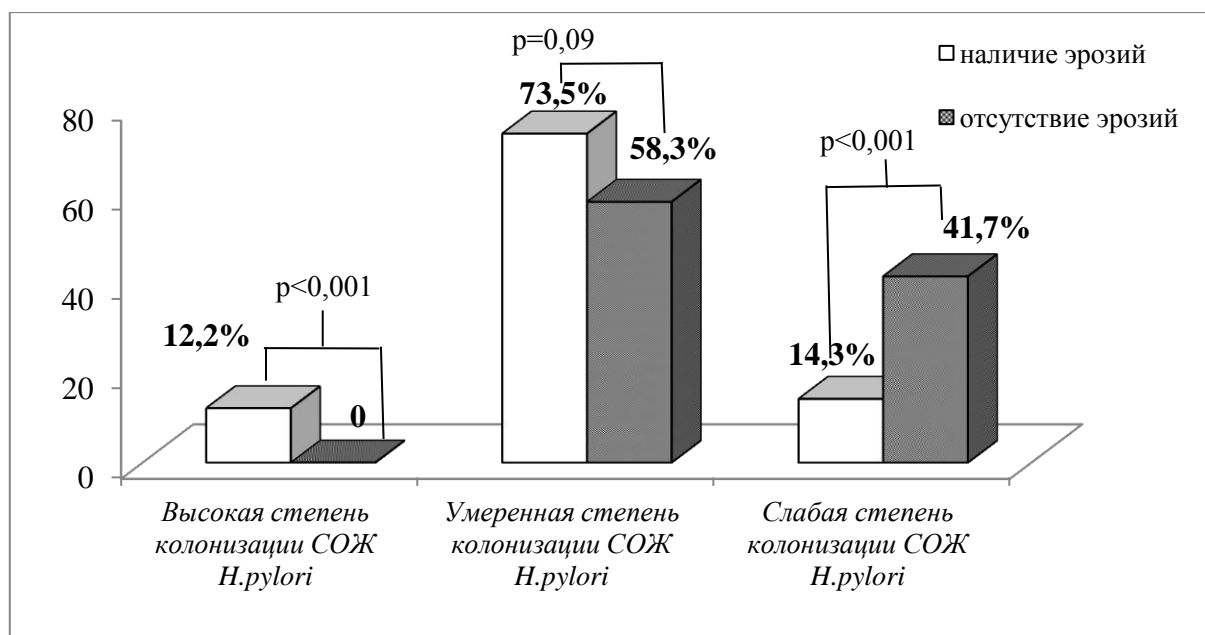


Рисунок 1 – Зависимость эндоскопической картины от степени колонизации СОЖ *H.pylori*

Для изучения влияния фактора патогенности *CagA H.pylori* на течение ХГДП определялось наличие антител IgG к белку *CagA* у всех 176 детей с гистологически подтвержденной *H.pylori*-инфекцией. Позитивные результаты теста (в вариациях от слабой до резко выраженной реакции) были получены у 70 (39,8%) пациентов с хронической гастродуоденальной патологией.

Анализ данных эндоскопического исследования выявил, что присутствие фактора патогенности *CagA H.pylori* является фактором риска развития эрозивных изменений СОЖ (ОШ = 7,57, ДИ 3,39-17,17). *CagA*-позитивные штаммы *H.pylori* были ассоциированы с более выраженными патологическими изменениями в СОЖ в сравнении с пациентами, инфицированными *CagA*-негативными штаммами. В группе *CagA*-позитивных пациентов эрозивные поражения СОЖ обнаруживались в три раза чаще в сравнении с *CagA*-негативной группой (51,4 против 12,2%). Анализ взаимосвязи колонизации СОЖ *H.pylori* с наличием фактора патогенности *CagA* (рисунок 2) показал, что слабая колонизация СОЖ достоверно чаще наблюдалась среди *CagA*-негативных пациен-

тов, а все случаи высокой обсемененности СОЖ *H.pylori* были зарегистрированы в группе CagA-позитивных детей.

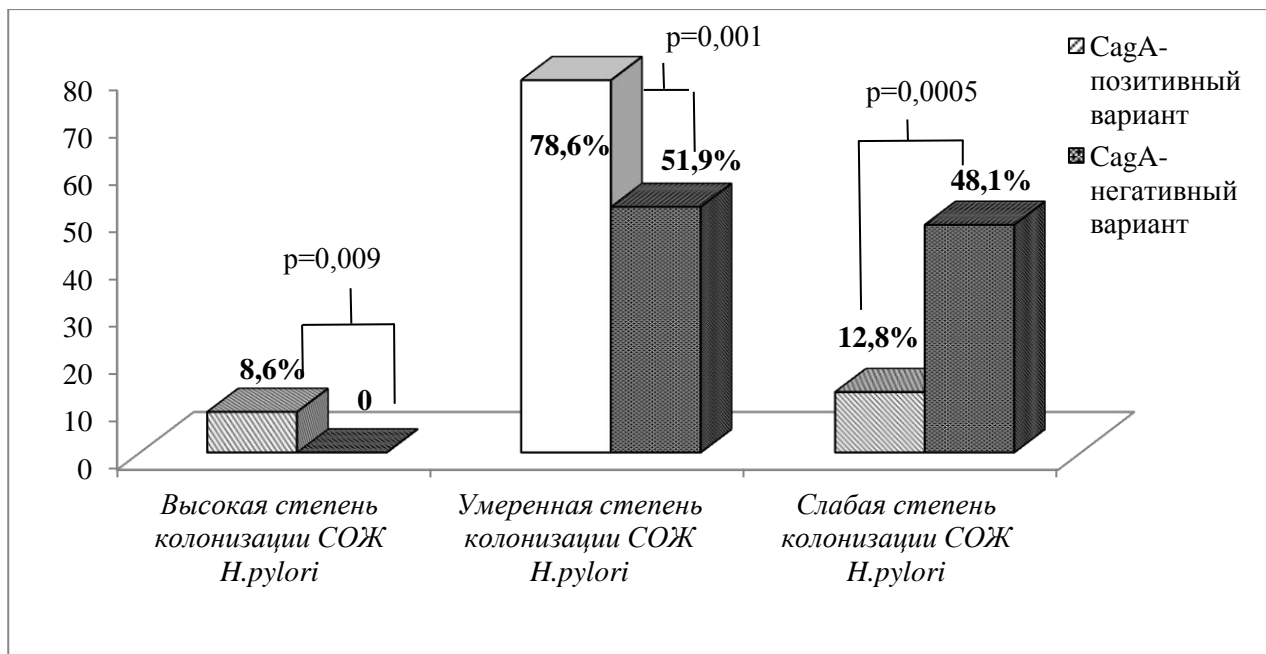


Рисунок 2 – Связь степени колонизации СОЖ *H.pylori* и наличия CagA-антител

Результаты генетического исследования. Из 176 детей, включенных в исследование, 118 (61,7%) пациентов имели ускоренный метаболизм ИПП, т. е. являлись быстрыми метаболизерами с генотипом CYP2C19 *wt/wt*; *1/*1. Вид генотипа CYP2C19 *wt/m1*; *1/*2 и *wt/m2*; *1/*3 был зарегистрирован у 40 (22,7%) пациентов, относящихся к промежуточным метаболизерам. Медленные метаболизеры, имеющие генотипы *m1/m2*; *2/*3, или *m1/m1*; *2/*2, или *m2/m2*; *3/*3 в исследуемой группе, встречались реже – в 18 (10,2%) случаях. Данные представлены на рисунке 3.

Определение типа метаболической активности пациента и выбор оптимального по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам антисекреторного препарата влияют на исход антихеликобактерной терапии. Одной из поставленных задач было исследование взаимосвязи скорости метаболизма ИПП и частоты успешных случаев лечения. Был проведен анализ частоты эрадикации среди БМ и объединенных групп ПМ+ММ (рисунок 4). Носительство хотя бы одного мутантного аллеля замедляет метаболизм ИПП, поэтому группы промежуточных и медленных метаболизеров были объединены.

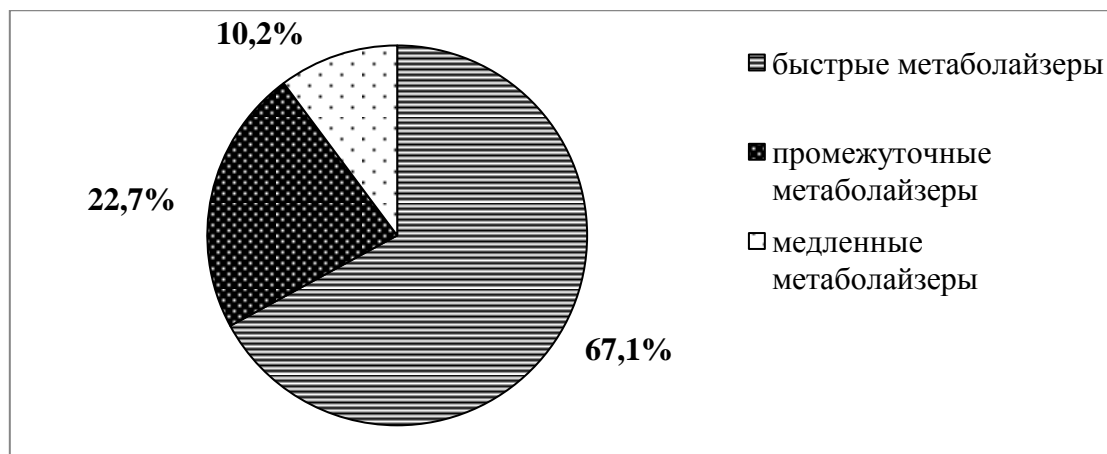


Рисунок 3 – Полиморфизм генотипа CYP2C19 в исследуемых группах

Анализируя представленные данные, можно сделать вывод, что эффективность лечения при использовании традиционной схемы с омепразолом достоверно зависит от типа метаболизма ИПП и значительно выше в группе промежуточных и медленных метаболайзеров. Только в этой группе был достигнут целевой показатель эрадикации (>80%), тогда как в группе быстрых метаболайзеров показатель успешной эрадикации был гораздо ниже ($\chi^2=15,584$; $p<0,001$; ОШ=32,143). Таким образом, использование стандартной схемы эрадикации с омепразолом у быстрых метаболайзеров ИПП было неэффективно, в связи с чем для рационального выбора схемы эрадикационной терапии потребовалось определение типа метаболизма ИПП у пациента.

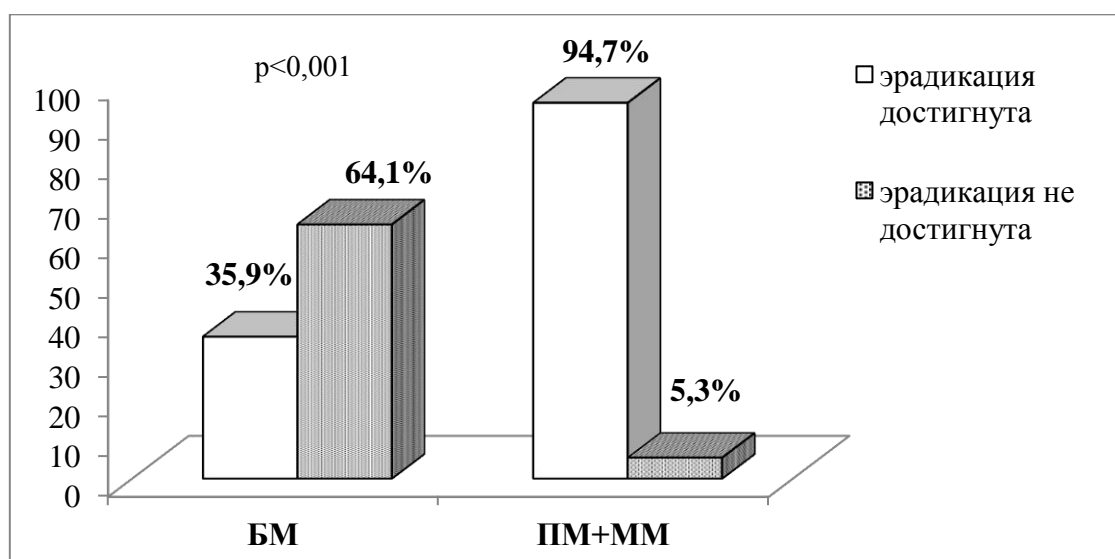


Рисунок 4 – Влияние скорости метаболизма ИПП на эффективность эрадикации при использовании стандартной тройной терапии с омепразолом

Сравнение эффективности ИПП в составе стандартной схемы эрадикации. При сравнении эффективности ИПП рабепразола и омепразола в составе стандартной тройной схемы эрадикации *H.pylori* (ИПП+тинидазол+амоксциллин в течение 10 дней) схема эрадикации с ИПП рабепразол продемонстрировала более высокий показатель случаев успешного лечения у 45 (76,3%) пациентов. Несмотря на то, что данный результат не достигал требуемого уровня эрадикации (80%), он был значительно выше, чем в группе сравнения 2, где был использован омепразол ($p=0,02$). При сравнении эффективности схем лечения с включением рабепразола или омепразола среди пациентов со схожим уровнем метаболизма ИПП были выявлены отличия.

В группе «быстрых» метаболайзеров ИПП с помощью стандартной терапии с рабепразолом был обеспечен показатель успешной эрадикации вдвое выше, чем при использовании схемы с омепразолом (76,1 против 35,4%, $p=0,001$), что можно объяснить фармакокинетикой данных ИПП: метаболизм рабепразола проходит в основном неэнзиматическим путем, минуя систему ферментов цитохрома P450, что обеспечивало продолжительный кислотосупрессивный эффект препарата и более высокий показатель эрадикации в группе БМ. Тем не менее, обе предложенные схемы не достигали рекомендованного минимального уровня эффективной эрадикации (80%) среди пациентов с ускоренным типом метаболизма ИПП. В группе «медленных» метаболайзеров ИПП (ПМ+ММ) замедленный метаболизм препарата обеспечил пролонгацию действия ИПП, поэтому схема с омепразолом показала высокие результаты (94,7%). При использовании схемы с рабепразолом показатель успешных случаев эрадикации остался на том же уровне (76,1%), что и в группе быстрых метаболайзеров, что связано с путем биотрансформации данного препарата, обеспечивающим стабильные показатели антисекреторной активности препарата вне зависимости от типа метаболизма ИПП пациента. Полученные результаты подтверждают зависимость эффективности антихеликобактерной терапии от продолжительности действия антисекреторного препарата.

Сравнение эффективности схем эрадикации. Наиболее высокий показатель эрадикации (91,5%) был достигнут при использовании последовательной схемы лечения с рабепразолом, а результаты «классической» схемы эрадикации оказались неудовлетворительными вне зависимости от выбора ИПП (рисунок 5).

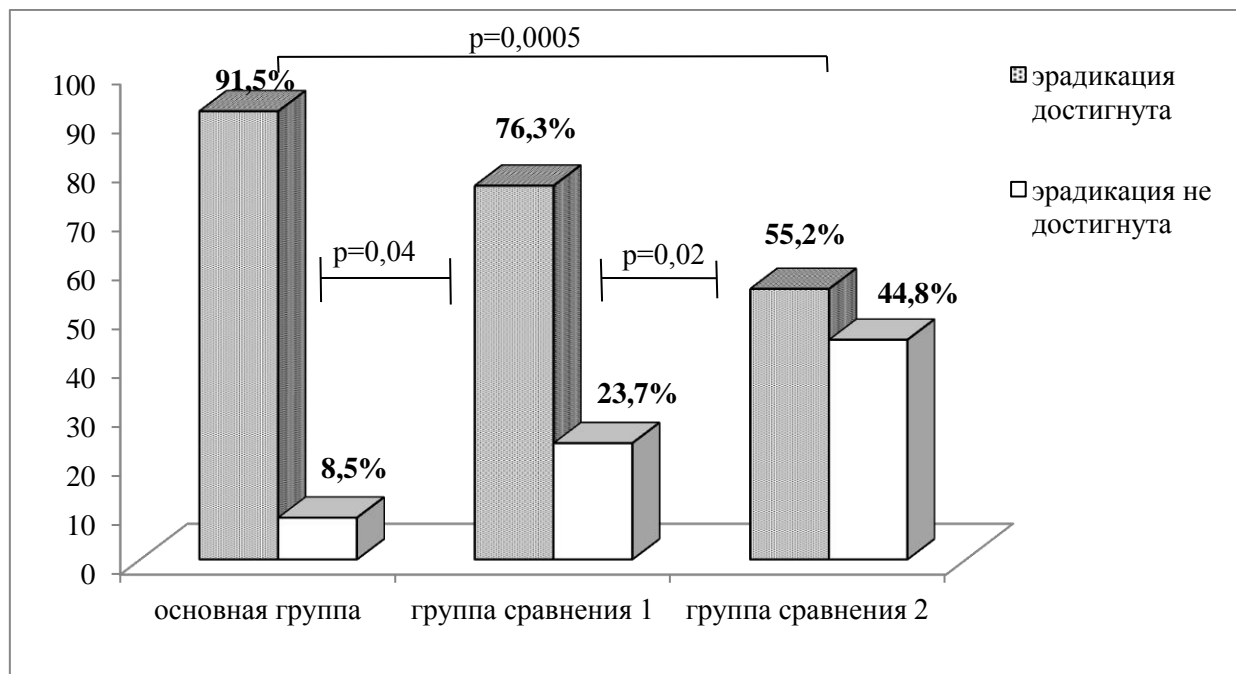


Рисунок 5 – Сравнение эффективности схем эрадикации *H. pylori*

При сравнении последовательной и стандартной схем эрадикации *H.pylori* (обе схемы включали ИПП рабепразол) последовательная терапия продемонстрировала высокую эффективность (91,5%) в сравнении с традиционной схемой эрадикации *H.pylori*, показавшей неудовлетворительный показатель успешной эрадикации (76,3%), различия статистически значимы ($p=0,04$). Данные представлены на рисунке 6.

Анализ эффективности лечения в зависимости от типа метаболизма пациента показал высокую эффективность последовательной схемы эрадикации вне зависимости от скорости метаболизма ИПП пациента. Среди «быстрых» метаболайзеров высокие показатели эрадикации *H.pylori* (94,6%) были получены при использовании последовательной схемы лечения, а в группе, получившей традиционную тройную терапию, эффективность эрадикации не достигала 80% ($p=0,02$).

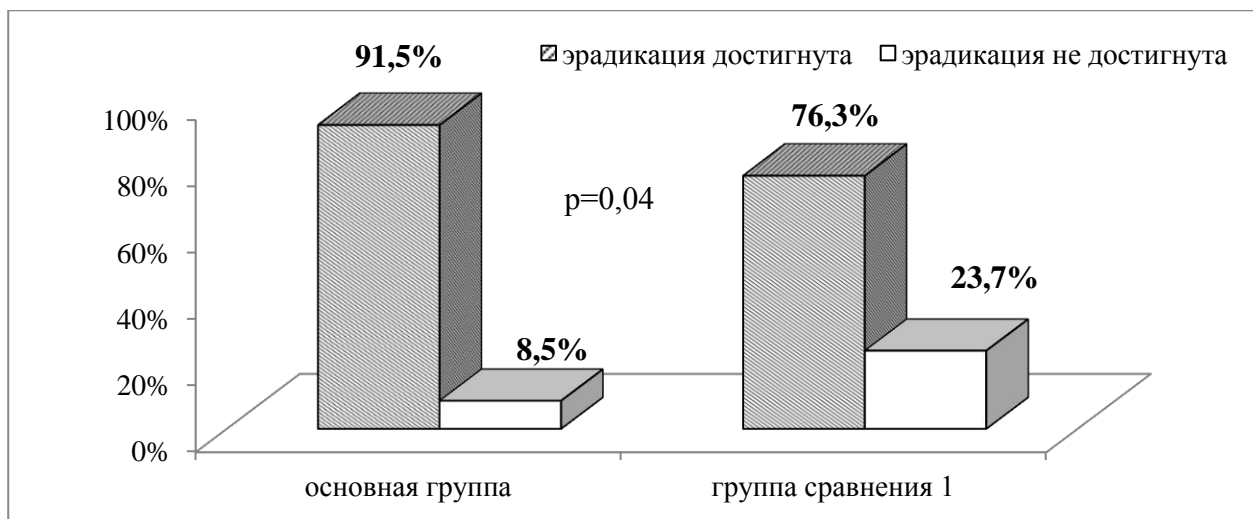


Рисунок 6 – Сравнение эффективности последовательной и стандартной схем эрадикации *H.pylori*

В группе пациентов с замедленным типом метаболизма ИППЭ эффективность эрадикации при использовании последовательной схемы лечения хотя и несколько снизилась, но по-прежнему оставалась на приемлемом уровне (84,6%), в отличие от стандартной терапии, при которой показатель эрадикации также не достиг 80%.

Обобщая приведенные выше данные, можно отметить, что показатель эрадикации *H.pylori* зависит от скорости метаболизма ИППЭ у пациента. Это обосновывает необходимость определения типа метаболизма у детей с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *H.pylori* перед назначением эрадикационной терапии. Если пациент принадлежит к промежуточным или медленным метаболизерам, то для проведения эрадикации можно использовать стандартную терапию с ИППЭ омепразол. У быстрых метаболизеров или при невозможности проведения исследования для определения генетического полиморфизма изофермента цитохрома P450 (CYP2C19) предпочтение в выборе ИППЭ следует отдавать рабепразолу, так как данный препарат метаболизируется без участия изоферментов CYP2C19 и его биодоступность является постоянной величиной. Учитывая собственные данные о зависимости эффективности эрадикации от генотипа, нами предложен алгоритм выбора эрадикационной схемы (рисунок 7).

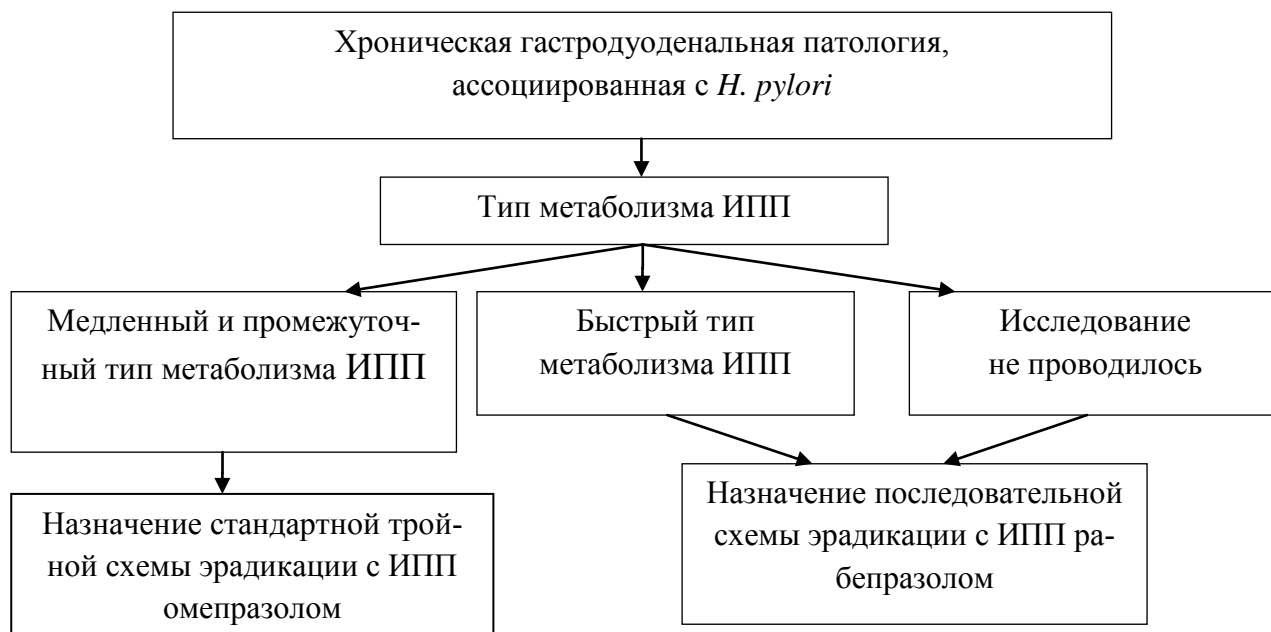


Рисунок 7 – Алгоритм эрадикационной терапии при хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *H.pylori*, у детей

Мы рекомендуем всем пациентам диагностику генетического полиморфизма изофермента цитохрома P450 (CYP2C19) с определением типа метаболизма ИПП. У пациентов с промежуточным и медленным типами метаболизма ИПП мы считаем оправданным использование традиционной схемы эрадикации с омепразолом, так как она позволяет достичь высокого уровня эрадикации и является менее затратной. У пациентов с быстрым метаболизмом ИПП использование данной схемы не позволяет достичь удовлетворительного уровня эрадикации, и использование омепразола в данной группе пациентов нецелесообразно. Этим пациентам мы рекомендуем использование рабепразола в последовательной схеме лечения. В случае невозможности определения генотипа мы также рекомендуем использование последовательной терапии с омепразолом, так как эффективность данной схемы не зависит от вида генотипа.

Выводы:

1. Высокий показатель обсемененности СОЖ *H.pylori* сопровождается более высокой частотой эрозивных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, умеренной и выраженной степенью активности

воспалительного процесса. Фактор патогенности CagA является фактором риска эрозивных поражений (ОШ=7,57)

2. Среди детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *H.pylori*, преобладают пациенты с генотипом CYP2C19, соответствующим статусу быстрого метаболизера (61,7%). Медленные и промежуточные метаболизеры встречаются в 10,2 и 22,7% случаев соответственно.

3. В группе быстрых метаболизеров с генотипом *wt/wt*; **1/*1* отмечается недостаточная эффективность (менее 80%) стандартной тройной эрадикационной схемы лечения с омепразолом.

4. Эффективность эрадикационной схемы лечения, включающей рабепразол и последовательное назначение антибактериальных препаратов, выше (91,5%) по сравнению с «традиционными» схемами лечения, включающими омепразол (55,2%) и рабепразол (76,3%).

5. Разработанный алгоритм выбора схемы эрадикации в зависимости от типа метаболизма ИПП пациента позволяет повысить эффективность эрадикационной терапии до 91,5%.

Практические рекомендации:

1. Для прогнозирования тяжелого течения гастродуоденальной патологии с формированием эрозивных поражений СОЖ целесообразно определять наличие фактора патогенности CagA *H.pylori*.

2. У детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *H.pylori*, рекомендуется быс определять генотип CYP2C19 для выбора оптимальной схемы эрадикационной терапии.

3. У детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *H.pylori*, имеющих генотипы: *wt/m1*; **1/*2*; *wt/m2*; **1/*3*; *m1/m2*; **2/*3*; *m1/m1*; **2/*2*; *m2/m2*; **3/*3*, характеризующиеся замедленным метаболизмом ИПП, возможно использование стандартной тройной терапии с омепразолом.

4. У детей с ускоренным метаболизмом ИПП или при невозможности проведения генотипирования целесообразно использование последовательной схемы с рабепразолом.

5. Для выбора схемы эрадикационной терапии целесообразно использование предложенного нами алгоритма (рисунок 7).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Современная эрадикационная терапия *H.pylori* инфекции в детском возрасте: эффективность и безопасность / А.А. Нижевич, Е.С. Кучина, В.У. Сатаев, Э.Н. Ахмадеева // Актуальные проблемы педиатрии: сборник научных работ. – Уфа: Издательство ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России, 2011. – С. 185-190.

2. Организация амбулаторной помощи детям с *H. pylori* инфекцией / А.А. Нижевич, Е.С. Кучина, В.В. Климанов (мл.), Э.Н. Ахмадеева // Актуальные проблемы педиатрии: сборник научных работ. – Уфа: Издательство ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2012. – С. 207-210.

3. Влияние эрадикационной терапии на течение гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *H. pylori*, в педиатрической практике / Е.С. Кучина, А.А. Нижевич, В.В. Климанов (мл.), Э.Н. Ахмадеева // Актуальные проблемы педиатрии: сборник научных работ. – Уфа: Издательство ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2012. – С. 166-169.

4. Влияние генетического полиморфизма изофермента цитохрома P450 (CYP2C19) на эффективность эрадикационной терапии *H. pylori* инфекции у детей / А.А. Нижевич, Э.Н. Ахмадеева, Е.С. Кучина [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – № 7-1 (63): Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе: сборник материалов к IX Российской конференции с международным участием, г. Казань, 20-21 ноября, 2012 г. – С. 69.

5. «Последовательная» схема лечения *H. pylori* инфекции в педиатрической практике / Э.Н. Ахмадеева, А.А. Нижевич, Е.С. Кучина [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – № 7-1 (63): Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе: сборник материалов к IX Российской конференции с международным участием, г. Казань, 20-21 ноября, 2012 г. – С. 12.

6. Кучина, Е.С. Последовательная терапия *H. pylori* инфекции в амбулаторной практике педиатра / Е.С. Кучина, А.А. Нижевич // Медицинский Вестник Башкортостана. – 2012. – № 2 (приложение): Итоги и перспективы молодежной и фармацевтической науки: сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции

студентов и молодых ученых, посвященной 80-летию БГМУ (14–15 ноября 2012 г., г. Уфа). – С. 238-243.

7. Кучина, Е.С. Последовательная терапия *H. pylori* инфекции у детей в амбулаторных условиях / Е.С. Кучина, А.А. Нижевич, Э.Н. Ахмадеева // Медицинская наука-2012: материалы международной конференции молодых ученых, посвященной Году благополучного детства и укрепления семейных ценностей, 80-летию БГМУ, 10-летию ОО МедБаш, Дню медицинского работника. – Уфа: «Печатный домъ» ИП Верко, 2012. – С. 148-150.

8. Нижевич, А.А. Значение анти-CagA серологического иммунного ответа у детей с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / А.А. Нижевич, Е.С. Кучина, Э.Н. Ахмадеева // **Фундаментальные исследования.** – 2012. – № 4. – С. 212-215.

9. Оценка эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* инфекции у детей: значение иммунного ответа / Э.Н. Ахмадеева, А.А. Нижевич, Е.С. Кучина [и др.] // **Вопросы детской диетологии.** – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 31-33.

10. Последовательная (sequential) антихеликобактерная терапия у детей с хроническим гастритом: пилотное исследование / Э.Н. Ахмадеева, А.А. Нижевич, Е.С. Кучина [и др.] // **Педиатрия.** – 2013. – № 6. – С. 84-87.

11. Влияние генетических факторов на эффективность эрадикационной терапии *H. pylori* инфекции у детей / А.А. Нижевич, Э.Н. Ахмадеева, Е.С. Кучина [и др.] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2013. – № 5. – С. 23-26.

12. Региональные генотипы *Helicobacter pylori* среди детей с гастродуоденальными заболеваниями в Республике Башкортостан / А.А. Нижевич, Э.Н. Ахмадеева, Е.С.Кучина [и др.] // **Медицинский вестник Юга России.** – 2013. – № 2. – С. 94-97.

13. An Adaptive Evolution of *Helicobacter pylori*: Role of the CagA Presence in the Outcome of *H. pylori* Eradication in Children / А.А. Nijevitch, В. Idrisov, Е. Kuchina [et al.] // *Pediatr. Ther.* – 2013. – Vol. 3, Issue 4. – URL: <http://dx.doi.org/10.4172/2161-0665.1000164>

14. Ахмадеева, Э.Н. Эффективность применения последовательной терапии *H.pylori* инфекции у детей в сравнении с «классической» схемой эрадикации / Э.Н. Ахмадеева, А.А. Нижевич, Е.С. Кучина // **Актуальные проблемы абдоминальной патоло-**

гии у детей: материалы юбилейного XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, г. Москва, 19-21 марта 2013 г. М., 2013. – С. 77-78.

15. Кучина, Е.С. Взаимосвязь между наличием антител к Cag-A и эффективностью эрадикационной терапии *H.pylori* у детей / Е.С. Кучина, А.А. Нижевич, Э.Н. Ахмадеева // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалы юбилейного XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, г. Москва, 19-21 марта 2013г. М., 2013. – С. 96-97.

16. Нижевич, А.А. «Последовательные» схемы лечения *H. pylori* инфекции у детей: зависимость эффективности эрадикации от генетических факторов / А.А. Нижевич, Э.Н. Ахмадеева, Е.С. Кучина // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалы юбилейного XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, г. Москва, 19-21 марта 2013 г. М., 2013.- С. 105-106.

17. Антихеликобактерная терапия у детей с хронической гастродуоденальной патологией: сравнение последовательной и «классической» схем лечения / Э.Н. Ахмадеева, А.А. Нижевич, Е.С. Кучина, В.У. Сатаев // **Практическая медицина. – 2014. – Т. 77, № 1. – С. 65-67.**

Список сокращений

БМ – быстрые метаболайзеры

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИПП – ингибитор протонной помпы

ММ – медленные метаболайзеры

ПМ – промежуточные метаболайзеры

СОЖ – слизистая оболочка желудка

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ХГД – хронический гастродуоденит

ХГДП – хроническая гастродуоденальная патология

ЯБЖ – язвенная болезнь желудка

H.pylori – *Helicobacter pylori*

КУЧИНА

Екатерина Серимжановна

**Эффективность различных схем лечения подростков
с гастродуоденальной патологией,
ассоциированной с *Helicobacter pylori***

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.

ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»

450000, РБ, г. Уфа, а/я 1293; тел.: (347) 250-81-20; тел./факс (347) 250-13-82.

Подписано в печать 2016 г.

Формат 60×84/16. Гарнитура Times New Roman.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.

Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,12.

Тираж 100. Заказ № .

