

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ ПРИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАХ

Чуева М.А., Малюжинская Н.В., Никифорова Е.М.

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, maluzginskaia@yandex.ru

Результаты исследования показывают несомненное преимущество антихеликобактерной терапии трехкомпонентной схемой с нифурателем. На фоне эррадикационной терапии регресс эндоскопической картины наблюдается у всех обследованных больных. При инфицировании *Helicobacter pylori* у детей с атопическим дерматитом и хронической крапивницей в слизистой оболочке желудка выявляется инфильтрация моноцитами, лимфоцитами и нейтрофилами, нарушается микроциркуляция. Назначение трехкомпонентной схемы с метронидазолом/нифурателем детям с атопическим дерматитом и хронической крапивницей приводит к значимому уменьшению эндоскопических и морфологических показателей. Исследование показало, что тройная 10-дневная терапия (амоксциллин, омепразол и нифуратель) является более эффективной для эррадикации *Helicobacter pylori* у детей с хронической крапивницей. Полученные нами данные позволяют рекомендовать трехкомпонентную схему с нифурателем (амоксциллин+омепразол+нифуратель) в качестве терапии первого выбора при лечении хронического гастрита у детей с аллергодерматозами.

Ключевые слова: эррадикация *Helicobacter pylori*, атопический дерматит, хроническая крапивница, терапия.

ENDOSCOPIC AND MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS ERRADICATION THERAPY IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRITIS WITH ALLERGO-DERMATOSIS

Chueva M.A., Malyuzhinskaya N.V., Nikiforov E.M.

Volgograd State Medical University, Volgograd, maluzginskaia@yandex.ru

The results show an undoubted advantage of *H. pylori* triple therapy scheme with nifuratel. Against the background of eradication regression therapy endoscopic picture is observed in all patients. With *Helicobacter pylori* infection in children with atopic dermatitis, and chronic urticaria in the gastric mucosa revealed the infiltration by monocytes, lymphocytes and neutrophils, disturbed microcirculation. Appointment of triple scheme with metronidazole / nifuratel children with atopic dermatitis and chronic urticaria leads to a significant reduction endosokopicheskikh and morphological parameters. The study showed that a 10-day triple therapy (amoxicillin, omeprazole and nifuratel) is more effective for eradication *Helicobacter pylori* in children with chronic urticaria. Our data allow us to recommend triple scheme with nifuratel (amoxicillin + omeprazole + nifuratel) as first line therapy in the treatment of chronic gastritis in children with allergic dermatoses.

Keywords: eradication of *Helicobacter pylori*, atopic dermatitis, chronic urticaria, therapy.

Хронический гастрит (ХГ) – заболевание полиэтиологическое, в его развитии участвуют различные экзогенные и эндогенные факторы. Многие авторы отмечают взаимосвязь поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта с проявлениями аллергодерматозов [7]. При этом клинические проявления поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта варьируют в разной степени у детей с аллергодерматозами [5, 6]. Стертость клинической картины заболеваний ЖКТ при дерматозах является одной из причин недостаточного внимания врачей к этой проблеме. В исследованиях отмечается параллелизм течения заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта и аллергодерматоза, а также корреляционная связь между хелибактериозом и степенью дермальных проявлений [1, 6]. Так, по данным иностранных источников эррадикация

Helicobacter pylori приводит к ремиссии хронической крапивницы и атопического дерматита [8]. Чаще всего используются трехкомпонентные схемы терапии для лечения хеликобактерной инфекции [9]. Персистенция *Helicobacter pylori* способствует длительному сохранению клинических проявлений аллергии на коже у детей с атопическим дерматитом и хронической крапивницей [8].

Цель исследования: оценить эффективность различных схем эрадикационной терапии по эндоскопическим, морфологическим показателями и показателям дыхательного теста у детей с атопическим дерматитом и хронической крапивницей.

Материалы и методы

Проводилось открытое простое сравнительное рандомизированное исследование, в которое было включено 58 пациентов 8–17 лет ($\sigma \pm 3$ года 2 мес.). В первую группу вошли дети с верифицированным диагнозом хронический гастрит (ХГ) и сопутствующим диагнозом атопический дерматит (АтД) (55,2 %, $n=32$), во вторую группу с диагнозом хронический гастрит и хроническая крапивница (ХК) (44,8 %, $n=26$) [3, 4]. Эрадикационная терапия проводилась по двум трехкомпонентным схемам. После рандомизации пациенты разделены на 4 группы. В 1 группе (дети с АтД, $n=14$) и 2 группе (дети с ХК, $n=12$) была использована трехкомпонентная схема с метронидазолом: амоксициллин (1000 мг 2 раза в день) + омепразол (20 мг 2 раза в день) + метронидазол (500 мг 2 раза в день) в течение 10 дней. В 3 группе (дети с АтД, $n=18$) и в 4 группе (дети с ХК, $n=14$) была использована трехкомпонентная схема с нифурателем: амоксициллин (1000 мг 2 раза в день) + омепразол (20 мг 2 раза в день) + нифуратель (400 мг 2 раза в день) в течение 10 дней [2, 7].

Всем больным проведено инструментальное комплексное обследование, включающее фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС («Pentax FG-24V» (Япония)) с забором биопсийного материала слизистой оболочки желудка, взятого прицельно (2 фрагмента): антрального отдела и тела желудка. Все 2 фрагмента были использованы для гистологического исследования с окраской гематоксилином – эозином и по Giemsa (для идентификации *H. pylori*). Описание визуальных и морфологических изменений слизистой оболочки пищеварительного тракта было проведено согласно описательному разделу гастритов Сиднейской системы (1990). Степень обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* оценивалась по количеству микробных тел: Слабая степень (+) – не более 20 микробных тел в поле зрения, средняя степень (++) – не более 50 микробных тел в поле зрения, высокая степень (+++) – более 50 микробных тел в поле зрения. Инфицированность *Helicobacter pylori* оценивалась при помощи дыхательного уреазного теста ХЕЛИК (Россия), контрольное исследование проводилось через 4–6 недель после лечения. Оценка состояния кожных покровов проводилась у детей с атопическим

дерматитом (шкала SCORAD) и хронической крапивницей (шкала UAS7). Эндоскопический контроль осуществлялся через 6 недель после проведенного лечения. Обследование проводилось всем детям впервые. До настоящего исследования терапия проводилась не ранее чем за 12 месяцев до обращения.

Результаты и обсуждения

До начала лечения все дети предъявляли жалобы на боли в животе и диспепсические расстройства различной степени выраженности (n=58). Дыхательный тест был положительным у всех больных. При проведении эндоскопического исследования отмечались наиболее выраженные изменения в антральном отделе желудка (ФГДС). В этом отделе эндоскопически визуализировались явления активного воспаления слизистой оболочки пищеварительного тракта: гиперемия с участками тусклого серовато-беловатого цвета с усиленным сосудистым рисунком, пастозная, рыхлая, отечная слизистая оболочка желудка.

В группе детей с атопическим дерматитом (АтД) поверхностный гастрит визуализировался у 20 пациентов (62,5 %, n=32), субатрофический гастрит у 12 пациентов (37,5 %, n=32). Среди детей с хронической крапивницей (ХК) у 6 (23,1 %, n=26) больных установлен гипертрофический вариант поражения слизистой оболочки желудка, а субатрофический только у 2 (7,7 %, n=26) больных. При эндоскопическом исследовании пациентов до лечения чаще всего выявлялись признаки воспаления в виде «мраморности» и гиперемии слизистой оболочки антрального отдела желудка. У детей с АтД достоверно чаще преобладала «мраморность» в 40,6 % (n=32), по сравнению с детьми с ХК, у которых «мраморность» фиксировалась у 23,1 % (n=26) (p<0,05). У детей с ХК чаще наблюдалась гиперемия (61,5 %, n=26), в отличие от детей с АтД (31,25 %, n=32) (p<0,05). На фоне лечения установлена положительная эндоскопическая динамика. «Мраморность» слизистой оболочки желудка не отмечалась ни у одного ребенка 4-х групп исследования (p<0,01). Легкая степень воспаления была присуща большинству детей после антихеликобактерной терапии. Отмечалось уменьшение воспаления в виде мелкоочечной гиперемии, что соответствовало легкой степени процесса (в 1 группе гиперемия сохранялась у 64,3 % (n=14, p<0,05), во 2 группе у 8,3 % (n=12, p>0,05); в 3 группе у 22,2% (n=18, p<0,05), в 4 группе у 35,7 % (n=14, p<0,05)).

Таким образом, выраженные воспалительные изменения в виде «мраморности» характерны для детей с АтД. При ХК характерна более легкая степень воспаления слизистой желудка.

Морфологическая картина в антральном отделе характеризовалась признаками активного хронического воспаления (моноклеарная, лимфоцитарная, нейтрофильная и

эозинофильная инфильтрация различной степени выраженности, отек интерстиция, нарушение микроциркуляции, фиброз).

В теле желудка обнаруживались такие изменения, как слабая мононуклеарная инфильтрация (у детей с АтД 10,9 %, (n=32), у детей с ХК 5,8 % (n=26)) и нарушение микроциркуляции (у детей с АтД 15,6 % (n=32), у детей с ХК 11,5 % (n=26)), характеризующиеся минимальной активностью. На фоне терапии у всех больных, включенных в исследование, отмечалась положительная динамика в виде уменьшения проявлений мононуклеарной инфильтрации, снижение количества больных с мононуклеарной инфильтрацией с 10,9 % до 4,7 % (n=32) у детей с АтД и с 5,8 % до 1,6 % (n=26) у детей с ХК. Снизилось количество больных с нарушениями микроциркуляции с 15,6 % до 5,8 % (n=32) у детей с АтД и с 11,5 % до 3,8 % (n=26) у детей с ХК.

Во всех группах пациентов до лечения обнаруживались морфологические признаки тяжелого хронического антрального гастрита: у детей с АтД 22 пациента (68,5 %, n=32), у детей с ХК 10 пациентов (38,5 %, n=26). Чаще встречалась 1 степень активности хронического гастрита у 71,9 % (n=32) пациентов с АтД, у детей с ХК у 69,2 % (n=26) пациентов. При оценке препаратов слизистой оболочки антрального отдела желудка у детей с АтД до эррадикационной терапии с высокой частотой наблюдались признаки активного воспаления в виде нарушения микроциркуляции (40,6 %, n=32), мононуклеарной инфильтрации (100 %, n=32). Помимо воспалительных изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка, для пациентов с АтД было характерно наличие фиброзных изменений (68,8 %, n=32) и наличие ретенционных кист (18,7 %, n=32). В биоптатах слизистой оболочки антрального отдела желудка у детей с ХК было характерно наличие признаков нарушения микроциркуляции (50 %, n=26), отека интерстиция (50 %, n=26), имела место высокая насыщенность поверхностного слоя стромы слизистой оболочки мононуклеарами (46,1 %, n=26), лимфоцитами (42,3 %, n=26) и нейтрофилами (34,6 %, n=26). Следует отметить, что у детей с ХК эозинофилы обнаруживались в минимальных количествах (7,7 %, n=26). В большинстве случаев основу инфильтрата у детей с ХК (46,1 %, n=32) и у детей с АтД (100 %, n=26) составляли мононуклеары. Следует отметить, что при АтД выраженная степень мононуклеарной инфильтрации встречалась у 68,5 % (n=64) детей. Трофические нарушения выражались в дистрофии антральных желез: 40,6 % (n=32) у больных с АтД, 23,1 % (n=26) у больных с ХК.

На фоне эррадикационной терапии с метронидазолом тяжелая степень хронического гастрита при АтД уменьшилась с 57,1 % до 14,3 % (n=14) ($p < 0,05$), при ХК (с 25 % до 16,7 % (n=12)) разница была не достоверна ($p > 0,05$). После эррадикации 2 степень активности не наблюдалась. В воспалительно-клеточном инфильтрате у детей 1 и 2 группы, принимающих

трехкомпонентную схему с метронидазолом, по-прежнему преобладала мононуклеарная инфильтрация, но менее выраженная (в 1 группе уменьшилась на 28,6 % (n=14, p<0,05), во 2 группе на 16,6 % (n=12, p>0,05)). Во 2 группе лимфоцитарная инфильтрация уменьшилась на 16,6 % (n=12, p>0,05), нейтрофильная на 8,4 % (n=12, p>0,05).

По результатам контрольного морфологического исследования через 6 недель была выявлена положительная динамика воспалительных изменений со стороны слизистой оболочки антрального отдела. На фоне антихеликобактерной терапии с нифурателем количество детей с тяжелой степенью хронического гастрита уменьшилось в 2 раза. В 3 группе с 77,8 % (n=18) до 38,9 % (n=18) (p<0,05), в 4 группе с 50 % (n=14) до 28,6 % (n=14) (p>0,05). В 3 группе изменения выражались в существенном уменьшении выраженности инфильтрации мононуклеарами (на 43,4 %, n=18, p<0,01). В 4 группе также наблюдалось уменьшение инфильтрации мононуклеарами на 28,6 % (n=14, p>0,05), лимфоцитами и нейтрофилами на 21,5 % (n=14, p>0,05) соответственно и отсутствие эозинофильной инфильтрации. На фоне трехкомпонентной схемы с нифурателем уменьшилось количество детей с нарушением микроциркуляции: 16,7 % (p<0,05) в 3 группе и на 21,4% (p>0,05) в 4 группе. Количество пациентов со 2 степенью активности ХГ в группе детей с ХК уменьшилось в 2 раза (с 42,9 % до 21,4 %, n=14) (p>0,05). После проведенного лечения трехкомпонентной схемой с нифурателем отмечается купирование тяжелых атрофических изменений у детей 3 и 4 группы. На фоне антихеликобактерной терапии с нифурателем, так же как и на фоне эрадикационной терапии с метронидазолом в контроле через 6 недель атрофических изменений слизистой оболочки не отмечалось. Таким образом, морфологические изменения после эрадикационной терапии с нифурателем значительно улучшились как при АтД, так и при ХК.

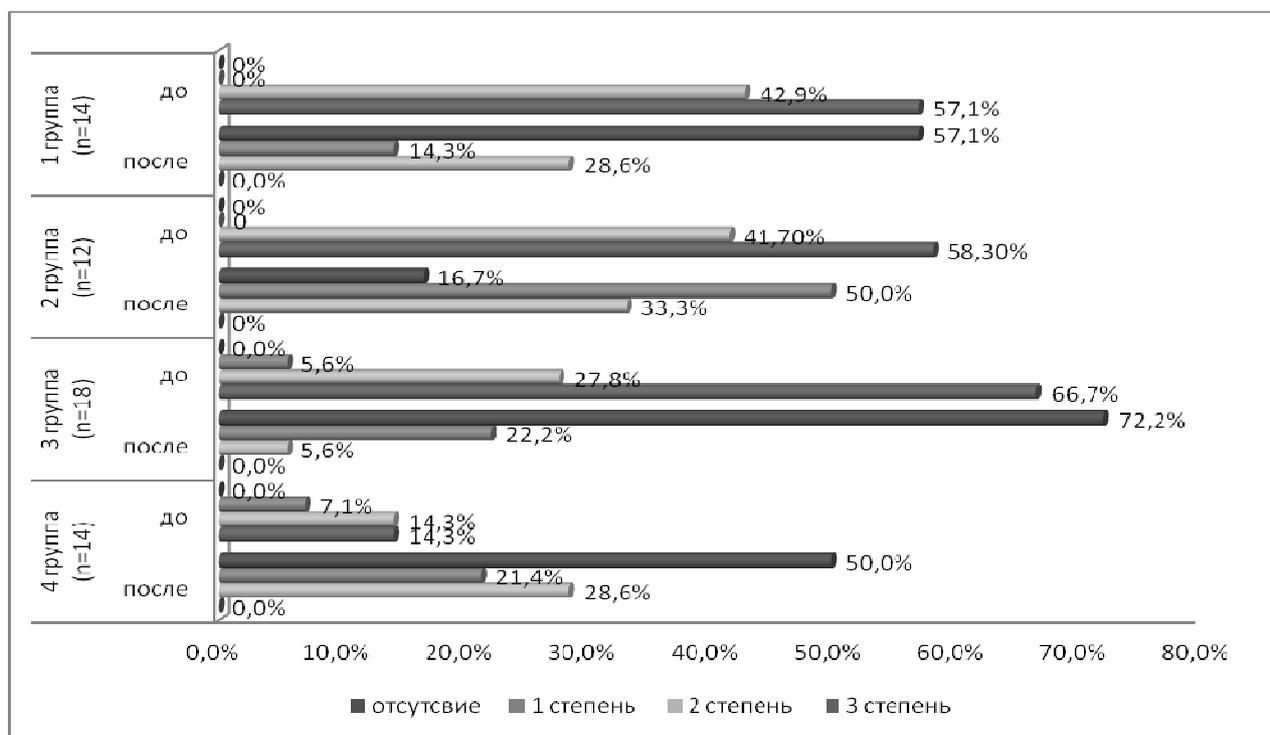
Следует отметить, что у детей с АтД фиброзные изменения сохранились после обеих схем антихеликобактерной терапии: в 1 группе у 35,7 % (n=12, p<0,05), в 3 группе у 22,2 % (n=18, p<0,05). У пациентов с ХК фиброзные изменения полностью купировались во 2 и в 4 группе (p<0,05). Ретенционные кисты не обнаружались при контрольном морфологическом исследовании.

В группе пациентов с АтД и ХК с морфологически подтвержденным гастритом удельный вес поражений, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, составил 100 %. При этом слабая степень обсемененности (до 20 микробных тел в поле зрения) была констатирована у 11 детей с ХК (42,3 %, n=26) и не зафиксирована у детей с АтД; средняя степень (20–50 микробных тел в поле зрения) – у 7 детей с ХК (26,9 %, n=26) и у 11 детей с АтД (34,4 %, n=32); выраженная степень обсемененности (более 50 микробных тел в поле зрения) – у 14 детей с ХК (53,8 %, n=26) и у 15 детей с АтД (46,9 %, n=32).

Трехкомпонентная эрадикационная терапия с нифурателем у детей 3 и 4 группы оказалась более эффективной, чем трехкомпонентная схема лечения с метронидазолом и сопровождалась достоверным увеличением количества пациентов, достигших полной эрадикации: в 3 группе 72,2 % (n=18, p<0,01), в 4 группе 50 % (n=14, p<0,01). На фоне трехкомпонентной схемы с метронидазолом отмечалось менее значимое увеличение количества пациентов, достигших полной эрадикации: в 1 группе 57,1 % (n=14, p<0,01), во 2 группе 16,7 % (n=12, p<0,01).

На гистограмме показана степень обсемененности *Helicobacter pylori* по данным гистологического исследования до и после антихеликобактерной терапии (гистограмма 1).

Показатели степени обсемененности *Helicobacter pylori* по данным гистологического исследования у детей с АтД и ЖК на фоне эрадикационной терапии трехкомпонентной схемой с метронидазолом/нифурателем. Гистограмма 1



Таким образом, трехкомпонентная схема с метронидазолом/нифурателем приводит к уменьшению уровня обсемененности *Helicobacter pylori* у всех детей. При этом анализ динамики показателей степени обсемененности *Helicobacter pylori* слизистой оболочки антрального отдела показал наибольшую эффективность трехкомпонентной схемы с нифурателем.

Побочные эффекты эрадикационной терапии (тошнота, диарея) у пациентов, получавших трехкомпонентную схему терапии с нифурателем, отмечались значительно реже, по сравнению с пациентами, которым проводилось лечение трехкомпонентной схемой с метронидазолом. В группе детей, получавших в трехкомпонентной схеме метронидазол у

3-х (11,5 %, n=26) пациентов отмечалась тошнота и у 2-х диарея (7,7 %, n=26). На фоне трехкомпонентной терапии с нифурателем у 2-х детей (6,3 %, n=32) отмечалась тошнота и у 1 ребенка (3,1 %, n=32) диарея. Выраженность тошноты у пациентов четырех групп не требовала симптоматической коррекции. Послабление стула негативно сказывалось на качестве жизни больных и требовало симптоматической коррекции пробиотиками, но пациенты не прекратили прием антихеликобактерных препаратов.

Заключение

Результаты исследования показывают несомненное преимущество антихеликобактерной терапии трехкомпонентной схемой с нифурателем.

На фоне эрадикационной терапии регресс эндоскопической картины наблюдается у всех обследованных больных. Во всех группах наблюдалось снижение выраженности степени гиперемии при проведении ФГДС и увеличение количества детей с нормальной не измененной слизистой антрального отдела желудка.

При инфицировании *Helicobacter pylori* у детей с АтД и ХК в слизистой оболочке желудка выявляется инфильтрация моноцитами, лимфоцитами и нейтрофилами, нарушается микроциркуляция.

Изменения в слизистой оболочке желудка у детей с АтД и ХК имеет ряд особенностей. При АтД морфологически отмечается более тяжелое поражение слизистой оболочки желудка в виде выраженной (3 степени) моноклеарной инфильтрации, высокой и умеренной степенью активности воспаления. Трофические изменения встречаются, но характерных особенностей нет. При ХК наблюдается выраженная и умеренная инфильтрация лимфоцитами, нейтрофилами и минимальная эозинофилами, умеренная степень активности воспаления, трофические изменения чаще отсутствуют.

Назначение трехкомпонентной схемы с метронидазолом/нифурателем детям с АтД и ХК приводит к значимому уменьшению эндоскопических и морфологических показателей. Трехкомпонентная терапия с нифурателем оказывает более выраженный эффект и превосходит по эффективности трехкомпонентную схему с метронидазолом: степень эрадикации 72,2 % и 57,1 % соответственно.

Обе схемы антихеликобактерной терапии трехкомпонентной схемой с метронидазолом/нифурателем переносились одинаково хорошо. Выраженных побочных эффектов, приведших к прекращению лечения, не отмечено. Меньше нежелательных явлений, проявляющихся тошнотой и рвотой, отмечалось среди пациентов, получавших трехкомпонентную схему с нифурателем.

Исследование показало, что тройная 10-дневная терапия (амоксциллин, омепразол и нифуратель) является более эффективной для эрадикации *Helicobacter pylori* у детей с ХК.

Полученные нами данные позволяют рекомендовать трехкомпонентную схему с нифурателем (амоксициллин+омепразол+нифуратель) в качестве терапии первого выбора при лечении ХГ у детей с аллергодерматозами.

Список литературы

1. Калимолдаева С.Б. Хроническая крапивница: этиопатогенетическая роль инфекции *Helicobacter pylori* и разработка методов лечебно-профилактической коррекции : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Алматы, 2008. – 35 с.
2. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (пятое Московское соглашение) // XIII съезд НОГР. 12 марта 2013 г.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита. – М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2013. – 27с.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. – М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2013. – 25с.
5. Чуева М.А., Малюжинская Н.В., Никифорова Е.М. Особенности клинико-эндоскопических нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта при атопическом дерматите и хронической крапивнице у детей // Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия. – 2014. – № 5. Ч. 3. – С. 8-10.
6. Чуева М.А., Малюжинская Н.В., Никифорова Е.М. Вариабельность показателей эндоскопических и морфологических нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с атопическим дерматитом и хронической крапивницей // Международный академический вестник. – 2014. – № 6. – С. 11-15.
7. Щербаков А.П., Щербаков П.Л. Ведение хеликобактерной инфекции у детей (научно обоснованные рекомендации ESPGHAN и NASPGHAN 2010 года) // Лечащий врач. – 2011. – № 6. – С. 46-58.
8. Bruscky D.M., da Rocha L.A., Costa A.J. Recurrence of chronic urticaria caused by reinfection by *Helicobacter pylori*. Rev Paul Pediatr. 2013 Jun;31(2):272-5.
9. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C., Atherton J., Axon A., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J., Graham D., Rokkas T., El-Omar E., Kuipers E.J. The European *Helicobacter* Study Group (EHSG), 2010. – 6 p.

Рецензенты:

Волчанский Е.И., д.м.н., профессор кафедры детских болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград;

Ледяев М.Я., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград.