



О.Г. Шадрин, Л.В. Игнатко, С.И. Герасимюк
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии
АМН Украины», Киев

Эффективность применения ингибиторов протонной помпы при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

Ключевые слова

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети, лечение, ингибиторы протонной помпы.

Патология органов пищеварения занимает значительное место в структуре детской соматической заболеваемости во всем мире, в том числе и в высокоразвитых странах. Ее частота в Украине составляет 148,41 на 1000 детей и имеет тенденцию к росту. В структуре гастроэнтерологических заболеваний у детей разного возраста первое место занимают болезни верхних отделов пищеварительного канала. За последние годы они составляют 49,1 % патологии органов пищеварения.

Заболевания верхних отделов пищеварительного канала являются преимущественно кислотозависимыми. В основе их патогенеза лежит гиперпродукция соляной кислоты желудком. К этой группе заболеваний относят, в частности, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), функциональную диспепсию и др.

В последнее время в мире регистрируется снижение частоты язвенной болезни при одновременном увеличении количества больных ГЭРБ, что дало основание ведущим гастроэнтерологам говорить о XXI веке как о веке ГЭРБ. Под ГЭРБ подразумевается поражение пищевода в результате заброса кислого содержимого желудка в пищевод (рефлюкса). Достоверных данных о распространенности ГЭРБ у детей нет. Это связано, прежде всего, с особенностями субъективной оценки жалоб ребенка.

По данным П. Л. Щербакова, в спектре хронических воспалительных заболеваний органов пищеварения изолированные эзофагиты занимают чуть меньше 1,5 %, при гастритах сочетанное поражение пищевода определяется у 15 % детей, при гастродуоденитах — у 38,1 %, а при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки эзофагит встречается практически у всех детей.

В педиатрии традиционно различают две формы рефлюкса: физиологический и патологический, который ведет к повреждению слизистой оболочки пищевода с развитием рефлюкс-эзофагита и связанных с ним осложнений.

Физиологический ГЭР встречается у абсолютно здоровых детей любого возраста и отмечается чаще после приема пищи. Характеризуется невысокой частотой (не более 20–30 эпизодов в день) и незначительной длительностью (не более 20 с), не имеет клинических эквивалентов и не приводит к формированию рефлюкс-эзофагита.

Патологический ГЭР наблюдается в любое время суток, нередко не зависит от приема пищи и характеризуется высокой частотой (более 50 эпизодов в день, длительность которых составляет не менее 4,2 % времени записи, по данным суточного рН-мониторинга), что приводит к повреждению слизистой оболочки пищевода разной степени выраженности с возможным формированием пищеводных и внепищеводных проявлений.

Среди множества факторов, объясняющих возникновение ГЭР у детей, ведущими считают незрелость нижнего пищеводного сфинктера, диспропорции увеличения длины тела и пищевода, относительную и абсолютную недостаточность кардии. Патологическому течению способствуют недостаточная способность пищевода к самоочищению и нейтрализации соляной кислоты, патология желудка, которая может приводить к учащению эпизодов рефлюкса.

Основной причиной несостоятельности антирефлюксных механизмов у детей, по мнению большинства исследователей, является нарушение регуляции деятельности пищевода со стороны вегетативной нервной системы. Недостаточность сфинктерного аппарата у детей с повышенной кислотопродуцирующей функцией желудка может приводить к забросу содержимого желудка в пищевод, что способствует развитию у них эзофагита с гиперемией слизистой оболочки.

Мы поддерживаем мнение российских детских гастроэнтерологов, что эндоскопически негативный вариант ГЭРБ в педиатрии, хотя и довольно редкий, однако реальный, если при этом определяются пищеводные и внепищеводные клинические проявления ГЭР и относительно большая давность заболевания (не менее 6 мес). Этот вариант в литературе рассматривают как предшественник эндоскопически позитивной ГЭРБ.

Процесс микроаспирации, сопровождающий патологический ГЭР, может стать причиной развития ларингита, фарингита, отита, ночного кашля, хронического бронхита, повторных пневмоний, эпизодов удушья, апноэ и т. д.

По мере роста ребенка на первый план выходят «пищеводные» проявления рефлюкса, к которым относятся тупая, ноющая боль в подложечной области и за грудиной, усиливающаяся сразу после принятия пищи и несколько ослабевающая в течение 1,5–2 ч, а также различные диспепсические проявления, нарушения глотания, отрыжка (кислым, воздухом или съеденной пищей), икота, тошнота, рвота. У детей раннего возраста может отмечаться симптом «мокрой подушки» как проявление пассивной регургитации. Дети младшего возраста не могут охарактеризовать «изжогу». В связи с этим возникает необходимость в активном выявлении неприятных ощущений у ребенка.

«Золотым стандартом» определения ГЭРБ считается суточное рН-мониторирование, позволяющее не только зафиксировать рефлюкс, но и определить степень его выраженности, а также выяснить степень влияния различных провоцирующих моментов на его возникновение и подобрать адекватную терапию. Общеизвестными норма-

тивами обычно пользуются у взрослых и детей старше 12 лет. Для детей раннего возраста существуют особые шкалы, которые необходимо использовать при проведении мониторинга.

Лечение эзофагитов и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей комплексное и строится на диетотерапии, поструральной и медикаментозной терапии.

Основой медикаментозной терапии при ГЭРБ является применение средств, нормализующих перистальтику пищеварительного канала и регулирующих процессы кислотообразования. В педиатрической практике в начальных стадиях заболевания чаще используют алюминий- и магнийсодержащие антациды, связывающие кислоты, обладающие цитопротективным и репаративным действиями. При выраженных клинических проявлениях ГЭРБ решающую роль отводят антисекреторной терапии. Используемая в настоящее время в педиатрии ступенчатая терапия (последовательное назначение антацидов, прокинетиков, блокаторов рецепторов гистамина H_2) все больше поддается критике. По мнению многих детских гастроэнтерологов, следует сразу назначать терапевтические дозировки ИПП, достигая быстрого лечебного и приемлемого диагностического эффекта.

По механизму воздействия на париетальную ткань слизистой оболочки желудка антисекреторные препараты делят на две большие группы: блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и блокаторы H^+/K^+ -АТФазы — ингибиторы протонной помпы (ИПП). Использование H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов приводит к ингибированию рецепторов гистамина на поверхности париетальной ткани и снижает секрецию кислоты. Однако их терапевтическая эффективность обеспечивается высоким уровнем препарата в крови, что иногда требует его многократного приема. Подавления желудочной секреции достигают воздействием только на один тип рецепторов — гистаминовые. Быстрая отмена этих препаратов может приводить к развитию толерантности и синдрома «рикошета», что ограничивает их широкое использование в лечебной практике. Более эффективными препаратами, успешно контролирующими выработку соляной кислоты в течение суток независимо от стимула, воздействующего на рецепторы париетальных клеток, являются ингибиторы протонной помпы. ИПП в настоящее время прочно занимают лидирующее положение в лечении кислотозависимых заболеваний у взрослых.

Все ИПП являются замещенными производными бензимидазола. Ингибирование H^+/K^+ -АТФазы замещенными бензимидазолами необратимо.

Чтобы париетальная клетка вновь начала секретировать кислоту, необходим синтез новых протонных помп, свободных от ингибитора. При этом ИПП контролируют как дневную, стимулированную пищей, так и ночную секрецию соляной кислоты независимо от стимула, воздействующего на париетальные клетки. Кроме того, при приеме этой группы препаратов не развивается толерантность, а после их отмены не отмечаются явления «рикошета». Учитывая, что желудочный эпителий (особенно у детей) полностью обновляется каждые 2 нед, обновляются и париетальные клетки, тем самым сохраняется потенциальная способность слизистой оболочки желудка к выработке соляной кислоты. Сегодня ИПП все шире используют для лечения ГЭРБ у детей, но в нашей стране опыт их применения ограничен.

Подобно взрослым, у детей старше одного года ИПП также высоко эффективны и безопасны при ГЭРБ, в том числе наиболее тяжелых эзофагитах, которые рефрактерны к H_2 -блокаторам. При этом во многих исследованиях было показано, что ослабление выраженности симптомов и излечение эзофагитов превышает 90 %.

Ингибиторы протонной помпы редко вызывают побочные эффекты, скорее всего речь идет о нежелательных явлениях. Одним из наиболее безопасных у препаратов этой группы, с точки зрения частоты побочных эффектов, является пантопразол («Контролок»), что объясняется особенностью его метаболизма. «Контролок» — один из наиболее изученных в педиатрической практике ИПП, характеризуется высокой биодоступностью (77 %), которая не изменяется при многократном приеме и обеспечивает максимальную концентрацию препарата в крови после первой дозы. Важно, что на его биодоступность не влияет параллельный прием антацидов. Имея максимально высокую селективность, «Контролок» активизируется в кислой среде ($pH < 3$) и остается практически неактивным при высших показателях pH . Максимальный уровень pH -селективности обеспечивает активизацию препарата исключительно в париетальных клетках, где наиболее низкий уровень pH . Особенностью применения пантопразола в гастроэнтерологии является минимальный риск побочных эффектов со стороны пищеварительного канала (минимальный риск гипергастринемии, диареи и других побочных эффектов со стороны органов пищеварения) и минимальный риск побочных эффектов со стороны других органов и систем, где также расположены протонные помпы (дистальные отделы кишечника, эпителий желчных ходов, почечные каналы, нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты, эпителий рогови-

цы, митохондрии сердца и печени, остеокласты, сосуды гладких мышц и другие). Эти протонные помпы являются потенциальными мишенями для неселективных ИПП.

Существующие инструкции в нашей стране на сегодняшний день ограничивают применение ИПП возрастом с 12 лет, хотя в мире уже накоплен достаточный опыт их использования и в раннем возрасте. Соблюдение строгого алгоритма диагностики и лечения ГЭРБ, правильный выбор препарата и метода лечения позволяют достичь значительных успехов в терапии этого распространенного в педиатрии заболевания.

Целью нашей работы было изучение эффективности и безопасности применения ИПП («Контролока», Nусоmed, Австрия) при ГЭРБ у детей.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе Ужгородской городской детской клинической больницы. Под нашим наблюдением находились 77 ребенка в возрасте от 11 до 16 лет, из них мальчиков — 44, девочек — 33.

Для верификации диагноза все больные прошли углубленное клиничко-параклиническое обследование, включающее: общеклинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, ФЭГДС с биопсией, pH -метрию, по показаниям — рентгенологическое исследование желудка. Эндоскопически у 59 (76,6 %) детей заболевание проявлялось признаками рефлюкс-эзофагита различной степени выраженности — гиперемией и рыхлостью слизистой оболочки (катаральный эзофагит), у 4 (5,2 %) детей отмечались эрозии СО, наличие экссудата, фибрина (эрозивный эзофагит), у 14 (18,2 %) ГЭРБ не сопровождалась эндоскопическими признаками эзофагита. Длительность заболевания составляла от 2 до 5 лет. При поступлении все больные прошли обследование на наличие хеликобактерной инфекции по методу Immuno Comb II с последующим проведением эрадикационной терапии у 56 (72,7 %) детей. Все они были разбиты на 2 группы: основную (32 ребенка) и группу сравнения (45 детей). Дети основной группы в качестве антисекреторного препарата получали оригинальный пантопразол — «Контролок» по 20–40 мг/сут (Nусоmed), а в группе сравнения — H_2 -блокатор (ранитидин по 2–8 мг/кг 2 раза в 1 сут, не более 300 мг) 3 нед, включая постепенную отмену. В базисную терапию включали диетическое питание, режимные мероприятия, прокинетики, ферменты, биопрепараты, седативные средства, витамины, физиопроцедуры.

Эффективность терапии оценивали по регрессу клинической симптоматики: уменьшение синд-

рома інтоксикації, болювого синдрому, проявлених порушень моторики шлунка — ізжоги.

Ефективність лікування вважали: дуже хорошою — при зникненні всіх клінічних симптомів захворювання; хорошою — при зникненні ізжоги, болювого синдрому, зменшенні вираженості інших клінічних симптомів захворювання; задовільною — при позитивній динаміці деяких симптомів; незадовільною — при відсутності позитивної динаміки, погіршенні стану хворого і/або наростанні патологічних змін у шлунку за даними ФЕГДС.

Клінічні симптоми оцінювали за бальною шкалою: немає — 0 умовних балів, легкі прояви — 1 бал, середньотяжкі — 2 бали, тяжкі — 3 бали.

Безпечність і переносимість препарату оцінювали на основі клінічної симптоматики, пов'язаної з можливими побічними явленнями, а також лабораторних показувачів (біохімічного аналізу крові, копрограмми).

Результати і обговорення

Найбільш стійким на фоні терапії були прояви інтоксикації. Достовірних міжгрупових відмінностей в термінах і ступені ліквідації інтоксикаційного синдрому після 1-ї і 2-ї тижнів лікування не виявлено. Можливо, це пов'язано з тим, що основу синдрому складають супутні запальні захворювання з боку органів травної системи, які супроводжують ГЕРБ, а також зміни нормальної кишечної мікрофлори, що вимагають корекції ферментними препаратами і біопрепаратами, які входять до складу як базисної, так і удосконаленої терапії.

У 26 % дітей з ГЕРБ після тритижневого курсу лікування спостерігали зниження апетиту, слабкість і головний біль, однак у групі дітей, які приймали «Контролок», середній бал

вираженості цього симптому був нижче ($p < 0,1$), ніж у групі порівняння. Високу ефективність комплексу терапії з ІППП підтверджують результати чотиритижневого курсу лікування, після якого середній бал вираженості синдрому інтоксикації був значно нижче у групі порівняння ($p < 0,05$).

Болювий синдром, посилюючийся одразу після прийому їжі і ослаблюючий впродовж 1,5–2 год, спостерігали у всіх хворих на початку терапії. До кінця першого тижня лікування його інтенсивність значно зменшилася, а у 1/3 дітей біль практично зник (таблиця).

Більш виражена динаміка болювого синдрому зареєстрована на кінець 2-го тижня лікування: стійкий позитивний ефект отримали 93,7 % хворих основної групи і 88,9 % з групи порівняння. Непродовжуваний (1 бал) короточасний болювий синдром в черевній порожнині до кінця 3-го тижня лікування спостерігали тільки у одного дитини, який отримав удосконалену терапію, і у 2 дітей, які отримували базисну ($p > 0,05$).

Те саме можна сказати і про прояви ізжоги. Уже після 1-го тижня лікування тільки у 34,1 % хворих спостерігали її легкі прояви, кілька разів частіше реєструються в групі порівняння ($p < 0,1$). Крім того, у дітей цієї ж групи у одного хворого вираженість ізжоги оцінювали за 2 бали. Слід зазначити, що серед дітей з повільними темпами усунення ізжоги переобладали хворі з супутньою патологією гастроудоденальної зони і астенонервотичними проявами (збільшеною втомлюваністю, безсонням), які вимагають тривалого специфічного лікування.

Після терапії позитивний психоемоційний фон спостерігали як діти, так і їх батьки. Клінічно на кінець курсу лікування стан всіх дітей вважали задовільним. Ефективність лікування препаратом «Контролок»

Таблиця. Динаміка клінічних симптомів у дітей основної (I) і групи порівняння (II) при лікуванні, умовні бали

Синдром	Група	1-е тижні	8-е тижні	15-е тижні	22-е тижні	29-е тижні
Болювий	I	1,88 ± 0,11	1,37 ± 0,1	0,02 ± 0,02	0,02 ± 0,02	—
	II	1,87 ± 0,12	1,44 ± 0,12	0,07 ± 0,04	0,07 ± 0,04	—
Інтоксикації	I	1,05 ± 0,1	0,92 ± 0,08	0,83 ± ± 0,09	0,34 ± 0,08	0,07 ± 0,04*
	II	1,07 ± 0,1	0,9 ± 0,08	0,8 ± 0,09	0,55 ± 0,08	0,22 ± 0,07*
Ізжога	I	1,68 ± 0,09	0,6 ± 0,05	0,19 ± 0,06*	0,02 ± 0,02*	—
	II	1,75 ± 0,1	0,8 ± 0,10	0,33 ± 0,08*	0,22 ± 0,07*	—

Примітка. * Різниця достовірна між основною групою і групою порівняння ($p < 0,05$).

лок» в нашому дослідженні оцінена як «хороша» у 9 (28,1 %) дітей, «очень хороша» — у 23 (71,9 %), а в групі хворих, отримавших блокатори H₂-гістамінових рецепторів, відзначена чітка тенденція до більшого зниження кількості «відмінних результатів» — 46,7 і 53,3 % відповідно ($p < 0,1$). Случаїв задовільних і незадовільних результатів лікування не було. Аллергічних реакцій, побічного дії не виявлено ні у одного дитини, отримавшого «Контролок». Препарат добре переносився дітьми.

Таким чином, включення «Контролока» в комплекс терапії ГЕРБ у дітей надає виражене позитивне вплив на темпи ліквідації основних симптомів захворювання, причому більш виражене, ніж при використанні традиційних H₂-блокаторів. «Контролок» характеризується високим профілем безпеки, добре переноситься дітьми, побічних ефектів при його застосуванні не виявлено. ІППП слід ширше використовувати в практиці стаціонарної і амбулаторної допомоги дітям з гастроентерологічними захворюваннями.

Список літератури

1. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Проект рабочего протокола диагностики лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Пособие для врачей.— М, 2005.— 15 с.
2. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римский консенсус III: избранные разделы и комментарии. Пособие для врачей.— Витебск: Изд-во ВГМУ, 2006.— 160 с.
3. Tutgat G.N., Mccoll K., Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastroesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther / Posted 02.04.2008.

О.Г. Шадрін, Л.В. Ігнатко, С.І. Герасим'юк

Ефективність застосування інгібіторів протонної помпи при лікуванні гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей

Наведено результати лікування 77 дітей з гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ). Показано, що включення «Контролоку» в комплекс терапії має позитивний вплив на темпи ліквідації головних симптомів захворювання, причому виразніший, ніж при використанні традиційних H₂-блокаторів. «Контролок» має високу безпеку, його добре переносять діти, побічних ефектів у разі його застосування не виявлено. Інгібітори протонної помпи слід ширше використовувати у практиці стаціонарної й амбулаторної допомоги дітям з гастроентерологічними захворюваннями.

O.G. Shadrin, L.V. Ignatko, S.I. Gerasymyuk

Efficacy of the use of the proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients

The article presents results of the treatment of 77 children with gastroesophageal reflux disease (GERD). It has been shown that inclusion of «Controloc» in the complex therapy have a marked positive effects on the rate of removal of the basic disease symptoms, and it is more pronounced than with the use of the traditional H₂-blockers. «Controloc» has a high safety, it is well tolerated by pediatric patients, and there were no side effects when using. The proton pump inhibitors should be extensively used in the in-patient and out-patient practice of the medical care for children with gastroenterological disorders.

Контактна інформація

Шадрін Олег Геннадійович, д. мед.н., проф., зав. відділення ІПАГ
04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8
Тел. (044) 483-81-17

Стаття надійшла до редакції 16 листопада 2009 р.