

Ю.В. Белоусов, д.м.н., профессор, заведуючий кафедрой педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Антисекреторная терапия в педиатрии

Среди хронических заболеваний пищеварительной системы у детей значительное место занимают так называемые кислотозависимые заболевания (КЗЗ): в основе их патогенеза лежит повреждающее действие соляной кислоты желудочного сока на слизистые оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. В эту группу входят гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический антральный гастрит, хронический гиперсекреторный гастродуоденит, функциональная диспепсия – язвенноподобный вариант течения по классификации Маастрихта-2. Отдельно выделяют язвы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в происхождении которых ключевым фактором, повреждающим слизистую оболочку, также является соляная кислота желудочного сока.

Повышение кислотности и протеолитической активности желудочного сока наиболее характерно именно для детского и подросткового возраста, когда атрофические поражения слизистых оболочек и, соответственно, низкая кислотность и протеолитическая активность желудочного сока встречаются реже, чем у взрослых. Во то же время в детском возрасте исключительно редко встречаются синдром Золлингера-Эллисона, гиперкальциемия, системный мастоцитоз, идиопатическая гиперсекреция – состояния, сопровождающиеся выраженной гиперсекрецией.

Современные представления о формировании и развитии воспалительных и деструктивных заболеваний органов гастродуоденальной зоны базируются на обобщающей концепции дисбаланса в соотношении факторов агрессии и защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. К основным факторам агрессии относятся хлористоводородная кислота, пепсин, панкреатические ферменты, желчные кислоты, НПВП, моторно-эвакуаторные нарушения и расстройства микроциркуляции органов гастродуоденальной зоны; факторами защиты служат слизистый барьер эпителия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, щелочной компонент желудочного секрета, активная регенерация эпителиальных клеток органов гастродуоденальной зоны, достаточное кровоснабжение слизистой оболочки. Среди механизмов, способствующих активации факторов агрессии, прежде всего соляной кислоты и пепсина, следует выделить наследственно обусловленную гиперплазию обкладочных клеток желудка, их гиперфункцию, продукцию пепсиногена А, повышение тонуса блуждающего нерва, избыточную продукцию гастрина. Существенное значение имеет длительный контакт агрессивного содержимого со слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки, чему способствуют моторно-эвакуаторные нарушения деятельности этих органов. Реализация этих факторов происходит при нарушении репаративной регенерации эпителия слизистой оболочки в результате расстройств нервной и гуморальной регуляции деятельности желудка и двенадцатиперстной кишки, а также вследствие адгезии *Helicobacter pylori* (Hр) на клетки эпителия с формированием локального иммунного ответа и развитием характерной воспалительной реакции, проявляющейся гиперемией, отеком и нарушением трофики воспаленного участка. Основной морфологический субстрат язвенной болезни – дефект слизистой оболочки – развивается на фоне предязвенного состояния: функциональной диспепсии, хронического антрального гастрита, дуоденита, первичного гастродуоденита. Из-за значительной распространенности КЗЗ у детей в клинической практике на сегодняшний день

чрезвычайно актуальным остается лечение этих заболеваний, важнейшим звеном которого является кислотосупрессивная терапия. Это связано с тем, что несмотря на очевидные успехи медикаментозного подавления кислотопродукции, приведшего к заживлению пептических язв, ликвидации воспалительных процессов пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, многие вопросы остаются нерешенными, в число которых, безусловно, входит оптимальный выбор кислотосупрессивного препарата и методика его применения у детей и подростков.

Арсенал антисекреторных препаратов, используемых в детской гастроэнтерологии для лечения КЗЗ, постоянно увеличивается и включает как препараты, нейтрализующие уже выделившуюся соляную кислоту, так и блокирующие ее секрецию.

Среди последних в педиатрической практике чаще применялись H₂-блокаторы, однако в последние годы все большее внимание привлекают к себе ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Ингибиторы протонной помпы

ИПП вошли в педиатрическую практику относительно недавно. Они представляют собой неактивные пролекарства избирательного действия. После перорального приема они всасываются в тонкой кишке, попадают в кровоток и транспортируются к месту своего биохимического действия – в апикальную мембрану париетальных клеток слизистой оболочки желудка. Путем диффузии ИПП накапливаются в просвете секреторных канальцев, где переходят в активную форму – сульфенамид, связывающийся с SH-группами H⁺/K⁺-АТФазы. Образование в результате этой реакции ковалентной связи приводит к необратимому ингибированию секреции соляной кислоты H⁺/K⁺-АТФазой. Восстановление секреции H⁺ возможно только после синтеза новых молекул H⁺/K⁺-АТФазы. Таким образом, механизм действия ИПП на организм можно условно разделить на несколько стадий: абсорбция препарата, концентрация в секреторных канальцах париетальных клеток, внутриклеточная активация под действием кислоты (зависит от pH внутри клетки, обеспечивает селективность и безопасность ИПП), ковалентное связывание с SH-группами протонной помпы.

В настоящее время в клинической практике применяются омепразол, рабепразол, эзомепразол, лансопризол, пантопризол. Свойственная этим препаратам оптимальная антисекреторная активность, в 2-10 раз превышающая таковую у H₂-блокаторов, привела к лидирующему положению данной группы препаратов в лечении КЗЗ и Hр-ассоциированных заболеваний, прежде всего в терапевтической практике. Достаточно широко эти препараты начали применять и у детей старшего возраста в схемах лечения Hр-инфекции, где они

пришли на смену H₂-блокаторам. Казалось бы, все отлично, и надежные антисекреторные препараты вполне обеспечивают потребности терапии КЗЗ.

Однако в последнее время в литературе появились сообщения о возникновении у ряда больных, принимающих ИПП (особенно длительно), так называемого феномена рикошетной гиперсекреции, то есть повышения желудочной секреции выше исходного уровня, который, собственно, и обусловил назначение антисекреторной терапии. Вследствие значительного повышения внутрижелудочного pH увеличивается концентрация циркулирующего гастрина. Последний активирует рецепторы холецистокинина-2, расположенные на мембране энтерохромаффиноподобных клеток. В результате высвобождается гистамин, который в свою очередь воздействует на H₂-рецепторы париетальных клеток, стимулируя секрецию соляной кислоты. Кроме того, гастрин оказывает воздействие на париетальные клетки слизистой оболочки желудка, вызывая в них трофические изменения. Увеличение кислотопродуцирующей способности желудка после окончания лечения ИПП достигает 50% и в большей степени выражено при отсутствии Hр-инфекции, что связывают с выраженной обострением воспалительного процесса слизистой оболочки (СО) желудка у Hр-положительных больных, в связи с чем чувствительность париетальных клеток к стимуляции гастрином значительно снижается.

Клинически это проявляется возобновлением изжоги, кислой отрыжки, болевым синдромом, которые имели место до начала лечения и послужили основанием для назначения ИПП, исчезли на фоне лечения и вновь возникли, иногда в усиленном варианте, через 2-3 недели после отмены препарата.

Синдром рикошета отмечается также у больных ГЭРБ в результате повышения кислотности и объема рефлюктата и повреждающего воздействия кислоты на СО пищевода, что приводит к появлению кислотозависимых симптомов через неделю после прекращения приема препарата.

Учитывая вышеизложенное, терапевты-гастроэнтерологи подчеркивают, что терапия ИПП должна проводиться лишь у больных при наличии явных проявлений изжоги и кислотного рефлюкса, желательна с подтвержденной эндоскопической картиной эрозивного эзофагита или доказанным кислотным воздействием на пищевод (по данным суточного мониторинга). Кроме того, продолжительность применения ИПП должна быть максимально ограничена (в пределах месячного курса лечения), поддерживающую же терапию следует назначать по строгим показаниям. При этом стратегия лечения состоит в предпочтении понижающего подхода (step-down), а не повышающего (step-up), особенно при лечении ГЭРБ.



Ю.В. Белоусов

H₂-блокаторы

Прежде всего следует обратить внимание на H₂-блокаторы III поколения, наиболее распространенным среди которых является фамотидин, превосходящий по своей активности ранитидин, роксатидин и циметидин.

Лечебный эффект фамотидина связан, в первую очередь, с уменьшением агрессивности желудочного сока. Препарат снижает продукцию соляной кислоты и активность пепсина; в однократной дозе 40 мг снижает ночную секрецию. Кроме того, фамотидин обладает дополнительным механизмом действия – стимулирует защитные свойства слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки путем увеличения кровотока в слизистой оболочке, увеличения продукции бикарбонатов, увеличения синтеза простагландинов, усиления репарации эпителия. Препарат применяется у детей старше 12 лет и обычно назначается по 20 мг 2 раза в сутки.

Фамотидин выгодно отличается от аналогичных по механизму действия препаратов длительностью эффекта, которая составляет 10-12 ч. Вероятность побочных реакций не превышает 1%. Фамотидин не оказывает гепатотоксического действия, не блокирует систему цитохрома P450, не повышает уровень креатинина в плазме, не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает нервно-психических нарушений. Препарат безопасен при длительном приеме.

Антациды

Антациды – лекарственные препараты, предназначенные для лечения КЗЗ ЖКТ посредством нейтрализации соляной кислоты, входящей в состав желудочного сока. После появления H₂-блокаторов и ИПП существовало мнение о том, что антацидные препараты уходят в прошлое, однако антисекреторные препараты не смогли решить всех проблем и антациды вновь стали рассматривать как важный компонент лечения КЗЗ. Кроме того, были разработаны новые комбинированные антацидные препараты, которые, кроме кислотонейтрализации, выполняют адсорбирующие, цитопротекторные и обволакивающие функции, стимулируют секрецию гидрокарбонатов, увеличивают синтез гликопротеинов желудочной слизи, предохраняют эпителий капилляров от ulcerогенных факторов, связывают лизолецитин и желчные кислоты, а также предотвращают проявления метеоризма.

Механизм действия антацидов заключается в непосредственном взаимодействии с соляной кислотой в желудке, приводящем к ее инактивации. Их основными фармакологическими свойствами являются снижение протеолитических свойств желудочного сока, уменьшение раздражающего действия соляной кислоты на слизистую оболочку желудка, повышение внутрижелудочного pH до 4,0-5,0. Повышение pH

в желудке сопровождается снижением активности ряда протеолитических ферментов и ослаблением действия агрессивных факторов, а также способствует повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, что имеет значение при гастроэзофагеальном рефлюксе.

В зависимости от химических свойств различают всасывающиеся (ВА) и невсасывающиеся антациды (НВА).

ВА — антациды, которые или сами, или продукты их реакции с соляной кислотой растворяются в крови. Их отличительная особенность — быстрое снижение кислотности после приема препарата, но при этом кратковременность действия и значительное количество отрицательных побочных эффектов, из-за которых ВА сегодня считаются менее предпочтительными по сравнению с НВА.

К всасывающимся антацидным препаратам относятся: пищевая сода (бикарбонат натрия, NaHCO_3); жженая магнезия (окись магния, MgO); карбонат кальция основной (CaCO_3); карбонат магния основной ($4\text{MgCO}_3 \cdot \text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ или $4\text{MgCO}_3 \cdot \text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$); смесь Бурже (смесь бикарбоната, сульфата и фосфата натрия); препараты, содержащие смесь карбоната кальция и карбоната магния.

ВА редко применяются в клинической практике, что объясняется большим количеством нежелательных реакций. Вступая в прямую реакцию нейтрализации с соляной кислотой, эти препараты оказывают быстрый, но очень непродолжительный эффект, после чего показатели внутрижелудочного pH вновь снижаются. Образующаяся при этом углекислота вызывает отрыжку и вздутие живота. Более того, описан случай разрыва желудка после приема большого количества гидрокарбоната натрия. Прием ВА (в частности, карбоната кальция) может привести к возникновению феномена рикошета, то есть вторичному (после первоначального ощелачивающего эффекта) повышению секреции соляной кислоты. Этот феномен связан как со стимуляцией гастринпродуцирующих клеток, так и с непосредственным действием катионов кальция на обкладочные клетки слизистой оболочки.

НВА содержат гидроксид алюминия, фосфат алюминия, гидроксид магния, трисиликат магния. Они начинают действовать несколько позже, чем ВА, но продолжительность их действия больше и достигает 2,5–3 ч. НВА являются своеобразным буфером в отношении продуцируемой желудком кислоты и способны в течение этого времени поддерживать кислотность в пределах 3–4 pH. НВА отличаются друг от друга по химическому составу и активности. Для нейтрализации соляной кислоты могут быть использованы карбонатный, бикарбонатный, цитратный и фосфатный анионы, однако наиболее часто применяются гидроксиды. Большинство современных антацидов содержат также катионы магния и алюминия.

НВА подразделяются на следующие группы:

- алюминийевые соли фосфорной кислоты (их кислотонейтрализующий эффект зависит от уровня pH: чем выше кислотность, тем активнее действие; при этом они не ощелачивают желудочное содержимое и не нарушают физиологических условий процесса пищеварения);
- алюминийево-магниевые антациды;
- алюминийево-магниевые с добавлением альгината — благодаря способности альгинатов формировать механический барьер, который предупреждает заброс кислого содержимого желудка в пищевод, препараты этой группы используются в основном при лечении ГЭРБ;
- алюминийево-магниевые препараты с добавлением симетикона, применяемого для предотвращения метеоризма.

Комбинированные препараты

В настоящее время наиболее востребованы комбинированные средства, содержащие в разных пропорциях соединения алюминия (гидроксид алюминия, гидроксид алюминия водный, фосфат алюминия и др.) и магния (оксид магния, гидроксид магния, пероксид магния, карбонат магния, силикат магния). Они не растворяются в воде, отличаются более медленным по сравнению с соединениями натрия и кальция наступлением эффекта при более длительном воздействии. Эти соединения практически не всасываются в кровь, характеризуются антипептической способностью и частично сорбируют токсины. Препараты магния усиливают слизеобразование и резистентность слизистой оболочки желудка. Препараты алюминия усиливают синтез простагландинов, способствуют образованию защитной пленки на поверхности поврежденных тканей, адсорбируют желчные кислоты и лизолецитин, повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера. При этом препараты алюминия способствуют замедлению моторики кишечника и в больших количествах могут вызывать запоры, в то время как препараты магния — ускорению и оказывают слабительное действие. Поэтому в современных антацидных препаратах часто используется сбалансированная комбинация соединений магния и алюминия.

Сила действия антацидных препаратов определяется их кислотонейтрализующей активностью (КНА), которая выражается в миллиэквивалентах (количество 1 N соляной кислоты, титруемое до pH 3,5 определенной дозой препарата за установленное время). КНА различных антацидов варьируется в широких пределах. Она считается низкой, если составляет менее 200 мэкв/сут; средней — в диапазоне 200–400 мэкв/сут и высокой — более 400 мэкв/сут. Увеличение показателей КНА более 600 мэкв/сут не приводит к усилению антацидного эффекта. Необходимо отметить, что КНА лишь приблизительно соответствует эффекту препарата *in vivo*.

В настоящее время наиболее широкое применение получили комбинированные препараты антацидов, содержащие два и более активных компонентов. Фиксированные комбинации антацидов позволяют регулировать скорость наступления терапевтического эффекта и продолжительность действия, а также уменьшать количество побочных эффектов и улучшать переносимость препаратов.

Наряду с комбинированными антацидами выделяют смешанные препараты, которые дополнительно содержат соли висмута и вещества растительного происхождения. Висмута субнитрат, или нитрат основной, оказывает вяжущее и антибактериальное действие; ромашка и фенхель — антисептическое и противовоспалительное; солодка — гастропротекторное; рутин и келлин — противовоспалительное (келлин также обладает спазмолитическими свойствами); порошок коры крушины — слабительное; порошок корневища аира улучшает пищеварение. В настоящее время препараты этой группы в значительной мере уступили позиции комбинированным антацидам, однако иногда они применяются в сочетании.

Очень важным вопросом при выборе антисекреторного средства является феномен рикошета. Под термином «кислотный (или секреторный) рикошет» понимают увеличение кислотопродукции после окончания действия лекарственных препаратов, предназначенных для уменьшения кислотности в ЖКТ. Кислотный рикошет возникает через некоторое время после приема препарата: кислотность желудка повышается и может достигать 1/3 от максимального выброса.

Такая секреция является результатом стимуляции продуцирования гастрина из G-клеток, а также прямого влияния катионов кальция на париетальные клетки. Поэтому не рекомендуется использовать содержащие кальций антациды в ночное время, когда кислотный рикошет не может быть нейтрализован приемом пищи. Этот феномен, как указывалось выше, обусловлен длительным и не всегда обоснованным приемом ИПП, в меньшей степени возникает при применении H_2 -блокаторов гистамина и практически отсутствует при приеме НВА. Их действие не сводится к простой реакции нейтрализации с соляной кислотой, потому не сопровождается возникновением феномена рикошета, развитием алкалоза и молочно-щелочного синдрома. Они реализуют свой эффект за счет адсорбции соляной кислоты.

Антацидные препараты применяются в виде суспензии, геля и таблеток. Многие врачи и пациенты отдают предпочтение жидким формам антацидов, которые более приятны на вкус и более удобны для применения. Однако проведенные исследования показали, что существенных различий между этими формами нет. Более того, таблетированные формы имеют преимущество по длительности действия, поскольку эвакуируются из желудка медленнее, чем жидкие антациды.

Антациды принимают обычно 4 раза в сутки по 10–15 мл суспензии или геля либо по 1–2 таблетки. Таблетки следует разжевывать или рассасывать, не проглатывая целиком. В некоторых вкладышах-инструкциях по применению антацидов рекомендуют принимать их до еды. При этом они очень быстро эвакуируются из желудка, к тому же их эффект нивелируется буферными свойствами пищи. Большинство гастроэнтерологов считают более обоснованным прием антацидов через час после еды и на ночь. В особых случаях, например при значительных интервалах между приемами пищи, можно рекомендовать также дополнительный прием антацидов через 3–4 ч после еды.

Таким образом, антисекреторная терапия в педиатрической практике должна быть дифференцированной и соответствовать возрасту больного ребенка, тяжести заболевания и степени повышения желудочной секреции. Мощные ингибиторы желудочной секреции — ИПП — следует применять у детей преимущественно при деструктивных поражениях слизистой оболочки желудка и пищевода. Курс лечения ИПП не должен превышать одного месяца, после чего их следует заменить НВА, которые при необходимости можно принимать длительно как поддерживающую терапию. В большинстве случаев ИПП могут быть заменены H_2 -блокаторами III поколения, обеспечивающими вполне достаточный антисекреторный эффект и в то же время обладающими менее выраженным симптомом рикошета. После окончания приема H_2 -блокаторов (не более месяца) их следует заменить НВА. Последние рекомендуются применять в лекарственной терапии всех КЗЗ на начальных стадиях в качестве основного средства; при лечении антисекреторными препаратами — как дополнительное средство (в частности, для нейтрализации кислоты во время ночного кислотного прорыва). Для устранения или снижения интенсивности изжоги и загрудинной боли или боли в эпигастриальной области их можно использовать как для основного курса терапии, так и в период ремиссии в качестве симптоматического средства. Важным отличием антацидов от других кислотокорректирующих препаратов является быстрота кислотонейтрализации и меньшая стоимость.

Список литературы находится в редакции. 3

Новости

Нарушение способности к обучению у детей с первичной артериальной гипертензией

Во многих исследованиях было доказано, что у взрослых людей с длительной неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) могут развиваться когнитивные нарушения. Поэтому у пациентов с АГ, особенно не получающих адекватную терапию или лечащихся нерегулярно, целесообразно исследование когнитивных функций для выделения группы риска развития клинически значимых когнитивных нарушений. Однако считается, что у детей существует достаточный резерв, и на нарушения концентрации внимания, запоминания и неуспеваемость в учебе редко кто из врачей обращает внимание.

В неврологии и нейропсихологии когнитивные нарушения разделяются на легкие, умеренные и тяжелые. Легкие когнитивные нарушения выявляются только с помощью наиболее чувствительных нейропсихологических тестов и не оказывают влияния на повседневную активность, однако, как правило, субъективно осознаются и вызывают беспокойство. При умеренной выраженности когнитивных расстройств нарушения не только выявляются с помощью специальных методик, но и заметны в повседневном общении с больным. При этом могут возникать затруднения в наиболее сложных видах профессиональной или социальной деятельности, хотя в целом пациенты сохраняют независимость и самостоятельность. Наконец, если вследствие когнитивных расстройств возникает частичная или полная зависимость от посторонней помощи, речь идет о тяжелых когнитивных нарушениях, или деменции.

В небольшом исследовании, проведенном на базе отделения неврологии и педиатрии (г. Нью-Йорк, США), сравнивали две группы детей в возрасте от 10 до 18 лет. В контрольной группе были здоровые дети (n=100), в основной (n=101) — дети с АГ. При этом оценивались способности к обучению и концентрация внимания. Показатели определялись по соотношению дефицит внимания/гиперактивность.

В исследовании было обнаружено, что дети, страдающие АГ, намного чаще имеют когнитивные дисфункции. Так, у 18% детей из основной группы (у 31 из 101) имелись выраженные нарушения, тогда как только у 9% детей контрольной группы наблюдались подобные изменения (p<0,001).

В своей статье авторы исследования настаивают на необходимости проведения крупномасштабных исследований для изучения этой проблемы и необходимости тестирования когнитивных функций у детей с АГ с целью выявления патологии на ранних этапах.

H.R. Adams, P.G. Szilagyi, L. Gebhardt,
M.B. Lande. *Pediatrics*, Vol. 126, No. 6,
December, 2010