

EFFICACY OF HISTAMINE H₂-RECEPTOR BLOCKERS IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME RECEIVING GLUCOCORTICOSTEROID THERAPY

Самадов Абдукаххор Абдурахмонович,
Нурматова Наргиза Фахтуллаевна
Хабибуллоева Бибирозия Рахматуллозода

Abstract

Clinical and laboratory studies were conducted in 46 children from 12 to 18 years of age. Of these, there were 30 girls and 16 boys. All children received glucocorticosteroid therapy for nephrotic syndrome. According to the results of esophagogastroduodenoscopy, all children had lesions of the gastroduodenal zone. 1 group of patients was prescribed a drug from the group of histamine H₂-receptor blockers - ranitidine 300 mg. After therapy, 85% of group 1 children were found to have eradication of erosive lesions of the gastroduodenal zone

Keywords: nephrotic syndrome, glucocorticosteroid therapy, histamine H₂-receptor blockers

Во всем мире наблюдается увеличение количества больных с хронической почечной патологией. Это обусловлено фактическим ростом первичной заболеваемости болезнями почек. Нефротический синдром (НС) у детей является одним из актуальных вопросов в мировой педиатрической нефрологии, из-за высокой частоты этой патологии у детей. В настоящее время наиболее используемыми лекарственными средствами нефротического синдрома НС являются стероидные противовоспалительные средства (СПВС) и глюкокортикостероиды (ГКС). В то же время прием данных лекарственных средств сопровождается увеличением частоты возникновения повреждений слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны и приводит к развитию опасных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [1-5]. Эти препараты являются основными факторами риска развития патологии желудочно-кишечного тракта у детей с нефротическим синдромом, индуцированной использованием ГКС, однако взаимосвязи между данными причинами мало изучены [4,5,6]. У пациентов, принимающих ГКС наблюдается возрастание частоты развития эрозий и язв гастродуоденальной зоны (45%). Остается нерешенным вопрос о необходимости проведения применения блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов при язвенной болезни у детей с НС. Блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов подавляют базальную и стимулированную гистамином, гастрином и ацетилхолином (в меньшей степени) секрецию соляной кислоты. Способствует увеличению рН желудочного содержимого и снижает активность пепсина у детей, длительное время принимающих ГКС [7]. В международных рекомендациях по профилактике возникновения ГКС-гастропатии говорится о том, что позитивное воздействие антихеликобактерной терапии отмечается среди тех детей, которым только назначена медикаментозная терапия с использованием ГКС. Во многих работах проводилось изучение морфологических эффектов влияния успешной антихеликобактерной терапии, однако имеется лишь небольшое количество

работ, где оценивались морфологические показатели СО желудка после проведенной терапии блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов у детей, которые длительное время используют ГКС [12-13]. Следовательно, изучение данных вопросов приведет к возможности уточнить следующие задачи: необходимо ли детям, длительно использующим ГКС, рекомендовать проведение противоязвенной терапии блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов, а также какое влияние оказывает успешная терапия на морфологические показатели СО желудка.

Цель исследования – оценить перспективные эффекты противоязвенной терапии ранитидина на состояние слизистой оболочки (СО) желудка у детей, которые длительное время принимают ГКС.

Материал и методы В исследование по проспективной оценке влияния противоязвенной терапии на морфологическую картину желудка вошло 46 детей с НС, которые использовали ГКС постоянно в течение длительного времени. Из детей, включенных в исследование, было 30 девочек и 16 мальчиков. Все исследованные дети были в возрасте 12-17 лет, которые имели лекарственную язву желудка.

Критерии диагноза НС у детей. Нефротический синдром у детей характеризуется протеинурией $> 3,0$ г/сут (> 50 мг/кг массы тела в сутки или > 40 мг/м² поверхности тела в час), снижением концентрации альбумина крови < 25 г/л, гиперлипидемией и развитием отеков [1, 2]. Возраст участников исследования 12-18 лет.

Все дети с диагнозом НС, включенные в исследование, длительное время использовали ГКС в стандартной дозе и продолжали принимать данные лекарственные средства в дальнейшем. Участники исследования в течение длительного времени принимали ГКС. Дети, включенные в исследование, использовали в дебюте заболевания преднизолон назначали в дозе 60 мг/м² в сутки ежедневно в 3 приема в течение 6 нед, затем — 40 мг/м² в 48 ч в 1 прием в альтернирующем режиме в течение 4-6 нед с последующим снижением дозы на 5-10 мг в неделю до полной отмены [2, 3,4]. При рецидиве заболевания применяли преднизолон в дозе 60 мг/м² в сутки ежедневно в 3 приема, до 3 анализов мочи без протеинурии (отношение белка к креатинину мочи < 20 мг/моль или наличие белка $< 1+$ при определении тест-полосками), затем продолжали терапию преднизолоном в альтернирующем режиме в дозе 40 мг/м² в 48 ч в 1 прием в течение 4-6 нед с последующим снижением дозы на 5-10 мг в неделю до полной отмены [2, 3]. Всем обследованным проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с выполнением биопсии СО желудка. При выявлении на ЭГДС эрозивно-язвенных повреждений гастродуоденальной зоны диагностировали наличие НПВС гастропатии. При морфологическом анализе биоптатов СО желудка оценивались показатели активности, воспаления, атрофии СО желудка, а также количество лимфоидных фолликулов. При проведении описания СО желудка применялась четырехуровневая визуально аналоговая шкала. Обследованным, которые были включены в первую группу (I группа), была проведена противоязвенная терапия препаратом ранитидин по 300 мг в сутки (блокатором гистаминовых H_2 -рецепторов).

Пациентам, вошедшим во вторую группу (II группа), противоязвенная терапия не проводилась. Обследованные I и II групп до включения в работу принимали СПВС постоянно в течении длительного времени и затем использовали их в дальнейшем. Обследованным I группы, в которую вошло 26 пациентов, была проведена противоязвенная терапия. Участникам исследования группы сравнения противоязвенная терапия не проводилась. Между пациентами в группе, где была проведено лечение ранитидином и группой сравнения, в которой противоязвенная терапия не выполнялась, не было выявлено различий по возрасту ($p>0,05$), продолжительности НС ($p>0,05$), а также длительности приема ГКС ($p>0,05$). Контроль успешности терапии выполняли не ранее, чем через 2 месяца после проведения лечения. При этом за две недели до выполнения повторной ЭГДС с биопсией участники исследования не должны были принимать антисекреторные и антибактериальные лекарственные средства. Эффективность лечения определялось при одновременном отрицательном результате гистологического исследования биоптатов СО желудка. Оценка эндоскопических эффектов влияния терапии на риск возникновения эрозий и язв гастродуоденальной зоны у обследованных, которые длительное время используют ГКС, проводилась через $6\pm 1,6$ месяцев после эрадикации *H. pylori* у 26 участников исследования (I группа) и у 20 пациентов группы сравнения (II группа), где противоязвенная терапия не выполнялась. В ходе исследования применялась статистическая обработка полученных данных с использованием программы STATISTICA 10.0. Для оценки нормальности распределения использовался W теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk W test) и тест Колмогорова-Смирнова (KolmogorovSmirnov one-sample test). В работе применялась следующая описательная статистика: медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля (P25; P75), среднее (M) и стандартное отклонение (σ). Анализ морфологических данных осуществлялся методами непараметрической статистики с применением теста Уилкоксона в зависимых группах и теста Манна–Уитни в независимых группах.

Результаты Повторное исследование было проведено через 6 месяцев после гастропротекторной терапии. В ходе оценки результатов лечения было выявлено, что у 4 (15%) из 26 пациентов определялась язва. Следовательно, частота успешной терапии равнялась 85%. Также, было произведена оценка морфологических эффектов у пациентов с успешной терапией (26 человек, I группа) и среди участников исследования, которым не проводили аналогичное лечение (20 участников исследования, II группа). Между I и II группами не определялось статистически значимых различий по времени проведения повторного обследования ($p=0,19$). Исходное морфологическое исследование биоптатов СО желудка показало, что между обследованными I группы (пациенты, у которых была диагностирована успешная гастропротективная терапия) и II группы (группа сравнения) не определялось статистически значимых различий ($p>0,05$) по морфологическим показателям СО желудка (активность, воспаление, атрофия, количество лимфоидных фолликулов). Повторная оценка влияния успешной терапии была выполнена у 26 участников исследования I группы через 3 месяца. При выполнении проспективного

исследования в СО антрального отдела желудка было выявлено статистически значимое снижение:

- активности ($p < 0,001$) на 50,3%
- воспаления ($p < 0,001$) на 24,0%
- атрофии ($p = 0,017$) на 26,4%

При этом в СО фундального отдела отмечалось статистически значимое уменьшение показателей активности ($p < 0,001$) на 54% и понижение воспаления ($p < 0,001$) на 34% (табл. 1).

Таким образом, был отмечен положительный эффект успешной терапии ранитидином на состояние СО желудка у детей с НС, которые постоянно в течение

Таблица 1 – Морфологические показатели слизистой оболочки желудка у пациентов с успешной противоязвенной терапией (I группа)

Морфологические показатели, в баллах		Исходные данные (M±σ), n=37	После эрадикации <i>Helicobacter pylori</i> (M±σ), n=37	Статистическая значимость
Активность	Анtrum	1,43±0,77	0,71±0,46	p<0,001
	Тело	1,19±0,65	0,68±0,41	p<0,001
Воспаление	Анtrum	1,79±0,34	1,36±0,49	p<0,001
	Тело	1,67±0,45	1,21±0,39	p<0,001
Атрофия	Анtrum	1,21±0,69	0,89±0,56	p=0,017
	Тело	0,35±0,063	0,18±0,08	p=0,115
Кишечная Метаплазия	Анtrum	0,11±0,029	0,06±0,004	p=0,109
	Тело	0,00±0,00	0	-

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистические отличия в сравнении с исходными показателями, M – среднее, σ – стандартное отклонение.

Таблица 2 – Морфологические показатели слизистой оболочки желудка у пациентов группы сравнения (II группа)

Морфологические показатели, в баллах		Исходные данные	После лечения ИПП	Статистическая
Активность	Анtrum	0,91±0,43	0,97±0,58	p=0,541
	Тело	0,78±0,36	1,16±0,60	p=0,066
Воспаление	Анtrum	1,70±0,38	1,72±0,39	p=0,753
	Тело	1,63±0,48	1,67±0,46	p=0,715
Атрофия	Анtrum	0,92±0,45	0,92±0,70	p=0,851
	Тело	0,21±0,03	0,59±0,79	p=0,529
Кишечная Метаплазия	Анtrum	0	0,07±0,27	-
	Тело	0,07±0,27	0,07±0,27	-

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистические отличия в сравнении с исходными показателями, M – среднее, σ – стандартное отклонение.

длительного времени использовали ГКС и продолжали принимать данные лекарственные средства в дальнейшем.

Обсуждение Следовательно, полученные данные говорят о том, что успешная противоязвенная терапия сопровождается улучшением состояния СО желудка. В настоящее время широко обсуждается воздействие противоязвенной терапии на морфологические показатели СО желудка через различные временные интервалы. Во многих работах имеется положительная динамика морфологических показателей СО желудка после выполнения успешного лечения [11,12,13]. Хотя имеется большое количество работ, посвященных изучению морфологических эффектов антихеликобактерной терапии, в настоящее время существует только небольшое количество проспективных исследований, посвященных влиянию противоязвенной терапии на СО желудка у пациентов, которые в течение длительного времени принимают ГКС. Полученные данные о совместном влиянии ГКС и микроорганизма *H. pylori* в развитии патологических изменений со стороны СО желудка противоречивы. В одной из работ было показано, что выполнение антихеликобактерной терапии способствует снижению активности и воспаления в СО желудка в сравнении с теми обследованными, которым эрадикация микроорганизма *H. pylori* не проводилась [11-14]. В то же время в исследовании M. Frezza и соавт. было выявлено, что персистенция микроорганизма *H. pylori* не сопровождается ухудшением состояния СО желудка [13]. Следовательно, взаимодействие между микроорганизмом *H. pylori* и длительным использованием ГКС имеет мировое значение.

Заключение При проспективной оценке морфологических эффектов противоязвенной терапии у детей с НС, которые длительное время использовали ГКС и продолжали их принимать в дальнейшем, была выявлена статистически значимая положительная динамика морфологических показателей СО антрального и фундального отделов желудка.

Литература:

1. Барышева О.Ю., Симанов Р.Н. Взаимосвязь между воспалительными заболеваниями кишечника и заболеваниями почек // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2022. - Т. 14, №1. - С. 31-38.
2. Обухова В.А., Длин В.В. Факторы риска часто рецидивирующего течения стероид-чувствительного нефротического синдрома у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2014. — Т. 59. — № 6 — С. 79-83.
3. Нефротический синдром у детей. Клинические рекомендации.
4. Клинические практические рекомендации KDIGO по лечению гломерулонефритов.
5. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM; Kidney Disease: Improving Global Health. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol*.

2013;28(3):415-426. doi: 10.1007/S00467-012-2310-X.

6.Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD001533. doi: 10.1002/14651858.CD001533.pub5.

7. Рекомендации международных согласительных документов по профилактике рака желудка и рецидивов гастродуоденальной язвы / С.И. Пиманов [и др.] // *Consilium medicum.* – 2008. – Т. 10, № 8. – С. 9–15.

8. Foster BJ, Shults J, Zemel BS, Leonard MB. Risk factors for glucocorticoid-induced obesity in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(7):973-980. doi: 10.1007/S00467-006-0100-Z.

9. Пиманов, С. И. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: положения Маастрихт-ВФлорентийского Консенсуса и комментарии : пособие для врачей / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко. – Минск : Четыре четверти, 2017. – 90 с.

10. Дикарева, Е. А. Влияние приверженности лечению ингибиторами протонной помпы на частоту возникновения гастропатии, индуцированной приёмом нестероидных противовоспалительных средств / Е. А. Дикарева // *Вестн. ВГМУ.* – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 41–47.

11. Пиманов, С. И. Приверженность к фармакотерапии – необходимое условие эффективного лечения / С. И. Пиманов, Е. А. Дикарева, Е. В. Макаренко // *Лечеб. дело.* – 2014. – № 5. – С. 47–52.

12. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 / M. F. Dixon [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1996 Oct. – Vol. 20, N 10. – P. 1661–1681. 13. Fichman, S. Histological changes in the gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication / S. Fichman, Y. Niv // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004 Nov. – Vol. 16, N 11. – P. 1183–1188.

14. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis / M. Ito [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002 Aug. – Vol. 16, N 8. – P. 1449–1456.

15.who.int [Internet], WHO child growth standards: training course on child growth assessment. Geneva; WHO [cited 2017 Jun 9].

