



В.М. Дудник, Г.М. Руденко

Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова

Оцінка ефективності фармакотерапії у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією, асоційованою з СаgА-позитивними штамми *Helicobacter pylori*

Ключові слова

Хронічна гастродуоденальна патологія, цитотоксичні штами *Helicobacter pylori*, діти.

Основним етіологічним чинником у розвитку запального процесу шлунка та дванадцятипалої кишки є бактерія *Helicobacter pylori*. Доведено, що цією бактерією інфіковано понад 50 % населення в розвинених країнах та до 90 % населення в країнах, які розвиваються [4]. Прогрес у розв'язанні проблеми інфекції *H. pylori* пов'язаний насамперед з відмовою від хаотичного призначення індивідуальних схем та переходом на фіксовані фармакокінетично та фармакодинамічно збалансовані комбінації лікарських засобів [3].

Основними вимогами до схем антигелікобактерної терапії у дітей згідно з рішеннями європейських консенсусів щодо діагностики та лікування інфекції *H. pylori* є необхідність її ерадикації на рівні не менше ніж 80 %, не використання схем квадротерапії у дітей та заборона збільшення дози антибіотиків і антисекреторних фармакопрепаратів удвічі. Окрім того, схема лікування повинна бути ефективною за тривалості застосування не більше ніж 7–14 днів з обов'язковим контролем ерадикації на 30–60-ту та 90–120-ту добу [5–7].

На сьогодні залишається актуальною проблема вибору оптимальних схем лікування хворих з хронічною гастродуоденальною патологією (ХГДП), асоційованою з *H. pylori*, оскільки досі жодна з існуючих схем не має 100 % рівня ерадикації цієї бактерії [5]. Триває вивчення нових лі-

карських засобів, підбір оптимальних доз антимікробних препаратів, послідовності і тривалості їх призначення. Найчастішою причиною зниження ефективності антигелікобактерної терапії є розвиток резистентності бактерії до антибіотиків, особливо до метранідазолу та кларитроміцину, тоді як резистентність до амоксициліну трапляється досить рідко [8, 9]. Доведено, що раціональним є поєднання амоксициліну з інгібіторами протонної помпи (ІПП), які зменшують об'єм шлункового соку, що сприяє збільшенню концентрації амоксициліну [1, 2]. Також триває дискусія щодо вибору і тривалості антигелікобактерної терапії залежно від наявності цитотоксичних штамів *H. pylori* [4].

Мета роботи — визначення ефективності 10-денної схеми антигелікобактерної терапії зі збільшенням дози амоксициліну на 50 % у дітей з ХГДП, асоційованою з цитотоксичними штамми *H. pylori*.

Матеріали та методи

Обстежено 90 дітей з ХГДП, асоційованою з *H. pylori*, віком від 12 до 18 років, які проходили стаціонарне обстеження та лікування в гастроентерологічному відділенні Вінницької ОДКЛ. Ураховуючи середній вік обстежених пацієнтів ((13,18 ± 2,73) року), схема антигелікобактерної терапії включала: омепразол (40 мг/добу) +

амоксицилін (750 мг 2 рази на добу) + «Ніфура-тел» (15 мг/кг). Хворих було розподілено на три групи по 30 пацієнтів. Першу групу склали пацієнти, інфіковані *CagA(-)* штамами *H. pylori*, які отримували стандартну потрійну 7-денну антигелікобактерну терапію; другу — пацієнти, інфіковані *CagA(+)* штамами *H. pylori*, які також отримували стандартну потрійну терапію курсом 7 днів; третю — діти з *CagA(+)* штамами *H. pylori*, які отримували потрійну терапію впродовж 10 днів зі збільшенням дози антибіотика на 50 % протягом перших 3 днів застосування з подальшим переходом на стандартну дозу.

Усім дітям було проведено відеофіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) за допомогою відеосистеми Video System OTV-SV, Olympus GIF-XPE, інтрагастральну рН-метрію та повне клінічне обстеження. Наявність *H. pylori* підтверджували швидким уреазним методом за допомогою VRE-HP-тесту. Визначення патогенного *CagA*-позитивного (+) штаму *H. pylori* проводили за допомогою набору імуноферментного аналізу (ІФА) (ELISA) для визначення антитіл класу IgG до високоантигенного протеїну *CagA*. Застосування цього набору ґрунтується на методі ІФА, пероксидазу хрому використовують як ферментний кон'югат. Протягом першої інкубації антитіла класу IgG типу анти-*CagA*, за їх наявності, зв'язуються з антигеном анти-*CagA*. В наступній інкубації друге антитіло (анти-людський IgG, з'єднаний з пероксидазою хрому) зв'язується з комплексом *CagA*-антиген-антитіло. Додають прозорий розчин хромогену в субстратному буфері, в якому утворюється кольорова речовина шляхом реакції з ферментом пероксидази. Інтенсивність кольору, яку вимірюють на спектрофотетрі при довжині хвилі 450 нм та 405 нм, буде прямо пропорційною концентрації антитіл класу IgG типу до анти-*CagA* в стандартах та зразках. Референтними значеннями були показники IgG менше ніж 10 РЕ/мл, які вважали нереактивними до антитіл анти-*CagA*, від 10 до 15 РЕ/мл — слабо реактивними та понад 15 РЕ/мл — реактивними.

Ефективність терапії оцінювали на підставі динаміки клінічної картини хронічної гастродуоденальної патології больового, диспепсичного, астеновегетативного синдромів та ступеня ерадикації *H. pylori*.

Результати та обговорення

Клінічна картина обстежених дітей з хронічною гастродуоденальною патологією, асоційованою з *H. pylori*, включала наявність больового, диспепсичного та астеновегетативного синдромів різного ступеня вираженості.

Аналіз частоти больового синдрому в обстежених пацієнтів до лікування засвідчив, що за цим показником групи мало відрізнялися (табл. 1).

У більшості дітей третьої групи переважав сильний та ниючий біль — у 19 (63,33 %) та 16 (53,33 %) відповідно, у дітей другої групи — у 17 (56,67 %) та 13 (43,33 %). Більшість дітей, інфікованих *CagA(-)* штамами *H. pylori* мали больовий синдром помірної інтенсивності — 19 (63,33 %), а виражений сильний біль турбував 5 (16,67 %) дітей. Діти другої та третьої групи частіше мали больовий синдром різучого характеру — 11 пацієнтів (36,67 %) порівняно з першою групою (3 (10,00 %)).

Оцінка больового синдрому залежно від прийому їжі засвідчила, що в більшості дітей другої та третьої групи біль у животі виникав натще — у 16 (53,33 %) та 15 (50,00 %) відповідно. У дітей першої групи — після прийому їжі у 14 пацієнтів (46,67 %), а натще — у 9 (30,00 %). Після фізичного навантаження — у 4 (13,33 %) пацієнтів третьої групи та в 1 (3,33 %) — першої.

При оцінці больового синдрому після лікування встановлено, що загальний стан дітей першої групи, інфікованих *CagA(-)* штамами *H. pylori*, значно поліпшився, скарги на біль були відсутні у всіх обстежених дітей, тоді як у другій групі у 3 (10,00 %) пацієнтів зберігалися больові відчуття. До лікування діти цієї групи мали виражений інтенсивний больовий синдром. Після проведеної антигелікобактерної терапії у 2 (6,67 %) дітей другої групи біль мав слабку інтенсивність та у 1 (3,33 %) — больовий синдром був помірної інтенсивності. У цих 3 пацієнтів больовий синдром мав ниючий характер та виникав після їди.

При аналізі динаміки больового синдрому у дітей третьої групи, інфікованих *CagA(+)* штамами *H. pylori*, виявлено, що на 7-й день лікування у 5 (16,67 %) хворих зберігалися незначні ниючого характеру больові відчуття в животі, у

Таблиця 1. Динаміка частоти больового синдрому у дітей з *CagA(-)* та *CagA(+)* штамами *H. pylori*

Група	До лікування	Після лікування	
		7-й день	10-й день
Перша (n = 30)	28 (93,33 %)	0	—
Друга (n = 30)	29 (96,67 %)	3 (10,00 %)	—
Третя (n = 30)	29 (96,67 %)	5 (16,67 %)	0

2 (6,67 %) пацієнтів відчуття болю виникало після їди, ще у 2 (6,67 %) больовий синдром не був пов'язаний з прийомом їжі, 1 (3,33 %) пацієнта біль турбував після фізичного навантаження.

Наступний контроль динаміки больового синдрому проводили в останній день 10-денної антигелікобактерної терапії. Відзначено відсутність скарг на біль у животі у всіх дітей третьої групи.

При первинному огляді діти мали скарги диспепсичного характеру, частота виявів яких залежала від наявності цитотоксичних штамів *H. pylori* (табл. 2).

Серед дітей першої групи, інфікованих *CagA(-)* штамми *H. pylori*, при первинному огляді скарги диспепсичного характеру мали місце у 16 (53,33 %), тоді як у другій та третій групах — відповідно у 22 (73,33 %).

Аналіз диспепсичного синдрому до проведення антигелікобактерної терапії показав, що найчастішими виявами цього синдрому були нудота та печія в епігастральній ділянці. Скарги на нудоту турбували переважно дітей з третьої групи (18 пацієнтів (60,00 %)), ніж дітей з другої та першої груп (16 (53,33 %) та 10 (33,33 %) хворих відповідно). Печія в епігастральній ділянці також більше турбувала дітей з третьої групи (12 пацієнтів (40,00 %)), у другій групі її діагностовано у 10 (33,33 %) дітей, а в першій — лише у 2 (6,67 %) пацієнтів. Скарги на блювання турбували переважно дітей другої групи (5 (16,67 %)), в третій групі — 4 (13,33 %) пацієнтів, а в першій — 2 (6,67 %). 5 (16,67 %) дітей з третьої групи, 4 (13,33 %) — з другої та 1 (3,33 %) — з першої мали скарги на відрижку кислим. Нестійкий характер випорожнень турбував 4 (13,33 %) дітей з третьої групи, 3 (10,00 %) — з другої та 3 (10,00 %) — з першої групи. Зафіксовано поодинокі випадки таких скарг, як відрижка повітрям, неприємний присмак у роті та швидке перенасичення після їди.

При оцінці виявів диспепсичного синдрому після проведеного лікування спостерігали позитивну динаміку. Проте у 2 (6,67 %) пацієнтів першої групи зберігалось відчуття нудоти та печії в епігастральній ділянці. У другій групі диспепсичні вияви мали місце у 5 (16,67 %) хворих, з них у 3 (10,00 %) зберігалися скарги на нудоту та у 2 (6,67 %) — на печію в епігастральній ділянці. На 7-й день лікування у третій групі у 7 пацієнтів (23,33 %) зберігалися скарги диспепсичного характеру, з них 3 (10,00 %) хворих мали скарги на нудоту, ще в 3 (10,00 %) зберігалася печія в епігастральній ділянці та 1 (3,33 %) пацієнт мав відрижку кислим. На 10-й день фармакотерапії у одного хворого третьої групи зберігалися скарги на нудоту. Такі диспепсичні вияви як блювота, відрижка повітрям, неприємний присмак у роті та швидке перенасичення після їди були відсутні у всіх дітей цієї групи.

Окрім больового та диспепсичного синдрому, діти з ХГДП, асоційованою з *H. pylori*, мали скарги астеновегетативного характеру, які залежали від наявності цитотоксичних штамів *H. pylori*. У третій та другій групах дітей, інфікованих *CagA(+)* штамми *H. pylori*, астеновегетативні скарги мали 19 (63,33 %) та 18 (60,00 %) пацієнтів відповідно, тоді як у першій групі — 14 (46,67 %) (табл. 3).

Основними симптомами астеновегетативного синдрому були загальна слабкість та частий головний біль. У дітей першої групи переважали скарги на загальну слабкість — у 10 (33,33 %) хворих, частий головний біль турбував 3 (10,00 %) та у 1 пацієнта спостерігали дратливість. У другій групі половина (50,00 %) дітей мали скарги на загальну слабкість, на частий головний біль скаржилися 3 (10,00 %) дітей. У третій групі по 9 (30,00 %) хворих мали скарги на частий головний біль та загальну слабкість.

На 7-й день лікування у 5 (16,67 %) дітей з першої групи, у 6 (20,00 %) — з другої та у

Таблиця 2. Динаміка частоти диспепсичного синдрому у дітей з *CagA(-)* та *CagA(+)* штамми *H. pylori*

Група	До лікування	Після лікування	
		7-й день	10-й день
Перша (n = 30)	16 (53,33 %)	2 (6,67 %)	—
Друга (n = 30)	22 (73,33 %)	5 (16,67 %)	—
Третя (n = 30)	22 (73,33 %)	7 (23,33 %)	1 (3,33 %)

Таблиця 3. Динаміка частоти астеновегетативного синдрому у дітей з *CagA(-)* та *CagA(+)* штамми *H. pylori*

Група	До лікування	Після лікування	
		7-й день	10-й день
Перша (n = 30)	14 (46,67 %)	5 (16,67 %)	—
Друга (n = 30)	18 (60,00 %)	7 (23,33 %)	—
Третя (n = 30)	19 (63,33 %)	7 (23,33 %)	2 (6,67 %)

4 (13,33 %) — з третьої зберігалися скарги на загальну слабкість. 1 (3,33 %) пацієнт з другої групи та 3 (10,00 %) — з третьої мали скарги на періодичний головний біль. На 10-й день антигелікобактерної терапії стан хворих значно поліпшився, але в 2 (6,67 %) пацієнтів зберігалися незначна загальна слабкість та періодичний головний біль.

У 27 дітей (90,00 %) першої групи, інфікованих *CagA(-)* штамми, ерадикація виявилася успішною. Ступінь ерадикації в другій групі дітей, інфікованих *CagA(+)* штамми *H. pylori*, після 7-денної антигелікобактерної терапії був нижчим, вона виявилася ефективною у 25 (83,33 %) пацієнтів. У третій групі дітей з *CagA(+)* штамми після 10-денної антигелікобактерної терапії частота ерадикації була на 10 % більшою, ніж у дітей другої групи, і становила 93,33 %.

Висновки

У дітей з хронічною гастродуоденальною патологією, інфікованих *CagA(+)* штамми *H. pylori*, відзначено високу частоту больового, диспепсичного та астеновегетативного синдромів (96,67; 73,33 та 63,33 % відповідно) порівняно з пацієнтами без цитотоксичних штамів.

Виявлено, що у дітей з *CagA(+)* штамми *H. pylori* при 10-денній ерадикаційній терапії спостерігалася позитивніша динаміка клінічних синдромів. Рівень ерадикації *H. pylori* у дітей з цитотоксичними штамми при 10-денній терапії становив 93,33 %, що на 10 % перевищувало аналогічний показник дітей з 7-денним курсом лікування.

Перспективи подальших досліджень полягають у пошуках засобів оптимізації фармакотерапії.

Список літератури

1. Захарова Н.В. Комбинированная схема эрадикации *Helicobacter pylori* / Н.В. Захарова // РЖГТК.— 2006.— № 3.— С. 45—51.
2. Захарова Н.В. Почему и какие антибиотики должны использоваться в схемах эрадикации *Helicobacter pylori* первой линии / Н.В. Захарова // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол.— 2005.— № 5.— С. 29—33.
3. Пиманов С.И. Что происходит после эрадикации *Helicobacter pylori*: ожидаемые, доказанные и спорные эффекты / С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко, Ю.И. Королева // РЖГТК.— 2007.— № 1.— С. 48—55.
4. Просоленко К.О. Застосування азитроміцину в схемі антагелікобактерної терапії при хронічному гастриті, асоційованому з *Helicobacter pylori* / К.О. Просоленко, Е.Ю. Фролова-Романюк, А.М. Черняк // Сучасна гастроентерол.— 2008.— № 1 (39).— С. 93—97.
5. Степанов Ю.М. «Орністат» і «Лактовіт форте»: складові частини комплексного лікування хвороб, асоційованих з *Helicobacter pylori* / Ю.М. Степанов, А.В. Лафтуліна, О.М. Власова // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 2 (28).— С. 55—61.
6. Чернявский В.В. Практический подход к выбору схемы лечения *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний / В.В. Чернявский // Сучасна гастроентерол.— 2007.— № 5 (37).— С. 85—88.
7. Шептулин А.А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3» / А.А. Шептулин, В.А. Киприанис // РЖГТК.— 2006.— № 2.— С. 88—91.
8. Graham D.Y. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections / D.Y. Graham, A. Shiotani // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.— 2008.— N 5 (6).— P. 321—331.
9. Mirbagheri S.A. Triple, standard quadruple and ampicillin-sulbactam-based quadruple therapies for *H. pylori* eradication: a comparative three-armed randomized clinical trial / M. Hasibi, M. Abouzari, A. Rashidi // World J. Gastroenterol.— 2006.— N 12 (30).— P. 488—491.

В.М. Дудник, Г.Н. Руденко

Оценка эффективности фармакотерапии у детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *CagA*-позитивными штаммами *Helicobacter pylori*

Приведены результаты использования тройной антигелікобактерної терапії (омепразол, амоксицилін, «Нифурател») для лечения хронической гастродуоденальной патологии у детей в зависимости от длительности применения. Эффективность фармакотерапии оценивали по уровню эрадикации *Helicobacter pylori* и динамике болевых, диспепсического и астеновегетативного синдромов. Выведено, что у детей, инфицированных *CagA(+)* штаммами *H. pylori*, при 10-дневной антигелікобактерної терапії степень эрадикации составила 93,33 %, что на 10 % выше, чем у детей с продолжительностью лечения 7 дней.

V.M. Dudnik, G.M. Rudenko

The assessment of the pharmacotherapy efficacy in children with gastroduodenal pathology, associated with CagA-positive *Helicobacter pylori* strains

The article presents results of triple anti-helicobacter therapy (omeprazole, amoxicilini, nifuratel) in the treatment of chronic gastroduodenal pathology in children depending on the duration of its administration. The efficacy of pharmacotherapy was assessed by the *H. pylori* eradication level and dynamics of pain, dyspeptic and astheno-vegetative syndromes. It has been revealed that in children infected with CagA(+) *H. pylori* strains, 10-days anti-helicobacter therapy resulted in the eradication with 93.33 % efficacy. This was 10 % higher than in children with the seven-days duration of treatment.

Контактна інформація

Дудник Вероніка Михайлівна, д. мед. н., зав. кафедри
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
Тел. (432) 56-08-19

Стаття надійшла до редакції 31 травня 2011 р.