



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 CagA-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 спектрофотометрі 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 неактивними 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(-) штамами *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(+) штамами *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(+) штамами *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(+) штамами *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. «Орнісат» 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 лікування хронічної гастродуоденальної патології у дітей в залежності від тривалості застосування. Ефективність фармакотерапії оцінювали по рівню ерадикації *Helicobacter pylori* і динаміці больового, диспепсичного і астеновегетативного синдромів. Виявлено, що у дітей, інфікованих *CagA(+)* штамми *H. pylori*, при 10-денній антигелікобактерній терапії ступінь ерадикації склала 93,33 %, що на 10 % вище, ніж у дітей з продовжителістю лікування 7 днів.

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.

Г. Дудник
Г. Руденко
В. Сестеріна
Г. Сестеріна