

УДК 616.33-002-036.12-053.2:576.8.06-08:615.37

О.М. Шевцова, В.Д. Лукашук, Алі Самех Алі, Н.О. Палагнюк

Оптимізація послідовної антигелікобактерної терапії на основі препарату вісмуту з включенням ад'ювантної складової у дітей з хронічним гастритом

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.4(84):101-106; doi 10.15574/SP.2017.84.101

Мета: оцінити ефективність послідовної антигелікобактерної терапії (ПАГБТ) на основі препарату вісмуту субцитрату у дітей із хронічним гастритом (ХГ), асоційованим з *H. pylori* CagA.

Пацієнти і методи. Обстежено 83 хворих (I група) з ХГ віком 6–17 років, які отримували модифіковану схему ПАГБТ на основі препарату вісмуту. Діти групи порівняння (II група, n=64) отримували 7-денну потрійну терапію на основі препарату вісмуту (n=31) і стандартну 7-денну потрійну терапію на основі лансопрозолу (n=33). Для діагностики ХГ використовували загальноприйнятий алгоритм, включаючи тести для детекції *H. pylori*-інфікування, у тому числі визначення антитіл до CagA IgG для оцінки *H. pylori* CagA-статусу. У сироватці крові всіх дітей I групи визначали 25-гідроксихолекальциферол: у 25 дітей виявлено нормальне забезпечення вітаміном D, у 58 — знижене забезпечення або дефіцит вітаміну D.

Проведено порівняльну оцінку ефективності схем АГБТ на основі препарату вісмуту — послідовної 10-денної (n = 83) і трикомпонентної 7-денної (n = 31) зі стандартною 7-денною трикомпонентною терапією у дітей з хронічним гастритом. Схема послідовної АГБТ: в перші 5 днів — подвійний комплекс (препарат вісмуту субцитрату + амоксицилін), а в наступні 5 днів — потрійний комплекс (препарат вісмуту субцитрату + амоксицилін + кларитроміцин). Потрійна 7-денна схема АГБТ на основі препарату вісмуту: препарат вісмуту субцитрату + амоксицилін + кларитроміцин. Через 6–8 тижнів після завершення АГБТ оцінювали ефективність ерадикації *H. pylori* з використанням тесту визначення антигену *H. pylori* у випорожненнях.

Результати. Показник успішної ерадикації *H. pylori* послідовної 10-денної і 7-денної потрійної терапії на основі препарату вісмуту склав 68,7% і 83,9% відповідно, а 7-денної стандартної потрійної терапії — 75,8%. Серед дітей з неуспішною ерадикацією *H. pylori* переважали хворі з початково високим ступенем обсіменіння *H. pylori* слизової оболонки шлунка, недостатнім забезпеченням чи дефіцитом вітаміну D, тривалістю інфікування *H. pylori* 3–5 та більше років.

У I групі показник успішної ерадикації склав 84% при нормальному забезпеченні вітаміном D і 62,1% при зниженому забезпеченні або дефіциті вітаміну D. Цей показник у дітей з дефіцитом вітаміну D склав: в групі, що отримувала препарат вітаміну D (n=30) як ад'ювантну складову до ПАГБТ — 70%, у дітей без корекції вітаміном D (n=28) — 53,5%.

Висновки. Застосування 10-денної послідовної і трикомпонентної 7-денної АГБТ на основі препарату вісмуту забезпечує високий показник ерадикації *H. pylori* у дітей з ХГ. Антигелікобактерну терапію ХГ слід проводити диференційовано — з урахуванням *H. pylori* CagA-статусу дитини та забезпечення її вітаміном D. Дітям зі зниженим забезпеченням або дефіцитом вітаміну D доцільно включати в якості ад'ювантної складової препарат вітаміну D до 10-денної ПАГБТ на основі препарату вісмуту, що підвищує ефективність ерадикації *H. pylori*.

Визначення Нр CagA-статусу дитини та недостатнє забезпечення/дефіцит вітаміну D доцільно використовувати як додаткові критерії відбору хворих для проведення АГБТ.

Ключові слова: хронічний гастрит, *Helicobacter pylori*, послідовна антигелікобактерна терапія, вісмуту субцитрат, дефіцит вітамін D, діти.

Optimizing of Sequential *H. pylori* Eradication Bismuth-Based Combined with an Adjuvant Therapy in Children with Chronic Gastritis

Shevtsova O.M., Lukashuk V.D., Ali Sameh Ali, Palahniuk N.O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Objective. To evaluate the efficacy of bismuth-based sequential anti-*H. pylori* therapy in children with *H. pylori* CagA-associated chronic gastritis.

Materials and methods. We examined eighty-three patients with chronic gastritis (the main group) aged from six to 17 years who received modified bismuth-based sequential anti-*H. pylori* therapy. The comparison group (n=64) was administered the 7-day bismuth-based triple therapy (n=31) and standard 7-day lansoprazole-based triple therapy (n=33). For the diagnosis of chronic gastritis, routine diagnostic procedures were performed, including tests for the detection of IgG anti-CagA antibodies in serum to define *H. pylori* CagA status. The serum 25-hydroxycholecalciferol (vitamin D) value was measured in all patients of the main group before the treatment: 25 children had normal vitamin D levels, and 58 ones had low vitamin D levels or its deficiency.

The efficacy of the bismuth-based anti-*H. pylori* regimens, namely the 10-day sequential (n=83) and 7-day triple (n=31), was compared with the standard 7-day triple therapy in children with chronic gastritis. The 10-day eradication regimen comprised bismuth subcitrate + amoxicillin for the first 5 days, and bismuth subcitrate + amoxicillin + clarithromycin for the next 5 days. The 7-day triple eradication regimen included bismuth subcitrate + amoxicillin + clarithromycin. In six to eight weeks after the completion of therapy, the efficacy of *H. pylori* eradication was assessed using the stool antigen test.

Results. The eradication rates using the bismuth-based 10-day sequential and 7-day triple therapies were 68.7% and 83.9% respectively, and the rate of standard 7-day triple therapy made up 75.8%. Most of the patients who did not respond to the treatment were children with the vitamin D deficiency, the initially high degree of gastric mucosa colonization, and the 3-5 year duration of *H. pylori* infection contamination. In the main group, the rate of successful eradication in children with normal vitamin D levels was 84%, and 62.1% in children with low vitamin D levels or vitamin D deficiency. In the group of vitamin D deficiency (n=30) with administered vitamin D as an adjuvant to bismuth-based sequential anti-*H. pylori* therapy, the eradication rate was 70%, in group without administered an adjuvant (n=28) the eradication rate made up 53.5%.

Conclusions. Both bismuth-based 10-day sequential and 7-day triple anti-*H. pylori* therapies in children with *H. pylori* CagA-associated chronic gastritis provided a high rate of *H. pylori* eradication. Anti-*H. pylori* therapy should be carried out taking into account the patient's *H. pylori* CagA status and vitamin D level. In children with vitamin D deficiency, vitamin D as an adjuvant should be used along with the 10-day bismuth-based sequential anti-*H. pylori* therapy. The above-mentioned combination can increase the rate of successful *H. pylori* eradication. It is recommended to use the patient's CagA-status and vitamin D level as the additional criteria for the anti-*H. pylori* therapy selection.

Key words: chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, sequential anti-*H. pylori* therapy, bismuth subcitrate, vitamin D deficiency, children.

Оптимизация последовательной антихеликобактерной терапии на основе препарата висмута с включением адьювантной составляющей у детей с хроническим гастритом

Е.Н. Шевцова, В.Д. Лукашук, Али Самех Али, Н.А. Палагнюк

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Цель: оценить эффективность последовательной антихеликобактерной терапии (ПАХБТ) на основе препарата висмута субцитрата у детей с хроническим гастритом (ХГ), ассоциированным с *H. pylori* CagA.

Материалы и методы. Обследовано 83 больных (I группа) с ХГ в возрасте 6–17 лет, которые получали модифицированную схему ПАХБТ на основе препарата висмута. Дети группы сравнения (II группа, n=64) получали 7-дневную тройную терапию на основе препарата висмута (n=31) и стандартную 7-дневную тройную терапию на основе лансопризола (n=33). Для диагностики ХГ использовали общепринятый алгоритм, включая тесты для детекции *H. pylori*-инфицирования, в том числе определение антител к CagA IgG для оценки *H. pylori* CagA-статуса. У всех детей I группы в сыворотке крови определяли 25-гидроксиколекальциферол: у 25 детей выявлено нормальное обеспечение витамином D, у 58 — сниженное обеспечение или дефицит витамина D.

Проведена сравнительная оценка эффективности схем антихеликобактерной терапии (АХБТ) на основе препарата висмута — последовательной 10-дневной (n=83) и трёхкомпонентной 7-дневной (n=31) со стандартной 7-дневной трёхкомпонентной терапией у детей с хроническим гастритом. Схема последовательной АХБТ: в первые 5 дней — двойной комплекс (препарат висмута субцитрата + амоксициллин), а в последующие 5 дней — тройной комплекс (препарат висмута субцитрата + амоксициллин + кларитромицин). Тройная 7-дневная схема АХБТ на основе препарата висмута: препарат висмута субцитрата + амоксициллин + кларитромицин. Через 6–8 недель после завершения АХБТ оценивали эффективность эрадикации *H. pylori* с использованием теста определения антигена *H. pylori* в кале.

Результаты. Показатель успешной эрадикации *H. pylori* последовательной 10-дневной и 7-дневной тройной терапией на основе препарата висмута составил 68,7% и 83,9% соответственно, а 7-дневной стандартной тройной терапией — 75,8%. Среди детей с неуспешной эрадикацией *H. pylori* преобладали больные с исходно высокой степенью обсеменения *H. pylori* слизистой оболочки желудка, недостаточным обеспечением витамином D или его дефицитом, длительностью инфицирования *H. pylori* 3–5 лет и более.

В I группе показатель успешной эрадикации составил 84% при нормальном обеспечении витамином D и 62,1% при сниженном обеспечении или дефиците витамина D. Этот показатель у детей с дефицитом витамина D составил: у получавших препарат витамина D (n=30) как адьювантную составную к ПАХБТ — 70%, у детей без коррекции витамином D (n=28) — 53,5%.

Выводы. Применение 10-дневной последовательной и трёхкомпонентной 7-дневной АХБТ на основе препарата висмута обеспечивают высокий показатель эрадикации *H. pylori* у детей с ХГ. Антихеликобактерную терапию ХГ следует проводить дифференцированно — с учетом *H. pylori* CagA-статуса ребенка и обеспечения его витамином D. Детям со сниженным обеспечением или дефицитом витамина D целесообразно включать в качестве адьювантной составляющей препарат витамина D к 10-дневной последовательной АХБТ на основе препарата висмута, что повышает эффективность эрадикации *H. pylori*.

Определение *H. pylori* CagA-статуса ребенка и недостаточное обеспечение/дефицит витамина D целесообразно использовать как дополнительные критерии отбора больных для проведения АХБТ.

Ключевые слова: хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, последовательная антихеликобактерная терапия, висмута субцитрат, дефицит витамина D, дети.

Вступ

За останні десятиріччя накопичено значний досвід діагностики та лікування гастродуоденальної патології, асоційованої з інфекцією *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), впроваджуються в педіатричну практику рекомендації п'яти Маастрихтських консенсусів (1996, 2000, 2005, 2010, 2015 рр.) [3,6]. У матеріалах останнього, Кіотського, консенсусу (2015 р.) дано відповіді на чотири основні питання: 1) класифікація хронічного гастриту та дуоденіту; 2) клінічна диференціація диспепсії, зумовленої інфекцією *H. pylori*, від функціональної диспепсії; 3) діагностична оцінка гастриту; 4) коли, кому і як проводити лікування гастриту, асоційованого з *H. pylori* [17].

У дітей хронічний гастрит (ХГ) є поширеною патологією і становить 50–75% у структурі гастроентерологічних захворювань (2001 р.), з переважанням ХГ, асоційованого з *H. pylori* [7].

Антихеликобактерна терапія (АГБТ) використовується у міжнародних рекомендаціях лікування хронічної гастродуоденальної патології, асоційованої з *H. pylori*, як у дітей [8], так і у

дорослих [2,3]. Зниження показника ефективної ерадикації стандартної трикомпонентної терапії призвело до розвитку альтернативних методів лікування: у клінічних настановах ESPGHAN і NASPGHAN рекомендується використовувати трикомпонентну терапію на основі препарату висмута, а також застосовувати послідовну АГБТ (ПАГБТ): у перші 5 днів двокомпонентна складова (ІІІІ+амоксицилін), у наступні 5 днів трикомпонентна складова (ІІІІ+амоксицилін+кларитромицин); тривалість курсу терапії — 10 днів. Вважається, що амоксицилін зменшує бактеріальне навантаження і запобігає розвитку резистентності до кларитромицину [26]. Ефективність послідовної терапії у дітей, інфікованих *H. pylori*, досягає 97,3% [8]. У проведених останніми роками дослідженнях була показана більша висока ефективність використання нової 10-денної схеми послідовної терапії у дорослих з показником майже 95% успішної ерадикації *H. pylori*. R. Francavilla і співавт. (2005) [15] провели у 38 дітей порівняльне вивчення 10-денної послідовної схеми зі стандартною трикомпо-

нентною схемою. ПАГБТ включала: у перші 5 днів — омепразол 1 мг/кг/день + амоксицилін 50 мг/кг/день, в наступні 5 днів — омепразол 1 мг/кг/день + кларитроміцин 15 мг/кг/день + тинідазол 20 мг/кг/день.

За останнє десятиріччя ПАГБТ є основною інновацією у лікуванні ХГ та дуоденальної виразки, асоційованих з *H. pylori*. Використовували різні схеми ПАГБТ [21,29]. Розробники методики ПАГБТ включали амоксицилін як стартовий антибіотик, що забезпечує ерадикацію *H. pylori* у більшості хворих, зменшує кількість бактерій у шлунку і не збільшує резистентність *H. pylori*. Хоча схеми АГБТ на основі амоксициліну можуть запобігти вторинній резистентності до кларитроміцину [25], зазначене ще не доведено для препарату вісмуту. Також використовують схеми ПАГБТ на основі препарату вісмуту субцитрату: перші 5 днів — подвійна терапія (препарат вісмуту субцитрату + амоксицилін), а в наступні 5 днів — потрійна терапія (препарат вісмуту субцитрату + амоксицилін + кларитроміцин) [11].

Солі вісмуту підвищують як синтез простагландинів, так і секрецію бікарбонатів у слизовій оболонці шлунка (СОШ). Субцитрат вісмуту покращує кровопостачання шлунка і дванадцятипалої кишки, гальмує продукцію прозапальних цитокінів та активує механізми гастропротекції. Крім того, вісмут синергічно з антибіотиками діє на *H. pylori*, зменшуючи адгезію *H. pylori* з епітеліальними клітинами СОШ [9]. Завдяки зазначеним ефектам вісмут є одним із компонентів у схемах трикомпонентної [13,14] і ПАГБТ.

На основі результатів педіатричного Європейського реєстру терапії *H. pylori* (PERTH) рекомендовано в якості першої лінії терапії використовувати трикомпонентні та послідовні схеми на основі препарату вісмуту як більш ефективні порівняно зі схемами на основі ІПП [29]. Експерти NASPGHAN при проведенні ерадикації *H. pylori* у дітей в якості схеми першої лінії рекомендують препарати вісмуту (депол 8 мг/кг/доба) + амоксицилін (50 мг/кг/доба) + кларитроміцин (20 мг/кг/доба) [8].

Мета дослідження — оцінка ефективності ПАГБТ на основі препарату вісмуту субцитрату у дітей з хронічним гастритом, асоційованим з *H. pylori* CagA.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 83 дитини з ХГ, асоційованим з *H. pylori*, віком 6–17 років (І група); середній

вік — 11 років 10 місяців. Серед обстежених дітей переважали діти 12–16 років, дівчаток було 51,8%. Тривалість хвороби була різною: до 1 року — 21 (25,3%), 1–3 роки — 27 (32,5%), понад 3 роки — 35 (42,2%). Групу порівняння (ІІ групу) склали 64 дитини, які отримували 7-денну потрійну терапію на основі препарату вісмуту (n=31) і стандартну 7-денну потрійну терапію на основі лансопразолу (n=33). У дослідження включено дітей з *H. pylori* CagA-статусом. У ІІІ групу (контрольну) увійшли 30 здорових дітей аналогічного віку.

Ендоскопічно виявляли у всіх обстежених дітей нодулярний гастрит та/або еритему. Дуоденогастральний рефлюкс виявлено у 12 (14,5%) дітей. Діагностику морфологічних форм ХГ проводили на підставі критеріїв «Сіднейської класифікації» (1990) та її модифікації (Х'юстон, 1996). Оцінку морфологічних змін біоптатів СОШ проводили відповідно до візуально-аналогової шкали Л.І. Аруїна [2]. У всіх обстежених дітей при гістологічному дослідженні виявлено мононуклеарну інфільтрацію власної пластинки слизової оболонки, майже у всіх встановлено активний хронічний антральний гастрит (нейтрофільна інфільтрація), поверхневий гастрит — у 54 дітей (65,1%), дифузний гастрит з ураженням залоз без атрофії з фолікулярною гіперплазією — у 29 (34,9%).

Оцінку обсіменіння *H. pylori* СОШ проводили за трьома ступенями: І — до 20 мікробних тіл *H. pylori* в полі зору, ІІ — 21–50, ІІІ ступінь — понад 50 мікробних тіл *H. pylori* в полі зору. При гістологічному дослідженні біоптатів СОШ І ступінь обсіменіння *H. pylori* виявлено у 37 (44,6%), ІІ ступінь — у 29 (34,9%), ІІІ — у 17 (20,5%) дітей.

Фактори агресії оцінювали за показниками кислотоутворюючої функції шлунка (КУФ) та інфікування *H. pylori*. Кислотоутворююча функція у 61 (73,5%) дитини була підвищена, у 33 (39,8%) — збережена, у 6 (7,2%) — знижена. Частота гіперацидного стану не залежала від віку: 6–11 років — 70,3%, 12–17 років — 76,1%.

Для виявлення *H. pylori*-інфікування використовували гістологічний та бактеріоскопічний методи, визначали сумарні антитіла до антигену CagA *H. pylori* за тест-системою «ХелікоБест-антитіла» (Росія) та антигени *H. pylori* у випорожненнях (HpSA, stool-test) за тест-системою FemtoLab *H. pylori* (Німеччина).

У всіх дітей І групи визначали 25-гідроксиколекальциферол (вітамін D) електрохемілю-

мінісцентним методом: у 25 дітей виявлено нормальне забезпечення вітаміном D, у 58 — знижене забезпечення або дефіцит вітаміну D.

Обстежені діти I та II групи вперше отримували АГБТ. Усі діти I групи отримували ПАГБТ — спочатку 5-денний подвійний комплекс (препарат вісмуту + амоксицилін), а в наступні 5 днів — потрійний комплекс (препарат вісмуту + амоксицилін + кларитроміцин); тривалість курсу лікування — 10 днів. II групу розподілено на 2 лікувальні підгрупи: у II-1(л) увійшла 31 дитина, яка отримувала потрійну АГБТ на основі препарату вісмуту (препарат вісмуту + амоксицилін + кларитроміцин) тривалістю 7 днів; в II-2(л) увійшло 33 дитини, які отримували стандартну потрійну АГБТ на основі лансопрозолу.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Дизайн дослідження. З урахуванням забезпечення вітаміном D дітей I групи розподілено на три лікувальні підгрупи, які отримували ПАГБТ: з нормальним забезпеченням вітаміном D (I-1(л), n=25) — без включення препарату вітаміну D; зі зниженим забезпеченням або з дефіцитом вітаміну D (I-2(л), n=30) — ПАГБТ + препарат вітаміну D; (I-3(л), n=28) — ПАГБТ без препарату вітаміну D.

Для оцінки ефективності ерадикаційної терапії вивчали вплив ерадикації на ліквідацію клінічних проявів, а також досліджували фактори, що могли перешкодити успішній ерадикації. Для оцінки ефективності зазначених схем ерадикаційної терапії визначали антигени *H. pylori* у випорожненнях HpSA (повторне дослідження через 4–6 тижнів після лікування та через 6, 12 місяців).

Статистична обробка проводилась з використанням параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу; розраховували критерії Стьюдента та Фішера, а також проводили кореляційний аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати лікування ХГ, асоційованого з *H. pylori*, в I групі наведені в таблиці. У I групі (основній) показник успішної ерадикації *H. pylori* склав 68,7% (у 57 із 83 хворих), у 26 дітей не досягнуто ерадикації *H. pylori*. При

Таблиця

Ефективність послідовної антигелікобактерної терапії при хронічному гастриті, асоційованому з *H. pylori* Сага

Лікувальна група	Лікування	Успішна ерадикація	
		абс.	%
I група (n=83)	ПАГБТ	57	68,7
I-1(л) (n=25)	ПАГБТ	21	84
I-2(л) (n=30)	ПАГБТ + препарат вітаміну D	21	70
I-3(л) (n=28)	ПАГБТ	15	53,5
II група (n=64)	7-денна потрійна АГБТ	51	79,6
II-1(л) (n=31)	7-денна на основі вісмуту	26	83,9
II-2(л) (n=33)	Стандартна 7-денна на основі лансопрозолу	25	75,8

аналізі ефективності ПАГБТ залежно від забезпечення вітаміном D встановлено, що у разі зниженого забезпечення або дефіциту вітаміну D показник успішної ерадикації *H. pylori* в I-2(л) та I-3(л) групах становив 70% та 53,5% відповідно; у дітей з нормальним забезпеченням вітаміном D в групі I-1(л) — 84%. Тобто найвищий показник успішної ерадикації *H. pylori* спостерігається на ПАГБТ як у дітей з нормальним забезпеченням вітаміном D, так і у дітей зі зниженим забезпеченням або з дефіцитом вітаміну D у разі ад'ювантного ефекту препарату вітаміну D в схемі ПАГБТ. Результати дослідження збігаються з даними О.Є. Абагурова та співавт. (2012) [1] та Р. Olbermann та співавт. (2010) [4]. Побічних ефектів зазначеної схеми АГБТ не спостерігали, що також збігається з результатами досліджень [25].

Результати потрійної схеми АГБТ в II-1(л) та II-2(л) групі склали 83,9% та 75,8% відповідно (табл.1). Це збігається з результатами інших авторів [23].

У переважної більшості обстежених дітей біль зникав або суттєво зменшувався вже на 3–5 добу від початку лікування. Через 10 днів після лікування зникали скарги на болі в епігастрії та диспептичні прояви.

Крім того, встановлено кореляційний зв'язок між високим ступенем обсіменіння *H. pylori* СОШ та ефективністю ерадикації, як в I групі, так і в II групі: з високим ступенем обсіменіння було 24 та 15 хворих відповідно, успішною була ерадикація у 17 та 10 дітей відповідно.

Отже, у дітей, пролікованих з використанням ПАГБТ, ефективність ерадикації була вищою, навіть за умови високого ступеня обсіменіння СОШ *H. pylori*.

Таким чином, не дивлячись на невисокий загальний показник успішної ерадикації у дітей

I групи (68,7%), в I-2(л) групі, де до ПАГБТ введено ад'ювантну складову — препарат вітаміну D, показник успішної ерадикації склав 70% проти 53,5% в I-3(л) групі (без ад'ювантної терапії).

Тривалість інфікування *H. pylori* в I групі складала: інфікування до 1 року — у 12 дітей, інфікування 1–2 роки — у 23, 2–3 роки — у 27, інфікування понад 3–5 років — у 16, понад 5 років — 5 дітей. Показник інфікування *H. pylori* CagA у вікових групах 6–11 років і 12–17 років був однаковим — 54,2% та 45,8% відповідно. Показник неуспішної ерадикації *H. pylori* залежав від тривалості інфікування: найвищий (62,4%) — у дітей, інфікованих *H. pylori* 3–5 і більше років, 23,1% — у дітей, інфікованих 1–3 роки. Тобто успішним лікуванням *H. pylori* (88,9%) було у дітей з тривалістю інфікування до трьох років, що свідчить, що нетривале інфікування у дітей з *H. pylori* CagA«+» є предиктором успішної ерадикації. Крім того, серед хворих з неуспішною ерадикацією *H. pylori* переважали діти з початково високим ступенем обсіменіння *H. pylori* СОШ та з недостатнім забезпеченням вітаміном D або з його дефіцитом.

Застосування АГБТ на основі препарату вісмуту забезпечує високий показник (62,1%) ерадикації *H. pylori* у дітей з ХГ, асоційованим з *H. pylori* CagA«+», і низький показник (40%) у дітей з HpCagA«-». З урахуванням неефективності у частини дітей стандартної потрійної АГБТ та у разі передбачення неуспішної ерадикації *H. pylori* у конкретної дитини інші дослідники надають перевагу схемі ПАГБТ [25].

Усе вищенаведене дозволяє зрозуміти різнопланові результати дослідників [5,10,12,18,20,22,23], які оцінювали ефективність різних схем ерадикаційної терапії з урахуванням лише її тривалості, але без врахування ступеня обсіменіння *H. pylori* СОШ, а також забезпечення організму дитини вітаміном D.

Спостереження в катамнезі (через 6 та 12 місяців) за хворими I групи показало, що частота рецидивів хвороби була різною: у хворих з успішною ерадикацією (30) ранні рецидиви виникли у 2 (6,7%) дітей, через 12 місяців — у 4 (13,4%) дітей. Серед дітей з неефективною ерадикацією ранній рецидив виник у однієї дитини та ще у однієї дитини рецидив виник через 12 місяців.

У II групі у 46 хворих з успішною ерадикацією ранні рецидиви виникли у 4 (8,6%) дітей, через 12 місяців — у 7 (15,2%) дітей. Серед дітей з неефективною ерадикацією ранні рецидиви виникли у 5 (38,5%) дітей, і лише в однієї дитини через 12 місяців не спостерігали рецидиву.

У I групі через 6 та 12 місяців після ерадикаційної терапії повторно провели визначення антигенів *H. pylori* у випорожненнях у 27 та 18 дітей відповідно. Негативний результат через 6 місяців утримувався у 92,6%, через 12 місяців — у 88,9% дітей. У II групі повторно визначення антигенів *H. pylori* у випорожненнях провели у 38 дітей через 6 місяців та у 25 через 12 місяців; негативний результат через 6 місяців спостерігали у 86,8%, через 12 місяців — у 84% дітей. Це свідчить про стійкий ефект ерадикаційної терапії та низький відсоток повторного інфікування.

Отже, в I групі після успішної ерадикації *H. pylori* не було рецидивів у 81,3% хворих впродовж року.

Використана схема ПАГБТ на основі препарату вісмуту забезпечує високий показник успішної ерадикації: у дітей із нормальним забезпеченням вітаміном D — 84%, а у дітей з недостатнім забезпеченням або дефіцитом вітаміну D у разі включення ад'ювантної складової — 70%, що також знижує частоту ранніх рецидивів.

Отримані результати порівняльного вивчення ефективності ПАГБТ на основі препарату вісмуту з іншими схемами потрійної терапії збігаються з результатами інших дослідників, які довели, що схема ПАГБТ забезпечила успішну ерадикацію *H. pylori* з показником 93,5% [29] та 97,3% [24]. Крім того, відомо, що послідовна 10-денна терапія забезпечує таку саму ефективність, що і квадротерапія і 14-денна потрійна терапія [14], і більш ефективна у хворих з високим ризиком резистентності до кларитроміцину [7,14]. Про це свідчать і результати нашого дослідження.

Висновки

1. Застосування 10-денної ПАГБТ, що включає два 5-денні етапи — початкову подвійну терапію з подальшим продовженням потрійної терапії у наступні 5 днів, забезпечує високий показник ерадикації *H. pylori* у дітей з ХГ, асоційованим з *H. pylori* CagA«+».

2. Хворі на ХГ, асоційовані з *H. pylori* CagA«+», найбільш резистентні до АГБТ, особливо з високим ступенем обсіменіння *H. pylori* СОШ, тривалістю інфікування *H. pylori* 3–5 років та з недостатнім забезпеченням вітаміном D або з його дефіцитом.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛИТЕРАТУРА

- Динаміка змін стану місцевого мукозального захисту при хронічних *H. pylori*-асоційованих гастритах у дітей після проведення антигелікобактерної терапії з холекальциферолом / О.Є. Абатуров, І.С. Шпонька, Н.Ю. Завгородня, О.В. Пославська // Медичні перспективи. — 2012. — Т.17, №3. — С.101—109.
- Исаков В.А. Маастрихт-3 2005: Флорентийская мозаика противоречий и компромиссов / В.А. Исаков // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — №1. — С.78—83.
- Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *H. pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция 2010) / Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Кочетов С.А. // Вестник практического врача. — 2012. — Спецвып. 1. — С.6—30.
- A global overview of the genetic and functional diversity in the *H. pylori* cag pathogenicity island / P. Olbermann, C. Josenhans, Y. Moodley [et al.] // PLoS Genet. — 2010. — Vol.16, №8. — P.20—30.
- Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *H. pylori* / De Francesco V., Margiotta M., Zullo A. [et al.] // Ann Intern Med. — 2006. — Vol.144. — P.94—100.
- Current concepts in the management of *H. pylori* infection — The Maastricht III Consensus Report / Malfertheiner P., Megraud F., O'Moran C. [et al.] // Gut. — 2007. — Vol.56. — P.772—781.
- Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during *H. pylori* eradication therapy / Murakami K., Fujioka T., Okimoto T. [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2002. — Vol.19. — P.67—70.
- Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *H. pylori* infection in children / S. Koletzko, N.L. Jones, K.J. Goodman [et al.]; *H. pylori* Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2011. — Vol.53(2). — P.230—243.
- Ge R. The actions of bismuth in the treatment of *H. pylori* infections: an update / R. Ge, Z. Chen, Q. Zhou // Metallomics. — 2012. — Vol.4(3). — P.239—243.
- Global eradication rates for *H. pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy / L. Gatta, N. Vakil, D. Vaira, C. Scarpignato // BMJ. — 2013. — Vol.28. — P.1801—1809.
- Gofcfe S. Bismuth salts in the treatment of *H. pylori* infection in children / Gofcfe S. // Dig Dis Sei. — 2010. — Vol.55(2). — P.53—56.
- H. pylori* eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen / Scaccianoce G., Hassan C., Panarese A. [et al.] // Can. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol.20. — P.113—117.
- Horvath A. Letter: sequential therapy for *H. pylori* eradication in children. Updated meta-analysis of randomized controlled trials / A. Horvath, P. Dziechciarz, H. Szajewska // Aliment Pharmacol Ther. — 2013. — Vol.37(8). — P.835—836.
- Horvath A. Meta-analysis: sequential therapy for *H. pylori* eradication in children / A. Horvath, P. Dziechciarz, H. Szajewska // Aliment Pharmacol Ther. — 2012. — Vol.36(6). — P.534—541.
- Improved efficacy of 10-day sequential treatment for *H. pylori* eradication in children: a randomized trial / Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S.P. [et al.] // Gastroenterology. — 2005. — Vol.129. — P.1414—1419.
- In situ expression of cagA and risk of gastroduodenal disease in *H. pylori* infected children / James R. Rick, Matthew Goldman, Cristina Semino Mora [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2010. — Vol.50, №2. — P.167—172.
- Kyoto global consensus report on *H. pylori* gastritis / Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. [et al.]; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference // Gut. — 2015. — Vol.64(9). — P.1353—1367.
- Okuda M. *H. pylori* infection in childhood / M. Okuda, Y. Fukuda // Nihon Rinsho. — 2009. — Vol.67, №12. — P.223—229.
- Results from the pediatric European register for treatment of *H. pylori* (PERTH) / G. Oderda, P. Shcherbakov, P. Bontems [et al.] // European Pediatric Task Force on *H. pylori* // Helicobacter. — 2007. — Apr; 12(2). — P.150—156.
- Review article: bismuth-based therapy for *H. pylori* eradication in children / L. Pacifico, J.F. Osborn, C. Anania [et al.] // Aliment Pharmacol. Ther. — 2012. — Mar. 8. — P.1010—1026.
- Sequential therapy or triple therapy for *H. pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children / L. Gatta, N. Vakil, G. Leandro [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol.104(12). — P.3069—3079.
- Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *H. pylori* eradication: a randomized trial / Vaira D., Zullo F., Vakil N. [et al.] // Ann. Int. Med. — 2007. — Vol.146. — P.556—563.
- Sequential therapy versus tailored triple therapies for *H. pylori* infection in children / P. Bontems, N. Kalach, G. Oderda [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. Dec. — 2011. — Vol.53(6). — P.646—650.
- Sequential treatment for *H. pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure / V. De Francesco, A. Zullo, M. Margiotta [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. — 2004. — Vol.19(4). — P.407—414.
- Standard triple and sequential therapies for *H. pylori* eradication: an update / A. Zullo, C. Hassan, L. Ridola [et al.] // Eur. J. Intern. Med. — 2013. — Vol.24(1). — P.16—19.
- The sequential therapy regimen for *H. pylori* eradication: a pooled-data analysis / A. Zullo, V. De Francesco, C. Hassan [et al.] // Gut. — 2007. — Vol.56(10). — P.1355—1357.
- Tutar E. Endoscopic and histopathologic findings associated with *H. pylori* infection in very young children / E. Tutar // Dig. Dis. Sci. — 2009. — Vol.54(1). — P.111—117.
- Vitoriano I. Ulcerogenic *H. pylori* strains isolated from children: a contribution to get insight into the virulence of the bacteria / I. Vitoriano // PLoS One. — 2011. — Vol.6, №10. — P.262—265.
- Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review / V. De Francesco, F. Giorgio, C. Hassan [et al.] // J. Gastrointest. Liver Dis. — 2010. — Vol.19(4). — P.409—414.

Сведения об авторах:

Шевцова Е.Н. — ассистент каф. педиатрии №5 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Вольнская, 21; тел. (044) 243-13-00.

Лукашук Виктор Дмитриевич — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №5 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Вольнская, 21; тел. (044) 243-13-00.

Али Самех Али — аспирант каф. педиатрии №5 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Вольнская, 21; тел. (044) 243-13-00.

Палагнюк Н.А. — ассистент каф. педиатрии №5 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Вольнская, 21; тел. (044) 243-13-00.

Статья поступила в редакцию 26.02.2017 г.