

УДК 616.33-002-053.2-085

Алі Самех Алі

## Індивідуалізація показань до антигелікобактерної терапії та оцінка її ефективності у дітей з функціональною диспепсією

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

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.3(71):108-114; doi 10.15574/PP.2017.71.108

**Мета** — проаналізувати показання до антигелікобактерної терапії на основі препарату вісмуту та вивчити її ефективність у дітей з функціональною диспепсією з урахуванням *H. pylori* CagA-статусу та забезпечення вітаміном D.

**Пацієнти та методи.** Обстежено 60 дітей (основна група) у віці 6–17 років із функціональною диспепсією, асоційованою з *H. pylori*, які отримували дві модифіковані схеми антигелікобактерної терапії на основі препарату вісмуту. В групі порівняння (n=62) 32 дитини не отримували таку терапію, решта дітей отримували стандартну 7-денну потрійну терапію на основі лансопрозолу.

Для діагностики функціональної диспепсії використовували загальноприйнятий алгоритм. У дослідження включили дітей з функціональною диспепсією, в яких у подальшому тестування на *H. pylori*-інфікування було позитивним і базувалося на неінвазивних методах. На етапі планування антигелікобактерної терапії аналізували перебіг хвороби для встановлення її основного чинника без урахування факту *H. pylori*-інфікування. На момент призначення такої терапії співставляли її ризики та переваги.

Для верифікації *H. pylori*-інфікування дитини з функціональною диспепсією при гастродуоденоскопії отримували 4–6 біоптатів слизової оболонки шлунка для мікроскопічного дослідження та швидкого уреазного тесту: у разі виявлення *H. pylori* в біоптатах остаточно приймали рішення призначити антигелікобактерну терапію цій дитині. Усім дітям визначали сумарні антитіла до антигену *H. pylori* CagA, а також 25-гідроксихолекальциферол (вітамін D).

**Результати.** В основній групі виявлено сумарні антитіла до антигену *H. pylori* CagA сироватки крові у 40 дітей і не виявлено у 20 дітей: 40 дітей мали *H. pylori* CagA«+»-статус, а 20 дітей — статус *H. pylori* CagA«-». В основній групі у 22 дітей встановлено нормальне забезпечення вітаміном D, у 38 — знижене забезпечення або дефіцит вітаміну D. В основній групі показник успішної ерадикації становив 78,3%. Проведено порівняльну оцінку двох модифікованих схем антигелікобактерної терапії на основі препарату вісмуту — 10-денної послідовної антигелікобактерної терапії з ад'ювантною складовою у вигляді препарату вітаміну D і 7-денної трикомпонентної антигелікобактерної терапії: показник успішної ерадикації *H. pylori* становив 73,3% і 83,3% відповідно. Цей показник у I групі з урахуванням статусу *H. pylori* CagA«+» і статусу *H. pylori* CagA«-» склав 92,5% і 50% відповідно, а з урахуванням забезпечення вітаміном D: у дітей зі зниженим і з нормальним забезпеченням — 76,3% і 81,8% відповідно. Ефективність стандартної 7-денної трикомпонентної антигелікобактерної терапії становила 70%: у дітей зі статусом *H. pylori* CagA«+» і зі статусом *H. pylori* CagA«-» — 95,2% і 11,1% відповідно; у дітей зі зниженим і з нормальним забезпеченням вітаміном D — 66,7% і 80% відповідно.

**Висновки.** У дитини з функціональною диспепсією необхідно індивідуалізувати показання до антигелікобактерної терапії, зваживши її ризик і переваги: одночасна ерадикація у членів сім'ї з *H. pylori*-залежними станами в родичів I і II лінії; виявлення *H. pylori* в біоптатах слизової оболонки шлунка; власне інфікування *H. pylori* CagA«+».

У дітей з функціональною диспепсією як 10-денна послідовна антигелікобактерна терапія, так і 7-денна трикомпонентна антигелікобактерна терапія на основі препарату вісмуту забезпечують високий показник ерадикації *H. pylori*.

Ефективність ерадикації *H. pylori* залежить від предикторів ефективності антигелікобактерної терапії — CagA-статусу і забезпечення організму дитини вітаміном D, і не залежить від клінічного варіанту функціональної диспепсії. Дітям з *H. pylori* CagA«-»-статусом у поєднанні зі зниженим забезпеченням або дефіцитом вітаміну D доцільно включати в якості ад'ювантної складової препарат вітаміну D у дозі 2000–3000 МО/доба до 10-денної послідовної антигелікобактерної терапії на основі препарату вісмуту для підвищення ефективності ерадикації *H. pylori*.

**Ключові слова:** функціональна диспепсія, *H. pylori* CagA-статус, послідовна антигелікобактерна терапія, вісмуту субцитрат, 25-гідроксихолекальциферол, діти.

### Individualisation of indications for anti-Helicobacter pylori therapy and evaluation of its efficacy in children with functional dyspepsia

Ali Sameh Ali

Borhomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Objective.** To analyze the indications for bismuth-based anti-*H. pylori* therapy and to study its efficacy in children with functional dyspepsia (FD) taking into account *H. pylori* CagA-status and serum vitamin D levels.

**Material and methods.** Sixty children (main group) aged 6-17 years diagnosed with *H. pylori*-associated functional dyspepsia underwent different modified bismuth-based anti-*H. pylori* treatment regimens comparing to children in the control group (n=62), where 32 patients received no treatment and 30 children received standard 7-day lansoprazole-based triple anti-*H. pylori* therapy.

The common diagnostic algorithm was used. Children with FD who had *H. pylori* infection confirmed in subsequent non-invasive tests were included in the study. At the pre-treatment stage, we analyzed the disease course to establish its main factors, not considering the presence of *H. pylori* infection, and weighed the risks and benefits of anti-*H. pylori* therapy.

To verify *H. pylori* infection in children with FD, from 4 to 6 biopsy samples from gastric mucosa were taken during duodenoscopy for further microscopic examination and rapid urease analysis: once *H. pylori* infection was detected, the final decision concerning anti-*H. pylori* therapy in each particular case was made. In all children tests for total serum anti-*H. pylori* CagA antibodies as well as serum 25-hydroxycholecalciferol (vitamin D) were performed.

**Results.** In the main group *H. pylori* CagA antibodies were detected in 40 patients and were not detected in 20: 40 children had *H. pylori* CagA-positive (CagA+) status and 20 children had *H. pylori* CagA-negative (CagA-) status. In the main group, 22 children had serum vitamin D levels within the normal range and 38 children had vitamin D deficiency. In the main group the rate of successful eradication was 78.3%. A comparison of the efficacy of 10-day bismuth-based sequential eradication therapy with vitamin D as an adjuvant and 7-day bismuth-based triple therapy showed the rates of eradication 73.3% and 83.3%, respectively. In the main group, the rates of successful eradication depending on *H. pylori* CagA+ and *H. pylori* CagA- status were 92.5% and 50%, respectively; depending on vitamin D supply: in children who had vitamin D deficiency - 76.3%, in those who had serum vitamin D levels within the normal range - 81.8%. The rate of successful eradication of standard 7-day triple therapy was 70%: depending on *H. pylori* CagA+ or *H. pylori* CagA- status: 95.2% and 11.1%, respectively; depending on vitamin D supply: 66.7% in children who had vitamin D deficiency, in those who had serum vitamin D levels within the normal range - 80%.

**Conclusions.** The indications for anti-*H. pylori* therapy in children with FD should be individualized taking into consideration its risks and benefits: simultaneous eradication in family members who have first- or second-degree relatives with *H. pylori*-dependent conditions; detection of *H. pylori* in gastric samples; self-contamination with *H. pylori* CagA+.

In children with FD both bismuth-based therapies, 7-day triple and 10-day sequential, provide a high rate of eradication. *H. pylori* CagA-status and serum vitamin D level can serve as predictors of effective *H. pylori* eradication. The rate of successful eradication does not depend on clinical forms of functional dyspepsia. Children with *H. pylori* CagA- status who have insufficient supply of vitamin D or vitamin D deficiency should obtain vitamin D exogenously as an adjuvant to 10-day bismuth-based sequential eradication therapy. The above-mentioned combined scheme may increase the efficacy of *H. pylori* eradication.

**Key words:** functional dyspepsia, *H. pylori* CagA-status, sequential anti-*H. pylori* therapy, bismuth subcitrate, 25-hydroxycholecalciferol, children.

## Индивидуализация показаний к антихеликобактерной терапии и оценка ее эффективности у детей с функциональной диспепсией

Али Самех Али

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

**Цель** — проанализировать показания к антихеликобактерной терапии на основе препарата висмута и изучить ее эффективность у детей с функциональной диспепсией с учетом *H. pylori* CagA-статуса и обеспечения витамином D.

**Материалы и методы.** Обследовано 60 детей (основная группа) в возрасте 6–17 лет с функциональной диспепсией, ассоциированной с *H. pylori*, которые получали две модифицированные схемы антихеликобактерной терапии на основе препарата висмута. В группе сравнения (n=62) 32 ребенка не получали антихеликобактерную терапию, остальные получали стандартную 7-дневную тройную терапию на основе лансопризола.

Для диагностики функциональной диспепсии использовали общепринятый алгоритм. В исследовании включили детей с функциональной диспепсией, у которых в дальнейшем тестирование на *H. pylori*-инфекцию было положительным и базировалось на неинвазивных методах. На этапе планирования антихеликобактерной терапии анализировали течение болезни для установления ее основного фактора без учета факта *H. pylori*-инфицирования. На момент назначения антихеликобактерной терапии сопоставляли риски и ее преимущества.

Для верификации *H. pylori*-инфекции ребенка с функциональной диспепсией при гастродуоденоскопии получали 4–6 биоптатов слизистой оболочки желудка для микроскопического исследования и быстрого уреазного теста: в случае обнаружения *H. pylori* в биоптатах окончательно принимали решение назначить антихеликобактерную терапию этому ребенку. Всем детям определяли суммарные антитела к антигену *H. pylori* CagA, а также 25-гидроксиколекальциферол (витамин D).

**Результаты.** В основной группе выявлены суммарные антитела к антигену *H. pylori* CagA сыворотки крови у 40 детей и не обнаружены у 20 детей: 40 детей имели *H. pylori* CagA«+»-статус, а 20 детей — статус *H. pylori* CagA«-». В основной группе у 22 детей выявлено нормальное обеспечение витамином D, у 38 — сниженное обеспечение или дефицит витамина D. В основной группе показатель успешной эрадикации составил 78,3%. Проведена сравнительная оценка двух модифицированных схем антихеликобактерной терапии на основе препарата висмута — 10-дневной последовательной антихеликобактерной терапии с адьювантной составляющей в виде препарата витамина D и 7-дневной трехкомпонентной антихеликобактерной терапии: показатель успешной эрадикации *H. pylori* составил 73,3% и 83,3% соответственно. Этот показатель в I группе с учетом статуса *H. pylori* CagA«+» и статуса *H. pylori* CagA«-» составил 92,5% и 50% соответственно, а с учетом обеспечения витамином D: у детей с пониженным и с нормальным обеспечением — 76,3% и 81,8% соответственно. Эффективность 7-дневной трехкомпонентной стандартной антихеликобактерной терапии составила 70%: у детей со статусом *H. pylori* CagA«+» и со статусом *H. pylori* CagA«-» — 95,2% и 11,1% соответственно; у детей с пониженным и с нормальным обеспечением витамином D — 66,7% и 80% соответственно.

**Выводы.** У ребенка с функциональной диспепсией необходимо индивидуализировать показания к проведению антихеликобактерной терапии, учитывая ее риск и преимущества: одновременная эрадикация у членов семьи с *H. pylori*-зависимыми состояниями у родственников I и II линии; выявление *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка; собственное инфицирование *H. pylori* CagA«+».

У детей с функциональной диспепсией как 10-дневная последовательная антихеликобактерная терапия, так и 7-дневная трехкомпонентная антихеликобактерная терапия на основе препарата висмута обеспечивают высокий показатель эрадикации *H. pylori*.

Эффективность эрадикации *H. pylori* зависит от предикторов эффективности антихеликобактерной терапии — CagA статуса и обеспечения организма ребенка витамином D, и не зависит от клинического варианта функциональной диспепсии. Детям с *H. pylori* CagA«-»-статусом в сочетании с пониженным обеспечением или дефицитом витамина D целесообразно включать в качестве адьювантной составляющей препарат витамина D в дозе 2000–3000 МЕ/сутки к 10-дневной последовательной антихеликобактерной терапии на основе препарата висмута для повышения эффективности эрадикации *H. pylori*.

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, *H. pylori* CagA-статус, последовательная антихеликобактерная терапия, висмута субцитрат, 25-гидроксиколекальциферол, дети.

### Вступ

Функциональна диспепсія (ФД) — найпоширеніша гастроентерологічна патологія як у дорослих, так і в дітей [1, 5, 6, 17]. Римські рекомендації (Рр) II, III, IV (1999, 2006, 2016) є базисом як для клінічної практики, так і для проведення наукових досліджень [2, 8, 9, 18]. У РрIII наведено діагностичні критерії, класифікацію та принципи ведення пацієнтів на основі діагностичного та терапевтичного алгоритмів, визначено клінічні варіанти — епігастральний больовий синдром (ЕБС) та постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС), а також наведено визначення диспепсії, асоційованої з *H. pylori*, як функціонального захво-

рювання [8, 9]. Згідно з РрIII, при виявленні *H. pylori* у дорослих із ФД рекомендується проводити антихеликобактерну терапію (АГБТ). У дітей такі рекомендації відсутні. У країнах Європи прийнято певні обмеження, зокрема, з огляду на те, що ФД у дітей є дуже частим розладом, тому в середовищі з високим ступенем інфікування *H. pylori* АГБТ слід було б проводити в половини дитячого населення [19].

У гастроентерологічну практику впроваджуються рекомендації п'яти Маастрихтських консенсусів із діагностики та лікування *H. pylori*-інфекції (1996, 2000, 2005, 2010, 2015 рр.), в яких чітко обґрунтовано положення щодо діагностики та лікування цієї інфекції [16].

У педіатричну практику впроваджуються настанови ESPGHAN/NASPGHAN за період 1996–2016 рр. В останніх (2016) не рекомендовано застосовувати стратегію «тестуй та лікуй» *H. pylori* в дітей, а також проводити діагностику *H. pylori*-інфекції в дітей з функціональним абдомінальним болем [14].

Важливо зазначити, що деякі дослідники встановили переваги ерадикації *H. pylori* в лікуванні ФД [12], а автори Кіотських рекомендацій описали *H. pylori*-асоційовану диспепсію і розробили її діагностичний алгоритм [15].

У гастроентерологічній практиці останні три десятиріччя використовують препарати вісмуту, що виявляє синергізм дії з антибіотиками щодо *H. pylori*, а також зменшує адгезію *H. pylori* з епітеліальними клітинами слизової оболонки шлунка (СОШ). Завдяки своїм різнобічним ефектам вісмут став неодмінним компонентом АГБТ у схемах як трикомпонентної стандартної АГБТ у поєднанні з двома антибіотиками, так і в схемах послідовної АГБТ [20].

Рекомендовано в якості першої лінії терапії використовувати трикомпонентні та послідовні схеми на основі препарату вісмуту як більш ефективні порівняно зі схемами на основі інгібіторів протонної помпи (ІПП) [13]. Експерти NASPGHAN при проведенні ерадикації *H. pylori* в дітей як схему першої лінії рекомендують: препарат вісмуту (8 мг/кг/доба) + амоксицилін (50 мг/кг/доба) + кларитроміцин (20 мг/кг/доба) [10].

**Мета** дослідження — проаналізувати показання до АГБТ на основі препарату вісмуту та вивчити її ефективність у дітей з ФД з урахуванням *H. pylori* CagA-статусу та забезпечення вітаміном D.

### Матеріали та методи дослідження

Наведено результати стаціонарного обстеження та лікування 60 дітей з ФД, асоційованою з *H. pylori*, віком 6–17 років у дитячій клінічній лікарні № 3 м. Києва за період 2014–2016 рр.; вони становили I групу (основну). У II групу (порівняння) включено 62 дитини з ФД, асоційованою з *H. pylori*, цього ж віку, які проходили обстеження та лікування в 2011–2013 рр. Контрольну групу становили 30 здорових дітей цього ж віку.

Діагностика ФД базувалася на РрIII та РрIV, використано загальноприйнятий діагностичний алгоритм. Діагностику та лікування дітей з ФД проведено згідно з наказом МОЗ України № 59 від 29.01.2013 р. Діагноз ФД

виставлено після виключення органічної патології за результатами ендоскопії та мікроскопічного дослідження біоптатів. У дослідження включено дітей з ФД, в яких у подальшому тестування на *H. pylori*-інфікування було позитивним і базувалося на неінвазивних методах. На етапі планування АГБТ проаналізовано перебіг хвороби для встановлення її основного чинника без урахування факту *H. pylori*-інфікування. На момент призначення АГБТ співставлено ризику та її переваги.

Для верифікації *H. pylori*-інфікування дитини з ФД при гастродуоденоскопії отримано 4–6 біоптатів СОШ для мікроскопічного дослідження та швидкого уреазного тесту: у разі виявлення *H. pylori* в біоптатах остаточно вирішено призначити АГБТ цій дитині. Усім дітям визначено сумарні антитіла до антигену *H. pylori* CagA за тест-системою «ХелікоБест-антитіла», виявлено антиген *H. pylori* CagA методом ПЛР, визначено антигени *H. pylori* у випорожненнях (*H. pylori* SA, stool-test) за тест-системами «FemtoLab *H. pylori*», а також «СІТО TEST — *H. pylori* Ag» виробництва CerTest Biotec.S.L. та Pharmasco. На етапі планування АГБТ у дітей визначено 25-гідроксиколекальциферол (25(OH)D, вітамін D).

Критерії включення дітей у дослідження: інформована згода батьків, верифікований діагноз ФД, вік 6–17 років, вперше отримували АГБТ. Критерії невключення: органічна патологія — гастрит, дуоденіт, дуоденальна виразка та інші захворювання.

Критерії виключення з дослідження: батьки не давали згоду на обстеження; застосування антисекреторних препаратів та антибіотиків менше ніж за один місяць на момент дослідження, а також препаратів вісмуту (за два тижні); інша патологія органів травлення (хронічна, гостра, гострі кишкові інфекції); синдром мальабсорбції (муковісцидоз, целиакія); кишкові паразитози (гельмінтози, лямбліоз).

Клінічні форми ФД в обстежених дітей I групи: ПДС — у 27 дітей, ЕБС — у 14, змішана ФД — у 19 дітей. Ступінь вираженості клінічних симптомів ФД оцінено за бальною шкалою: 0 — відсутність симптому; 1 — слабо виражений симптом, що минає спонтанно і не впливає на щоденну активність та сон; 2 — симптом виражений помірно, минає самостійно, але повільно, впливає на щоденну активність та сон; 3 — симптом виражений різко, спонтанно не минає, значно порушує щоденну активність та сон. У 40 дітей виявлено

антитіла *H. pylori* CagA та/або антиген CagA методом ПЛР. Отже, 40 дітей І групи мали *H. pylori* CagA«+»-статус.

Дослідження кислотоутворюючої функції (КУФ) шлунка проведено всім обстеженим дітям І групи методом внутрішньошлункової рН-метрії як до АГБТ, так і через 12 місяців після АГБТ (у 56 дітей).

Моторику шлунка охарактеризовано за даними питного ультрасонографічного тесту [7]. Оцінено тип моторно-евакуаторної функції шлунка з урахуванням показника КУФ (знижений або підвищений) у дітей з ФД.

Після встановлення діагнозу ФД у дитини або підлітка проведено корекцію його стилю життя, модифіковано режим дня та харчування. Усім дітям з ФД призначено немедикаментозне лікування, а в разі потреби — патогенетичне лікування: прокінетики, антацидні, антисекреторні препарати або їх поєднання.

У 24 дітей з ФД, інфікованих *H. pylori*, які увійшли в І-1(л) та І-2(л) групи — 11 та 13 дітей відповідно, виникало питання одночасного проведення АГБТ із членами родини першого або другого ступеня споріднення з дуоденальною виразкою або раком шлунка; зазначене було показанням до планування АГБТ [3]. У 13 дітей показанням до АГБТ виявлено *H. pylori* в біоптатах СОШ.

Діти І (основної) групи отримували різні схеми потрібної АГБТ, і залежно від її варіанту були сформовані 2 лікувальні групи: І-1(л) групу склали 30 дітей з дефіцитом вітаміну D, які отримували модифіковану схему послідовної антигелікобактерної терапії (ПАГБТ) на основі препарату вісмуту (спочатку 5-денний подвійний комплекс (препарат вісмуту + амоксицилін), а в подальшому — 5-денний із трьох складових (препарат вісмуту + амоксицилін + кларитроміцин) у комплексі з вітаміном D у дозі 2000–3000 МО/доба з першого дня ПАГБТ протягом 3 тижнів); І-2(л) групу становили 30 дітей, які отримували потрібну схему АГБТ на основі препарату вісмуту без вітаміну D; тривалість лікування — 7 днів.

Діти ІІ групи (порівняння) розподілилися на 2 лікувальні групи: ІІ-1(л) групу склали 30 дітей, які отримували 7-денну стандартну потрібну АГБТ на основі інгібітора протонної помпи (лансопразол + амоксицилін + кларитроміцин); ІІ-2(л) групу становили 32 хворих на ФД, асоційовану з *H. pylori*, які не отримували АГБТ, їм призначали прокінетики, антацидні, антисекреторні препарати або їх поєднання

у разі виражених клінічних проявів. Для оцінки ефективності АГБТ контроль ерадикації *H. pylori* проводили через 4 тижні за результатами stool-тестів [4, 11].

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

Статистичну обробку результатів дослідження проведено з використанням пакету прикладних програм «STATISTICA 7.0». Для кількісних показників із нормальним розподілом визначено середнє арифметичне (M) та його стандартне відхилення (SD). Оцінку значущості відмінностей показників проведено за допомогою критерію Стьюдента (t) або критерію Манна—Уїтні (U), для якісних параметрів — за точним критерієм Фішера (φ) та критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ). Вірогідність змін показників у динаміці оцінено за критерієм Вілкоксона для пов'язаних вибірок (W). Кореляційну залежність визначено за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r). Відмінності між показниками вважались статистично значущими при  $p \leq 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Наводимо результати обстеження дітей І (основної) групи. В І групі обтяжений гастроентерологічний родинний анамнез був у 18 (30%) дітей, з них по материнській лінії — у 5 (8,3%), по батьківській — у 10 (16,7%), їх поєднання — у 3 (5%) дітей.

У дітей І групи в направленні на госпіталізацію зазначалися різні діагнози: гастрит, гастродуоденіт, дуоденіт, дуоденальна виразка, панкреатопатія, дискінезія жовчовивідних шляхів, біліарна дисфункція, вегетативна дисфункція, хронічні рецидивні болі в животі, дуоденогастральний рефлюкс, гельмінтоз, лямбліоз, синдром подразненого кишечника, але в жодному випадку діагноз ФД не виставлявся. Зазначене свідчить про гіподіагностику ФД.

Аналіз психосоціальних чинників виявив нераціональне харчування: 30% дітей харчувались нерегулярно (2–3 рази на день), 40% дітей вживали газовані напої та продукти, що містять підсилювачі смаку та барвники, тільки в половині дітей у родині приділялася увага здоровому харчуванню. Більшість (72,5%) дітей понад 3 години на день витрачали на перегляд телепередач та комп'ютерні ігри, а також не

Таблиця 1  
Клінічні прояви в обстежених дітей з функціональною диспепсією, в балах

Показник	I група (n=60)	II група (n=62)
Больовий абдомінальний синдром	2,07±0,76	2,05±0,74
Швидке насичення їжею	1,63±0,74	1,74±0,47
Відрижка	1,93±0,8	2,01±0,76

перебували на прогулянках, 62,5% – на підготовку уроків. Отже, більшість дітей з ФД зазнала впливу гіподинамії, інформаційного перевантаження та психоемоційної напруги.

Клінічні та суб'єктивні прояви наведено в таблиці 1. Дітям з ФД властива мінливість больових проявів та поєднання з диспептичними. У разі ЕБС домінують болі в епігастралії та/або навколо пупка, а при ПДС – диспептичні прояви, у разі змішаної ФД – поєднання болю та диспептичних проявів.

Отже, I група за клінічними проявами не відрізнялася від II групи.

В обстежених дітей з ФД не виявлено порушень фізичного розвитку за показниками росту, маси тіла та росто-ваговим індексом. У 83,3% дітей виявлено вегетативну дисфункцію з переважанням парасимпатикотонії.

У I групі КУФ була підвищена у 28 дітей, збережена – у 27, знижена – у 5 дітей. Підвищена КУФ у дітей 6–11 років була у 42,3%, 12–17 років – у 58,8% і не залежала від тривалості хвороби, а також від тривалості інфікування *H. pylori*. Наводимо показники підвищеної КУФ у дітей з різними клінічними формами ФД: у дітей з ПДС – 44,4%, у дітей з ЕБС – 50%, у дітей зі змішаною ФД – 47,4%.

У I групі за даними ехогастрографії виявлено три типи моторно-евакуаторної функції шлунка: нормальну (41,7%), прискорену (45%), сповільнену моторику (13,3%). У разі прискореної та сповільненої моторно-евакуаторної функції шлунка в поєднанні зі зниженою або підвищеною КУФ зазначені типи моторики шлунка використовувалися в якості діагностичних критеріїв ФД, асоційованої з *H. pylori*, у дітей.

Співставлення показників КУФ шлунка I групи з показниками II групи не виявило різниці. Порівняння показників КУФ в I групі залежно від *H. pylori* CagA-статусу також не виявило суттєвої різниці. Отже, не встановлено зв'язку між інфікуванням *H. pylori* та вираженістю клінічних проявів у обстежених дітей з ФД.

У I групі виявлено антитіла до антигену *H. pylori* CagA та/або антиген CagA методом

ПЛР сироватки крові у 40 дітей. Отже, в I групі дітей зі статусом *H. pylori* CagA«+» було 40, а зі статусом *H. pylori* CagA«-» – 20. Тривалість інфікування *H. pylori* в I групі становила: вперше виявлене інфікування *H. pylori* у 27 дітей, інфікування 1–2 роки – у 12, 2–3 роки – у 11, інфікування понад 3–5 років – у 10 дітей.

Наводимо результати визначення 25(OH)D в I групі: у 22 дітей виявлено нормальне забезпечення вітаміном D, у 38 – знижене забезпечення або дефіцит вітаміну D.

У 24 дітей I групи показання до застосування АГБТ базувалося на одночасному її проведенні членам родини першого або другого ступеня споріднення, хворим на хронічний гастрит, дуоденальну виразку або рак шлунка. У I-1(л) та I-2(л) групи увійшло 11 та 13 дітей відповідно: показник успішної ерадикації спостерігався у 21 дитини із 24. Зазначене свідчить про високий показник успішної ерадикації в дітей з осередку з високим інфікуванням *H. pylori*, що збігається з результатами інших дослідників [3].

Результати лікування ФД, асоційованої з *H. pylori*, у I та II групі наведено в таблиці 2. Показник ефективної ерадикації в обстежених дітей I та II-1(л) групи становив 75,6% (68 із 90 дітей) і не залежав від клінічного варіанту ФД: ПДС – у 81,1%, ЕБС – у 75%, змішана ФД – у 70%.

У I групі ефективною АГБТ була у 47 (78,3%) із 60 дітей з ФД: у I-1(л) та I-2(л) групи 73,3% і 83,3% відповідно. Проаналізовано показник успішної ерадикації в I групі залежно від тривалості інфікування *H. pylori* і встановлено, що найвищий показник (96,2%) був у дітей з інфікуванням *H. pylori* до 1 року, у дітей з інфікуванням 1–3 роки та з інфікуванням понад 3 роки – 17,4% та 20% відповідно. Висо-

Таблиця 2  
Ефективність антигелікобактерної терапії при функціональній диспепсії, асоційованій з *H. pylori*

Лікувальна група	Лікування	Успішна ерадикація	
		абс.	%
I група (n=60)	АГБТ	47	78,3
I-1(л) (n=30)	ПАГБТ на основі вісмуту + вітамін D	22	73,3
I-2(л) (n=30)	7-денна потрійна АГБТ на основі вісмуту	25	83,3
II група (n=62)			
II-1(л) (n=30)	Стандартна 7-денна потрійна АГБТ на основі лансопрозолу	21	70
II-2(л) (n=32)	Не отримували АГБТ (патогенетична терапія)	32	100

ка ефективність АГБТ у дітей з тривалістю інфікування до 1 року свідчить, що нетривалий стаж інфікування *H. pylori* є предиктором успішної ерадикації.

Проаналізувавши ефективність АГБТ з урахуванням статусу *H. pylori* CagA, встановлено, що показник успішної ерадикації був різним: у I-1(л) групі ерадикація була успішною у 15 (93,8%) із 16 дітей зі статусом *H. pylori* CagA«+», а зі статусом *H. pylori* CagA«-» — у 7 (50%) дітей (у 7 інших дітей ерадикація була неуспішною).

У I-2(л) групі ерадикація була успішною у 22 (91,7%) із 24 дітей зі статусом *H. pylori* CagA«+», а зі статусом *H. pylori* CagA«-» — у 3 (50%) дітей (у 3 інших дітей ерадикація була неуспішною). Залежно від забезпечення вітаміном D ерадикація була успішною у 18 (81,8%) із 22 дітей з нормальним забезпеченням вітаміном D та у 7 (87,5%) дітей з дефіцитом вітаміну D.

У II-1(л) групі АГБТ була ефективною у 21 (70%) із 30 дітей: у 20 (95,2%) із 21 дитини зі статусом *H. pylori* CagA«+» та у 1 (11,1%) із 9 дітей зі статусом *H. pylori* CagA «-». Залежно від забезпечення вітаміном D ерадикація була успішною: у дітей зі зниженим і з нормальним забезпеченням вітаміном D — 66,7% і 80% відповідно.

У зазначеній групі, II-1(л), у дітей з *H. pylori* CagA«-»-статусом виявлено низький показник успішної ерадикації в разі 7-денної трикомпонентної стандартної АГБТ на основі ІПП. Отже, *H. pylori* CagA«-»-статус дітей з ФД може слугувати додатковим предиктором неефективної АГБТ.

У I групі показник успішної ерадикації у дітей з недостатнім забезпеченням або дефіцитом вітаміну D становив 76,3%. Співставлення показників успішної ерадикації *H. pylori* у дітей з недостатнім забезпеченням або дефіцитом вітаміну D в I групі виявило, що найвищі показники були в I-2 (л) групі — 87,5% і I-1 (л) групі — 73,3%.

У I-1(л) групі ПАГБТ з ад'ювантною складовою — препаратом вітаміну D та I-2(л) групі (без препарату вітаміну D) показник успішної ерадикації *H. pylori* був найвищим — 73,3% у I-1(л) групі: у *H. pylori* CagA«+» і *H. pylori* CagA«-» — 93,8% і 50% відповідно. Так само у дітей з недостатнім забезпеченням або дефіцитом вітаміну D показник ерадикації *H. pylori* був вищим в I-1(л) групі, ніж в I-2(л) групі — 73,3% і 23,3% відповідно.

Таким чином, модифіковані схеми на основі препарату вісмуту як у дітей з *H. pylori* CagA«+»-статусом, так і в дітей з *H. pylori* CagA«-» забезпечують високий показник успішної ерадикації. У дітей з *H. pylori* CagA«-» та з дефіцитом вітаміну D оптимальним є включення до ПАГБТ на основі вісмуту в якості ад'ювантної складової препарату вітаміну D.

Окрім цього, в жодній дитини I групи, які отримували як 10-денну ПАГБТ, так і 7-денну трикомпонентну АГБТ на основі препарату вісмуту, не спостерігалися побічні ефекти, тоді як у II-2(л) базисна патогенетична терапія (прокінетики, антацидні, антисекреторні препарати або їх поєднання) у кожній четвертій дитини супроводжувалась нудотою, іноді відмовою від прийому зазначених препаратів.

Результати дослідження ефективності АГБТ у дітей з ФД показують, чому деякі з рекомендацій для дорослих не можуть застосовуватися в дітей [13, 14]. Відомо, що ерадикація *H. pylori* за відсутності гастриту та дуоденальної виразки не може сприяти поліпшенню симптомів. Також у дорослих вважається, що тільки в 1 з 12 пацієнтів із невиразковою диспепсією після ерадикації *H. pylori* зникають клінічні прояви [12, 19].

У I групі спостереження в катамнезі впродовж 1 року встановлено, що в дітей з успішною ерадикацією та в дітей з неуспішною ерадикацією результати лікування були різними. Аналіз показників КУФ через 12 місяців після АГБТ у I групі виявив: у 4 дітей з успішною ерадикацією *H. pylori* була порушена КУФ, із них у 3 — підвищена, у 1 — знижена. На противагу, у 12 дітей із 13 із неуспішною ерадикацією виявлено порушення КУФ: у 10 — підвищену, у 2 дітей — знижену; саме у цих дітей впродовж 1 року відмічалися рецидиви хвороби — по 1 у 5 дітей, в інших 5 — по 2 рецидиви, по 3 рецидиви — у 2 дітей.

Отримані результати порівняльного вивчення ефективності послідовної ерадикаційної терапії з варіантами стандартної потрійної терапії співпадають з результатами інших дослідників, які довели, що схема послідовної ерадикаційної терапії забезпечила успішну ерадикацію *H. pylori* з показником 93,5% [20]. Крім того, відомо, що послідовна 10-денна терапія забезпечує таку саму ефективність, як квадро-терапія і 14-денна потрійна терапія, і послідовна терапія є більш ефективною у хворих із високим ризиком резистентності до кларитроміцину [19]. Про це свідчать і результати нашого дослідження.

Перспективним напрямком подальших досліджень є лонгітудинальні спостереження за дітьми з ФД для вивчення показань до індивідуалізованого тестування на *H. pylori*-інфікування з урахуванням *H. pylori* CagA-статусу, а також оцінка ефективності інших ад'ювантних складових до АГБТ для контролю гелікобактерної інфекції в дітей з ФД у родинах із високим ступенем контамінації *H. pylori*.

### Висновки

Чинниками функціональної диспепсії у дітей є обтяжений родинний анамнез, вегетативна дисфункція, психоемоційне перевантаження в школі та вдома, а також *H. pylori*-інфікування. У дітей з ФД не встановлено зв'язку між *H. pylori* CagA-статусом та клінічним варіантом хвороби. Діагностувавши ФД у дитини або підлітка, доцільно змінити його стиль життя, модифікувати режим дня та харчування. Усім дітям із ФД доцільно призначити немедикаментозне лікування, а у разі потреби — патогенетичне лікування: прокінетики, антацидні, антисекреторні препарати або їх поєднання.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Биопсихосоциальная модель функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта: что нового в этиологии, патогенезе, диагностике и лечении? / Д.В. Печуров, А.А. Тяжева, Ю.Е. Алленова, Е.А. Шахматова // Вопросы детской диетологии. — 2014. — № 12 (1). — С. 61—65.
2. Васильев Ю.В. Функциональная диспепсия. Современное представление о проблеме и возможности терапии / Ю.В. Васильев // Медицинский совет. — 2013. — № 10.
3. Волосовець О.П. Вплив проведення антигелікобактерної терапії *H. pylori*-інфікованим батькам на рівень реінфекції *H. pylori* в дітей із досягнутою ерадикацією / О.П. Волосовець, С.Д. Салтанова // Здоровье ребенка. — 2012. — № 2 (37). — С. 25—27.
4. Волошин К.В. Сравнительный анализ моторно-эвакуаторной и кислотообразующей функций желудка у детей с различными клиническими вариантами функциональной диспепсии. Актуальні проблеми сучасної медицини / К.В. Волошин // Вісник української медичної стоматологічної академії. — 2015. — № 4 (52). — С. 50—56.
5. Майданник В.Г. Римські критерії III (2006) діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей / В.Г. Майданник // ПАГ. — 2007. — № 3. — С. 5—14.
6. Майданник В. Г. Римські критерії IV (2016): що нового? / В. Г. Майданник // МПАГ. — 2016. — № 10 (1). — С. 8—18.
7. Comparison of gastric relaxation and sensory functions between functional dyspepsia and healthy subjects using novel drinking-ultrasonography test / T. Hata, M. Kato, T. Kudo, S. Ono [et al.] // Digestion. — 2013. — Vol. 87. — P. 34—39.
8. Drossman D. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D. Drossman // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130 (5). — P. 1377—1390.
9. Drossman D. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV / D. Drossman // Gastroenterology. — 2016. — Vol. 150 (6). — P. 1262—1279.
10. Evidence based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children / S. Koletzko, N. Jones, K. Goodman [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2011. — Vol. 53. — P. 230—243.
11. Functional gastrointestinal disorders: child/adolescent / J. Hyams, C. Di Lorenzo, M. Saps [et al.] // Gastroenterology. — 2016. — Vol. 150. — P. 1456—1468.
12. Helicobacter pylori eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia / P. Malfertheiner, J. Mossner, W. Fischbach [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 18. — P. 615—625.
13. Helicobacter pylori therapy in children: a focus on proton pump inhibitors / C. Chiesa, C. Anania, L. Pacifico [et al.] // Chemotherapy. — 2011. — Vol. 57 (1). — P. 85—93.
14. Joint ESPGHAN/ NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016) / N. Jones, S. Koletzko, K. Goodman [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2017. — Vol. 64 (6). — P. 991—1003.
15. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis / K. Sugano, J. Tack, E. Kuipers [et al.] // Gut. — 2016. — Vol. 64 (9). — P. 1353—1367.
16. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht V/ Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // Gut. — 2016. — P. 1—25. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288.
17. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in Colombian school children / M. Saps, D. Nichols-Vinueza, J. Rosen, C. Velasco-Benitez // J. Pediatr. — 2014. — Vol. 164. — P. 542—545.
18. Rome II: A multinational consensus document on functional gastrointestinal disorders / D. Drossman, E. Corazzari, N. Talley [et al.] // Gut. — 1999. — Vol. 45 (2), T. II. — P. 1—1181.
19. S3-Leitlinie «Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulcuskrankheit» der DGVS. Z. / W. Fischbach, P. Malfertheiner, J. Hoffmann [et al.] // Gastroenterol. — 2009. — Vol. 47. — P. 68—102.
20. Standard triple and sequential therapies for Helicobacter pylori eradication: an update / A. Zullo, C. Hassan, L. Ridola [et al.] // Eur. J. Intern. Med. — 2013. — Vol. 24 (1). — P. 16—19.

### Сведения об авторах:

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

Статья поступила в редакцию 14.06.2017 г.