

ОБГРУНТУВАННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В ДІТЕЙ

С.В. Сокольник

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Проведено порівняльний аналіз ефективності комплексного диференційованого лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей і традиційної противиразкової терапії. Доведено, що комплексний диференційований підхід до лікування захворювання сприяє більш ранній і стійкій ремісії та зменшує частоту виникнення рецидивів.

Ключові слова: діти, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, диференційоване лікування.

Вступ

Дотепер актуальними залишаються питання вибору тактики лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (ВХДПК) у дітей. Дослідження останніх років показали, що проблема ефективності противиразкової терапії є багатогранною, оскільки великий спектр запропонованих схем лікування стосується лише певних патогенетичних аспектів, що, на жаль, не дає змоги досягти високого відсотка стійкої ерадикації [4, 5]. Так, жодна з існуючих нині схем лікування захворювання не дає стовідсоткового терапевтичного ефекту [6]. Незважаючи на успіхи в терапії ВХДПК, з кожним роком зростає резистентність до різних запропонованих схем антигелікобактерної терапії [7]. Цей факт можна пояснити неадекватно призначеним лікуванням захворювання в кожному конкретному випадку, оскільки терапія спрямована переважно на ерадикацію *Helicobacter pylori* (НР) без урахування інших етіопатогенетичних факторів [8, 9]. Тому сьогодні залишається актуальною проблема вибору оптимальних схем лікування ВХДПК, оскільки правильний підбір залежить від багатьох факторів, провідними з яких є варіант перебігу захворювання, характер перебігу, ступінь морфофункціональних змін слизової оболонки шлунка і ДПК, генотип НР та ступінь засівання слизової, зміни антиоксидантно-прооксидантного гомеостазу, стійкість системи імунної відповіді та максимальна безпека лікарських засобів для дитини [2, 3].

Мета роботи — обґрунтувати патогенетичне лікування ВХДПК у дітей.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 90 дітей із НР-асоційованою ВХДПК (після підписання інформаційної згоди пацієнта на дослідження) віком 10–18 років, що знаходились на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічних відділеннях міської та обласної дитячих клінічних лікарень м. Чернівці. Середній вік дітей становив $14,3 \pm 2,1$ року. Дітей розподілили на три групи: I група (30 осіб) — пацієнтам призначали протокольну терапію відповідно до наказу МОЗ України від 26.05.2010 р. № 438 [1] (15 дітей із *CagA*(-) і 15 дітей *CagA*(+) штамми НР); II група (30 осіб) — діти з *CagA*(-) штамми НР, пацієнтам призначали протокольну терапію + мебікар (адаптол) по 0,3–0,5 г 3 рази/день між вживанням їжі; III група (30 осіб) — діти із *CagA*(+) штамми НР, пацієнтам призначали комплексну терапію + мебікар (адаптол) по 0,3–0,5 г 3 рази/день між вживанням їжі + бромід (поліоксидоній) по 0,012 г 2 рази/день за 30 хв. до їжі 10 днів. Тривалість антигелікобактерної терапії залежала від ступеня засівання НР: I ступінь — 7 днів, II–III ступінь — 10 днів. Групи були репрезентативними за віком, статтю, місцем проживання ($p > 0,05$). Адаптол (мебікар, виробник «Олайнфарм») — адаптоген, що має анксиолітичну актив-

ність, мембраностабілізуючий та антиоксидантний ефекти. Мета призначення: ліквідація астеновегетативного синдрому і порушень оксидантно-прооксидантного гомеостазу. Поліоксидоній (азоксимера бромід, виробник «Петровакс Фарм») — імуномодулятор, який має протизапальний, детоксикаційний, мембраностабілізуючий та антиоксидантний ефекти. Мета призначення: нормалізація порушень імунологічного профілю, що спостерігаються переважно в дітей із *CagA*(+) ВХДПК.

Усі дослідження проведено за загальноприйнятими методиками. З метою уточнення анамнестичних, соціальних, побутових, екологічних, спадкових, психоемоційних та інших особливостей дітей проведено багатопланове анкетування. Результати суб'єктивного, об'єктивного та інструментальних досліджень занесено до анкет, розроблених співробітниками кафедри педіатрії та медичної генетики. Вираженість клінічної симптоматики (больовий, диспепсичний синдроми) оцінено за допомогою методики суб'єктивної оцінки вираженості больового синдрому за 10-бальною шкалою. Інструментальні методи дослідження включали езофагогастроуденоскопію за допомогою фіброгастроуденоскопу «Pentax FG — 24P» для верифікації діагнозу, визначення ендоскопічних критеріїв наявності НР та проведення щиткової біопсії слизової оболонки шлунка (антрум і тіло шлунка) та ДПК за загальноприйнятими правилами забору з наступним приготуванням мазка-відбитка, прокрасуванням та бактеріоскопією з метою діагностики НР і визначення окиснювальної модифікації білків. Морфологічні зміни слизової оболонки оцінено за візуально-аналоговою шкалою. Інфікування НР підтверджено імуноферментним методом шляхом якісного визначення IgG-антитіл до НР у сироватці крові (UBI MAYIWELL™, США), визначення концентрації антигену НР в калі; токсигенні штами НР визначено методом полімеразної ланцюгової реакції (*CagA*+*VacA*+ та *CagA*-*VacA*-). Для вивчення стану суміжних органів системи травлення проведено ультразвукове дослідження (УЗД) черевної порожнини. Інтерлейкіновий профіль визначено у сироватці крові дітей шляхом імуноферментного аналізу із застосуванням діагностичних тест-систем ЗАТ «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, Росія) за допомогою імуноферментного аналізатора Stat-Fax-303 (США) до початку лікування та після повного загоєння виразки. В якості критеріїв ефективності лікування використано строки зникнення основних синдромів захворювання, характер ендоскопічної картини, стійкість ерадикації НР, частоту рецидивування, інтерлейкіновий профіль, стабілізацію оксидантно-прооксидантного гомеостазу. Вплив лікування на показники інтерлейкінового профілю оцінено шляхом визначення співвідношення прозапальних (інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкін-8 (ІЛ-8)) і протизапальних (інтерлейкін-4

Динаміка основних ознак захворювання у дітей залежно від схеми лікування

Ознака	Термін зникнення ознак захворювання (дні)		
	I група	II група	III підгрупа
Больовий синдром:			
- суб'єктивно	10,1±1,3	5,6±1,2*	3,9±0,6*
- об'єктивно	12,1±2,2	8,3±1,6	6,8±1,6*
Диспептичний синдром	7,8±1,2	4,5±0,4*	2,4±0,3*
Астеновегетативний синдром	6,9±1,1	3,6±0,5*	2,8±0,4*
Середні строки загосння виразки	22,6±1,1	18,3±0,7	16,1±0,9
Нормалізація функціонального стану шлунка	18,9 ±2,2	14,2±2,1	12,1 ±1,8*

Примітка. * – різниця вірогідна щодо дітей I групи (p<0,05).

(ІЛ-4) та рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 (ІЛ-1Ра)) інтерлейкінів у динаміці. Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою пакету комп'ютерних програм «Statistica 6.0». Крім того, ефективність лікування оцінено за допомогою аналізу таблиць спряженості 2x2 з розрахунком критерію χ^2 (df=1) та епідеміологічних показників (RRR – зниження відносного ризику і NNT – кількість хворих, яких потрібно пролікувати для досягнення позитивного результату).

Результати досліджень та їх обговорення

Клінічна картина дітей із ВХДПК характеризувалася наявністю трьох основних синдромів (больового, диспептичного та астеновегетативного), що спостерігалися майже з однаковою частотою серед дітей порівнювальних груп. Так, до лікування больовий синдром виявлявся у 93,3% дітей I групи, у 90,0% хворих II групи та у 96,7% пацієнтів III групи (p>0,05). Аналіз інтенсивності та характеру больового синдрому встановив його періодичність, зв'язок із вживанням їжі та помірну інтенсивність у переважної більшості дітей I та II груп (85,7% та 85,2% відповідно). У 89,7% дітей III групи біль носив інтенсивний характер (p<0,05) та 48,3% осіб відмічали його постійність.

Частота проявів та інтенсивність диспептичного і астеновегетативного синдромів також залежала від цитотоксичності штамів НР. У дітей II групи диспептичний та астеновегетативний синдроми спостерігалися майже у половини осіб (53,3% та 60,0% відповідно), I групи – у 63,3% та 56,7% пацієнтів відповідно, III групи – у 73,3% та 76,7% хворих відповідно. Найбільш виражені ознаки диспептичного та астеновегетативного синдромів вірогідно частіше спостерігалися в дітей із CagA(+) штамми НР (p<0,05).

Ендоскопічна картина дітей I та II груп характеризувалася наявністю одиночного виразкового дефекту слизової оболонки неглибокого або середньої глибини, вкритого фібрином, із помірно або незначно вираженим запальним валом, набряком і гіперемією. У дітей III групи вірогідно частіше виявлявся глибокий виразковий дефект слизової оболонки або множинні ураження, дно яких вкрито фібрином, із вираженим запальним валом, набряком і гіперемією (p<0,05).

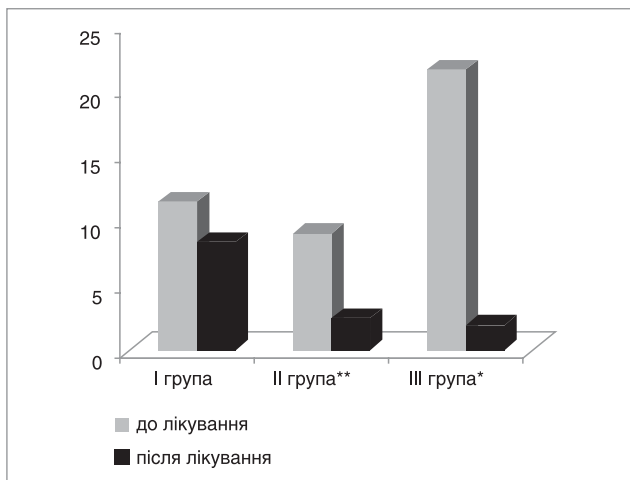
У дітей III групи рівень інтерлейкінів достовірно переважав порівняно з дітьми II групи ($\chi^2=7,89$, p<0,01) та незначно – щодо дітей I групи ($\chi^2=3,26$, p>0,05). Аналіз результатів визначення інтерлейкінового профілю показав, що до лікування в дітей трьох груп переважали прозапальні інтерлейкіни над протизапальними, однак це співвідношення вірогідно збільшилося в дітей III групи (I група – 11,45±1,68, II група – 8,97±1,42, III група – 21,6±1,57, p<0,05).

Порушення оксидантно-прооксидантного гомеостазу діагностовано у всіх обстежених дітей, проте найбільш вираженими були зміни в дітей III групи (p<0,05).

Отже, аналізуючи результати клініко-параклінічних досліджень дітей із ВХДПК до проведеного лікування, слід зазначити найбільш вираженими були прояви захворювання в пацієнтів III групи, що підтверджено багатьма дослідниками у своїх роботах щодо впливу на розвиток захворювання цитотоксичності штамів НР [3, 4].

На фоні проведеного лікування у всіх групах хворих констатовано поліпшення самопочуття і регрес основних синдромів захворювання. Однак зафіксовано суттєві відмінності в динаміці клінічних проявів залежно від схеми лікування. Так, у дітей I групи больовий синдром зник на 10,1±1,3 дня, диспептичний – на 7,8±1,2 дня, інтоксикаційний – на 6,9±1,1 дня. Проте в дітей II та III груп виявлено достовірно швидшу динаміку основних клінічних показників порівняно з дітьми I групи: больовий синдром зник на 5,6±1,2 і 3,9±0,6 дня (p<0,05), диспептичний – на 4,5±0,4 і 2,4±0,3 дня (p<0,05), інтоксикаційний – на 3,6±0,5 і 2,8±0,4 дня відповідно (p<0,05). Крім того, термін перебування на стаціонарному лікуванні дітей II групи скоротився на 3 доби, III – на 4 доби, на відміну від дітей I групи (19,3±0,7 дня, 18,1±0,9 дня і 22,6±1,1 дня відповідно, табл. 1).

Ендоскопічне дослідження на 21-у добу вказало, що в дітей I групи на місці виразкового дефекту вірогідно частіше спостерігався витягнутий рубець червоного кольору, порівняно із дітьми II та III груп (63,3%, 40,0% і 33,3% відповідно, p<0,05), та виявлялися ознаки дуоденіту (76,7%, 43,3% і 36,7% відповідно, p<0,05). Повної ерадикації НР досягнуто у 93,3% дітей із CagA(+) штамми НР, у 83,3% дітей II групи та лише у 66,7% дітей I групи (p<0,05).



Примітки: 1.* – вірогідно щодо показника в дітей I групи та показника в дітей III групи після лікування (p<0,001); 2.** – вірогідно щодо показника в дітей I групи після лікування (p<0,05).

Рис. Динаміка коефіцієнта співвідношення про- і протизапальних інтерлейкінів у дітей із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки залежно від схеми лікування

Оцінка ефективності застосування комплексного диференційованого лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей

Показник	RRR (95% CI)	NNT (95% CI)
Традиційна схема + Адаптол Традиційна схема	0,56 (0,16–2,48)	2,2 (1,71–4,32)
Традиційна схема + Адаптол + Поліоксидоній/ Традиційна схема	0,64 (0,11–3,12)	2,1 (1,51–5,43)

Динаміка змін співвідношення про- і протизапальних інтерлейкінів наведена на рисунку. Так, після лікування в дітей, що отримували лише традиційну терапію, співвідношення показників практично не змінилося ($p > 0,05$). У дітей, що отримували поєднану терапію, коефіцієнт про- і протизапальних інтерлейкінів знизився в 3,6 разу; у пацієнтів, що отримували комплексне лікування, – в 10,9 разу, хоча ще й не досягнув норми (рис.). Відсутність істотних змін у рівні інтерлейкінів вказала на тривалість запального процесу і невисоку ефективність проведеного лікування.

Динамічне спостереження за хворими підтвердило стійкість досягнутих результатів комплексного диференційованого лікування ВХДПК у дітей II та III груп: через три місяці після виписки зі стаціонару ранні рецидиви спостерігалися у 6,7% дітей II та у 33,3% дітей I групи; через півроку частота рецидивів у дітей, що отримували традиційну терапію, становила 46,7%, в дітей із СаgА(-) штамами НР – 13,3%, в дітей із СаgА(+) штамами НР, що отримували комплексне диференційоване лікування, – лише 6,7%. Через рік ознаки загострення з'явилися у 53,83% дітей I групи, у 26,7% дітей II та у 20,0% дітей III групи.

Отже, комплексне диференційоване лікування ВХДПК забезпечує більш стійкі результати лікування

рецидивів захворювання як у ранні, так і в пізні строки спостереження.

Аналіз результатів проведеного дослідження оцінки комплексного диференційованого лікування ВХДПК залежно від етіопатогенетичних показників засвідчив, що відносний ризик розвитку рецидивів захворювання знизився в 0,56 разу ($\chi^2=7,56$, $p < 0,05$) при введенні адаптолу до схеми терапії захворювання із СаgА(-) штамами НР та в 0,64 разу ($\chi^2=8,37$, $p < 0,01$) – при застосуванні адаптолу та поліоксидонію поряд із традиційною схемою лікування (табл. 2).

Висновки

Запропонований комплексний диференційований підхід до лікування ВХДПК у дітей сприяє більш швидкому регресу основних симптомів захворювання, нормалізації морфофункціональних змін, впливаючи на основні етіопатогенетичні ланки захворювання, тим самим зменшує строки перебування дитини на стаціонарному лікуванні та дає змогу досягти більш стійкої ремісії.

Перспективи подальших досліджень

Для отримання оцінки стійкості ефективності запропонованого комплексного диференційованого лікування необхідно провести динамічне спостереження за групами дітей із ВХДПК.

ЛІТЕРАТУРА

1. Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей: наказ МОЗ України від 26.05.2010 р. № 438 [Електронний документ]. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. – Назва з екрана.
2. Сокольник С.В. Генотип-специфічна терапія виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей / С.В. Сокольник // Укр. наук.-мед. молодіж. журн. – 2012. – Спец. вип., №3. – С. 289–290.
3. Сорокман Т.В. Імунологічна характеристика дітей із гастродуоденальним гелікобактеріозом / Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, Н.Є. Куцобіна // Здоров'я ребенка. – 2010. – №1 (22). – С. 12–15.
4. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов, фенотип окислительного метаболизма у больных язвенной болезнью, ассоциированной с различными штаммами Helicobacter pylori / А.А. Степанченко, Н.Г. Филиппенко, Н.Н. Прибылова [и др.] // Курск. науч.-практ. вест. «Человек и здоровье». – 2010. – №3. – С. 134–139.

5. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori in pediatric patients – 10 years' experience / I. Hojsak, T. Kos, J. Dumancic [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2012. – Vol. 171 (9). – P. 1325–1330.
6. Brown K. Incidence of peptic ulcer bleeding in the US pediatric population / K. Brown, P. Lundborg, J. Levinson // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2012. – Vol. 54 (6). – P. 733–736.
7. Etiology and treatment of childhood peptic ulcer disease in Taiwan: a single center 9-year experience / S.C. Huang, B.S. Sheu, S.C. Lee [et al.] // J. Formos. Med. Assoc. – 2010. – Vol. 109 (1). – P. 75–81.
8. Sabbì T. Short review about Helicobacter pylori infection in pediatric age: epidemiological and clinical findings, diagnosis, therapy and role of probiotics / T. Sabbì // Pediatr. Med. Chir. – 2011. – Vol. 33 (5–6). – P. 221–226.
9. Sykora J. Helicobacter pylori in pediatrics / J. Sykora, M. Rowland // Helicobacter. – 2011. – Vol. 16, Suppl. 1. – P. 59–64.

ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ

С.В. Сокольник

Резюме. Проведен сравнительный анализ эффективности комплексного дифференцированного лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей и традиционного противоязвенного лечения. Доказано, что комплексный дифференцированный подход к лечению заболевания способствует более ранней и стойкой ремиссии и уменьшает частоту развития рецидивов.

Ключевые слова: дети, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, дифференцированное лечение.

JUSTIFICATION PATHOGENETIC TREATMENT OF DUODENAL ULCER AT CHILDREN

S.V. Sokolnyk

Summary. A comparative analysis of the efficiency of complex differential treatment of duodenal ulcer at children and traditional anti-ulcer treatment. It is proved that the use of an integrated campaign to differential treatment of the disease will get an earlier and stable remission and decrease the incidence of recurrence.

Key words: children, duodenal ulcer, differential treatment.