

**ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

**АЛІ САМЕХ АЛІ**

УДК 616.33-002-053.2-07-085:616-022.7:579.835.12

**УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ  
ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДИСПЕПСІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З  
ГЕЛІКОБАКТЕР-ШЛОРИ ІНФЕКЦІЄЮ, У ДІТЕЙ**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О.О.Богомольця МОЗ України, м. Київ.

### **Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор **Лукашук Віктор Дмитрович**, кафедра педіатрії №5 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри (м. Київ).

### **Офіційні опоненти**

доктор медичних наук, професор **Тяжка Олександра Василівна**, кафедра дитячих і підліткових хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України, професор кафедри (м. Київ);

доктор медичних наук, професор **Белоусова Ольга Юріївна**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри педіатричної гастроентерології та нутріціології.

Захист відбудеться « 6 » березня 2018 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

Автореферат розісланий « 2 » лютого 2018 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

Л.В. Квашніна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Функціональна диспепсія (ФД) є найпоширенішим гастроентерологічним захворюванням як у дітей (49,1%) (О.Г. Шадрін, 2014; О.Ю. Белоусова, 2017), так і в дорослих (40%), що суттєво впливає на якість життя у їхніх родинах та потребує значних економічних витрат (Н.В. El-Serag, N.J. Talley, 2004). Так, у Великій Британії витрати на діагностику та лікування ФД становлять близько 1 млрд фунтів на рік (В.Е. Ласу, 2013). З огляду на поширеність у дітей та дорослих ФД є актуальною медико-соціальною проблемою.

Римські рекомендації (Рр) III та IV є базисом як для клінічної практики, так і для проведення подальших наукових досліджень (D.A. Drossman, 2006, 2016). У порівнянні з Рр-III, у Рр-IV основу діагностики ФД перенесено з виключення органічної природи хвороби на оцінку клінічних симптомів: запропоновано у визначенні ФД не використовувати складову «немає доказів за органічне захворювання», а рекомендовано зосередитися на клінічних симптомах. Тобто діагноз ФД базується на клінічних проявах з мінімальним використанням діагностичних тестів.

У Рр-III наведено діагностичні критерії, класифікацію ФД, а диспепсію у дітей, інфікованих *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), віднесено до функціональних захворювань (D.A. Drossman, 2006). Визначено клінічні форми ФД: постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС), епігастральний больовий синдром (ЕБС), змішана функціональна диспепсія (ЗФД). Важливо зазначити, що в Рр-III дітям із ФД було рекомендовано призначати антигелікобактерну терапію (АГБТ) у разі виявлення *H. pylori*-інфікування та з урахуванням тривалого її перебігу (P. Malfertheiner, J. Mossner et al., 2003; D.A. Drossman, 2006; D.Y. Graham, M.P. Dore, 2016). На противагу, у Рр-IV зазначено, що недоцільно проводити тестування на *H. pylori*-інфікування, оскільки останнє зазвичай є безсимптомним (D.A. Drossman, 2016). Крім того, інфікування *H. pylori* частіше відбувається в дитячому віці й лише в частини дітей супроводжується клінічними проявами (G. Veres, E. Pehlivanoglu, 2007; J.S. Hyams, C. Di Lorenzo, 2016).

Значні досягнення у вивченні *H. pylori*-інфекції базуються на дослідженнях ESPGHAN і NASPGHAN за період 1996-2011 рр. (S. Koletzko, 2011). В оновлених рекомендаціях 2016 року розроблено нові показання до АГБТ, що базуються не виключно на *H. pylori*-інфікуванні, а й на результатах клінічного дослідження з аналізом шлунково-кишкових проявів для встановлення їхнього основного чинника (N. Jones, S. Koletzko, K. Goodman et al., 2017). При призначенні АГБТ ураховують ризики та її переваги. У разі планування АГБТ конкретній дитині доцільно для підтвердження *H. pylori*-інфекції під час гастродуоденоскопії узяти додаткові біоптати для швидкого уреазного тесту та мікробіологічного дослідження. Крім того, перед проведенням АГБТ рекомендовано визначити чутливість *H. pylori* до антимікробних препаратів. На даному етапі зазначені рекомендації

імплементувати в педіатричну практику складно, а діагнози гастрит та ФД надалі залишаються клінічними.

У практику впроваджено рекомендації п'яти Маастрихтських консенсусів з діагностики та лікування *H. pylori*-інфекції у дорослих (1996, 2000, 2005, 2010, 2015 pp.) (P. Malfertheiner, F. Megraud, 2012; Maastricht-V, 2015). Автори Кіотських рекомендацій з хронічного гастриту (ХГ) описали *H. pylori*-асоційовану диспепсію, розробили її діагностичний алгоритм та запропонували нове визначення *H. pylori*-асоційованої диспепсії (K. Sugano, J. Tack et al., 2015). Отже, на даний час немає однозначної думки про зв'язок ФД та *H. pylori*-інфікування в дітей, оскільки існує міждисциплінарна неузгодженість.

Золотим стандартом визначення *H. pylori* в дорослих із хронічною гастродуоденальною патологією є інвазивні методи: езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС) і дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка (СОШ) (P. Malfertheiner, F. Megraud, 2012; Maastricht-V, 2015). Оскільки в дітей під час ЕГДС існує високий ризик інфікування *H. pylori* та вірусами гепатиту В та С, використовують неінвазивні безпечні методи для виявлення інфікування *H. pylori* за наявності протипоказань до проведення ЕГДС і/або біопсії СОШ, а також для визначення *H. pylori*-статусу (F. Megraud, P. Lehours, 2007; О.П. Волосовець, С.Д. Салтанова, 2012). Ураховуючи, що в Рр-III при виявленні *H. pylori*-інфікування у хворих на ФД доцільно запропонувати АГБТ за відсутності протипоказань (D.A. Drossman, 2006), потребують вивчення клінічного значення неінвазивні методи визначення *H. pylori*-статусу в дітей з ФД для розробки показань до проведення АГБТ.

Основними напрямками оптимізації АГБТ є застосування ад'ювантної терапії (схема АГБТ + пробіотики або вітамін D і/або імуномодулятори та інші) (О.В. Тяжка, 2013; О.Ю. Белоусова, 2017) та розробка схем послідовної АГБТ (ПАГБТ) для подолання резистентності *H. pylori* до антибіотиків, оскільки ефективність останньої вища в порівнянні з класичною потрійною.

Ураховуючи значну поширеність ФД у дітей, інфікованих *H. pylori*, суттєві соціально-економічні витрати, труднощі об'єктивної діагностики, тривалий перебіг та недостатню ефективність патогенетичної терапії, актуальним завданням є розробка показань до АГБТ з метою удосконалення діагностики та оптимізації терапії ФД.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота пов'язана з науковою тематикою кафедри педіатрії №5 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця та є фрагментом планової НДР «Клінічне значення визначення інтерлейкінів у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією», номер держреєстрації 0114U000511, 2014-2016 pp.; «Оптимізація лікування хронічного гастродуоденіту, асоційованого з *H. pylori*-інфекцією, у дітей на основі розробки послідовної ерадикаційної терапії з використанням де-нолу», номер держреєстрації 0111U000662, 2011-2013 pp.

**Мета дослідження:** удосконалення діагностики функціональної диспепсії у дітей, інфікованих *H. pylori*, та оптимізація антигелікобактерної терапії на основі препарату вісмуту шляхом індивідуалізованого відбору до її проведення.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити клінічні прояви функціональної диспепсії, асоційованої з *H. pylori*, у дітей та встановити *H. pylori*-статус на основі неінвазивних методів, визначити чинники виникнення функціональної диспепсії та предиктори ефективності антигелікобактерної терапії.

2. Визначити кислотоутворюючу функцію шлунка та значення показників пепсиногену-1 сироватки крові в дітей з функціональною диспепсією.

3. Оцінити забезпечення вітаміном D у дітей з функціональною диспепсією, асоційованою з *H. pylori*, до призначення антигелікобактерної терапії.

4. Обґрунтувати показання до індивідуалізованого відбору дітей з функціональною диспепсією до проведення антигелікобактерної терапії.

5. Оцінити ефективність різних схем антигелікобактерної терапії на основі препарату вісмуту в дітей з функціональною диспепсією.

**Об'єкт дослідження:** функціональна диспепсія, асоційована з *H. pylori*, у дітей.

**Предмет дослідження:** показники кислотоутворюючої функції шлунка, сироваткового ПГ-1, показники моторно-евакуаторної функції шлунка, інфікування *H. pylori*, токсигенність *H. pylori* CagA, ефективність антигелікобактерної терапії на основі препарату вісмуту з включенням вітаміну D у дітей з функціональною диспепсією.

**Методи дослідження:** клініко-анамнестичний (оцінювали клінічні форми хвороби за Римськими критеріями III, ступінь клінічних проявів ФД – за бальною шкалою), лабораторні (загальний і біохімічний аналізи крові), серологічні (імуноферментний аналіз), інструментальні (ЕГДС зі швидким уреазним тестом, внутрішньошлункова експрес-рН-метрія, УЗД органів черевної порожнини, УЗД шлунка з питним навантаженням), <sup>13</sup>C-уреазний дихальний тест, визначення антигенів *H. pylori* у випорожненнях, статистичні.

**Наукова новизна** здобутих результатів полягає у тому, що:

*уперше:*

– на основі проведеного комплексного дослідження наведено інтегральну клініко-параклінічну характеристику ФД у *H. pylori*-інфікованих дітей з нормальним забезпеченням вітаміном D та з недостатнім забезпеченням або дефіцитом вітаміну D, що дозволило визначити предиктори неуспішної ерадикації *H. pylori* та розробити індивідуалізовані показання до АГБТ;

– визначено взаємозв'язок між ступенем обсіменіння *H. pylori* СОШ та гіперпепсиногенемічними показниками в дітей з недостатнім забезпеченням або дефіцитом вітаміну D;

– розроблено та апробовано схеми семиденної та послідовної АГБТ на основі препарату вісмуту, що забезпечують високий показник успішної ерадикації у дітей з ФД;

– доведено, що у хворих на ФД з недостатнім забезпеченням та дефіцитом вітаміну D доцільно до АГБТ включати ад'ювантну складову у вигляді препарату вітаміну D у дозі 2000 МО щоденно впродовж 3-х тижнів з метою підвищення її ефективності для ерадикації *H. pylori*.

– розроблено та апробовано терапевтичний алгоритм ФД у дітей, інфікованих *H. pylori*, що дозволяє виділити пацієнтів для впливу на чинники ризику та оптимізувати лікування хворих на ФД з використанням АГБТ на основі препарату вісмуту;

– визначено предиктори успішної ерадикації у дітей з ФД. Обґрунтовано етіопатогенетичну доцільність проведення АГБТ на основі препарату вісмуту з включенням ад'ювантної складової у вигляді препарату вітаміну D хворим на ФД з недостатнім забезпеченням або дефіцитом вітаміну D та високим показником сироваткового ПП-1;

*поглиблено та уточнено:*

– зв'язок між порушенням акомодативної та моторно-евакуаторної функцій шлунка в пацієнтів з клінічними формами ФД для інтерпретації постпрандіальних проявів;

*подальшого розвитку набули:*

– уявлення про формування ФД у дітей зі статусом CagA«+» *H. pylori*;

– застосування УЗ-тесту з питним навантаженням для оцінки моторно-евакуаторної функції шлунка й вісцеральної гіперчутливості в дітей з ФД, асоційованою з *H. pylori*.

**Практичне значення здобутих результатів.** На основі вивчення клінічного перебігу ФД у *H. pylori*-інфікованих дітей запропоновано використовувати комплекс необхідних та інформативних неінвазивних методів діагностики.

За результатами УЗ-тесту з питним навантаженням у дітей виявляли порушення моторно-евакуаторної та сенсорної функцій шлунка на основі визначення акомодативної, евакуаторної функцій шлунка та вісцеральної гіперчутливості для інтерпретації клінічних проявів ПДС.

Порівняльне вивчення антигену цитотоксичності CagA або антитіл до антигену CagA *H. pylori* за допомогою тест-системи «ХелікоБест-антитіла» (метод ПЛР) зі швидким уреазним тестом і гістологічним дослідженням біоптатів СОШ довело важливість визначення зазначеного антигену як для діагностики інфікованості *H. pylori* та статусу дитини, так і для передбачення ефективності АГБТ.

Розроблено та впроваджено діагностичний алгоритм ФД у дітей, інфікованих *H. pylori*, з урахуванням чинників ризику, клінічних та морфологічних досліджень біоптатів СОШ, результатів неінвазивних методів тестування на *H. pylori*-інфікування, виявлення недостатнього забезпечення та дефіциту вітаміну D.

Розроблено та впроваджено схеми семиденної та послідовної АГБТ на основі препарату вісмуту в дітей з ФД з урахуванням *H. pylori* CagA-статусу, що забезпечують високий показник успішної ерадикації. Включення ад'ювантної складової у вигляді препарату вітаміну D у дозі 2000 МО щоденно впродовж трьох тижнів дітям із недостатнім забезпеченням та дефіцитом вітаміну D підвищує ефективність АГБТ.

**Упровадження результатів дослідження.** Результати дослідження, що стосуються діагностичного та терапевтичного алгоритмів ФД, асоційованої з *H. pylori*, у дітей, а також вибору схеми АГБТ на основі препарату вісмуту з урахуванням забезпечення дитини вітаміном D, упроваджено в роботу педіатричних відділень №1 та №2 Дитячої клінічної лікарні №3 Солом'янського р-ну м. Києва та Міської дитячої лікарні Рівненської міської ради.

Основні положення дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес кафедри педіатрії №5 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця.

**Особистий внесок здобувача.** Автор виконав патентно-інформаційний пошук, проаналізував наукову літературу за темою дослідження, сформулював тему дисертації, мету та завдання дослідження, виконав обстеження та лікування дітей з ФД відповідно до дизайну дослідження, самостійно провів усебічний аналіз клінічного матеріалу, первинну обробку отриманих результатів та статистичний аналіз. Разом із науковим керівником сформулював висновки та практичні рекомендації, що впливають з результатів дослідження. Підготував доповіді на науково-практичні конференції, з'їзди та конгреси, наукові публікації та дисертацію – до захисту. Рукопис дисертації є особистою науковою працею дисертанта.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на наукових конференціях: «Інновації в дитячій гастроентерології та нутріціології в практиці дитячого та сімейного лікаря» (м. Харків, 2016; 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії: міждисциплінарний підхід в лікуванні та реабілітації дітей» (м. Київ, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої гастроентерології» (м. Київ, 2017); науково-практичній конференції лікарів-педіатрів «Сидельниковські читання» (м. Львів, 2016; м. Полтава, 2017), науково-практичній конференції «Проблеми та перспективи сучасної педіатрії» (2016); науково-практичній конференції «Медико-соціальні проблеми дитячого віку» (м. Тернопіль, 2017) та конгресі педіатрів України (2015).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, з них 7 статей – у фахових виданнях (5 статей – у журналах, що входять до наукометричних баз даних Google Scholar і Scopus), та тез доповідей – 2. Одержано 1 деклараційний патент України на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційну роботу викладено на 148 сторінках друкованого тексту, вона містить вступ, огляд літератури, матеріали й методи дослідження, результати власного дослідження, висновки, практичні рекомендації та список використаних джерел. Дисертація містить 38 таблиць і 3 рисунки. Список використаних посилань складає 22 аркуші та містить 206 наукових публікацій, з них 83 викладено кирилицею, 123 – латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Для досягнення мети дисертаційної роботи та вирішення поставлених завдань за період 2013-2017 рр. було обстежено 122 дитини з ФД віком 6-17 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в діагностичних відділеннях №1 та №2 Київської міської дитячої клінічної лікарні №3. I групу (основну) склали 60 дітей; II групу (порівняння) – 62 дитини. Середній вік у I групі –  $9,5 \pm 2,51$  року. Контрольну групу склали 30 здорових дітей цього ж віку (14 хлопчиків і 16 дівчаток).

Дослідження виконано з дотриманням положень GCP (1996), Конвенції про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 року), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (1964-2002 рр.) і згідно з Наказом МОЗ України №281 від 01.11.2001 року (протокол засідання №96 від 30.05.2016 року). У кожному випадку було одержано поінформовану згоду батьків на проведення клінічних спостережень, які були дозволені Комісією з питань біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 90 від 17.09.2014 року).

Діагноз ФД встановлювали згідно з критеріями Pp-III та Pp-IV на основі даних загальноклінічного, лабораторного та інструментального обстеження відповідно до наказу МОЗ України №59 від 29.01.2013 року «Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей». Діагностували ФД після виключення органічної патології за результатами ендоскопії та гістологічного дослідження біоптатів. Ступінь вираженості клінічних проявів ФД оцінювали за бальною шкалою: 0 – відсутність симптому; 1 – незначно виражений симптом, що минає спонтанно й 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. Діагностували три клінічні форми ФД: ПДС – у 27 дітей, ЕБС – у 14, змішана ФД – у 19 дітей.

У дослідження включали лише дітей, у яких ЕГДС була необхідним діагностичним методом, з урахуванням скарг, анамнезу та клінічних проявів хвороби. Критерієм включення дітей у дослідження була відсутність будь-яких ендоскопічних змін СОШ та СОД, відповідно до Pp-III.

Критерії включення дітей у дослідження: наявність у них мінімум одного із зазначених нижче симптомів, що виникли вперше не менш ніж за 6



останніх місяців та утримувалися три місяці (згідно з Рр-III), за відсутності органічних, системних або метаболічних захворювань (у тому числі за результатами гастродуоденоскопії): почуття переповнення після їжі, ранне насичення їжею, епігастральний біль, печія (частіше 1 разу на тиждень); інформована згода батьків; верифікований діагноз ФД; вік 6-17 років; виявлення *H. pylori*; уперше отримували АГБТ.

Критерії невключення: органічна патологія – гастрит, дуоденіт, дуоденальна виразка та інші захворювання.

Критерії виключення з дослідження: наявність симптомів тривоги, гастриту, ерозивних змін стравоходу та ДПК, виразкової хвороби шлунка; клінічних проявів хвороби печінки (збільшення АсАТ, АлАТ), нирок (підвищення креатиніну); прийом препаратів (що впливають на моторику ШКТ і/або секреторну функцію шлунка та ЦНС) упродовж 4 тижнів до початку дослідження: застосування антисекреторних препаратів та антибіотиків менше ніж за один місяць до проведення 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); батьки не давали згоди на обстеження.

На першому етапі дослідження діагностували ФД за результатами анамнезу: чинники виникнення та тривалість клінічних проявів. Усім дітям проводили загальні клінічні та біохімічні аналізи крові, аналіз сечі й калу, ЕГДС – ендоскопом OLYMPUS CLE-10 (Японія) з виконанням швидкого уреазного тесту (CLO-тест) (URE-HP test, PLIVA-Lachema, Чехія), УЗД органів черевної порожнини. Для оцінки стану кислотоутворюючої функції (КУФ) шлунка виконували внутрішньошлункову ендоскопічну рН-метрію на ацидогастрографі АГ-1рН-М №139 (Україна). Для оцінки моторики шлунка та показників вісцеральної гіперчутливості проводили УЗ-тест із питним навантаженням. Дослідження акомодативної та евакуаторної функцій здійснювали шляхом вимірювання площі перетину склепіння шлунка: до питного навантаження, після кожних 200 мл води з інтервалом у 3 хвилини (всього 3 рази), а також через 5 хвилин після завершення тесту. Під час дослідження фіксували відчуття тяжкості, дискомфорту або болю та час їх виникнення. Показниками норми слугували результати обстеження групи контролю.

Відібрали 60 дітей, інфікованих *H. pylori*, з діагнозом ФД, яким планували АГБТ. Перед проведенням АГБТ у всіх дітей визначали сироватковий 25-гідроксиколекальциферол (25(OH)D, вітамін D), а в частини дітей за відсутності визначення сумарних антитіл до антигену *H. pylori* CagA сироватки крові – антиген CagA методом ПЛР. За результатами визначення 25(OH)D встановлено нормальне забезпечення вітаміном D у 22 дітей I-2(л) групи, а знижене забезпечення або дефіцит вітаміну D – у 38 дітей: у 30 I-1(л) групи та у 8 дітей I-2(л) групи.

Проаналізували показання до АГБТ і встановили, що у 24 дітей з ФД, інфікованих *H. pylori*, виникла необхідність одночасного її проведення з іншими членами родини першого або другого ступеня споріднення, які хворіли на гастрит, дуоденальну виразку або рак шлунка. У 13 дітей показанням до АГБТ було обсіменіння *H. pylori* II ступеня в біоптатах СОШ, а в решти 23 дітей з тривалим інфікуванням *H. pylori* та наявним *H. pylori* CagA-статусом – вимоги батьків.

На другому етапі, терапевтичному, дітям було проведено АГБТ; вони склали I (основну) групу.

*Дизайн дослідження.* Діти I (основної) групи отримували різні схеми потрійної АГБТ, і залежно від її варіанту сформовано 2 лікувальні групи. I-1(л) групу склали 30 дітей з дефіцитом вітаміну D, які отримували модифіковану схему ПАГБТ на основі препарату вісмуту: спочатку 5-денний подвійний комплекс (препарат вісмуту + амоксицилін), а в подальшому – 5-денний потрійний (препарат вісмуту + амоксицилін + кларитроміцин) у комплексі з препаратом вітаміну D у дозі 2000 МО/доба з першого дня ПАГБТ упродовж трьох тижнів; I-2(л) групу склали 30 дітей, які отримували потрійну схему АГБТ на основі препарату вісмуту без вітаміну D; тривалість лікування – 7 днів.

Дітей II групи (порівняння) розподілено на 3 лікувальні групи: II-1(л) групу склали 30 дітей, які отримували стандартну 7-денну потрійну АГБТ на основі інгібітору протонної помпи (ІПП) (лансопразол + амоксицилін + кларитроміцин); II-2(л) групу склали 17 хворих на ФД, які отримували різні схеми АГБТ (без вітаміну D); II-3(л) групу склали 15 хворих на ФД, асоційовану з *H. pylori*, які не отримували АГБТ, їм призначали прокінетики, антацидні, антисекреторні препарати або їх поєднання в разі виражених клінічних проявів. Для оцінки ефективності АГБТ контроль ерадикації *H. pylori* проводили через 4 тижні за результатами stool-тестів.

Статистичну обробку результатів дослідження провели з використанням комп'ютерного програмного забезпечення IBM SPSS Statistics Base (v.22.0). Статистичний аналіз отриманих параметричних показників виконано за допомогою t-критерію Стьюдента. Для непараметричних показників застосовували критерій Вілкоксона для пов'язаних груп і критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні – для непов'язаних груп. Для оцінки щільності кореляційного зв'язку розраховували коефіцієнт Пірсона та рангової кореляції Спірмена. Лінійний регресійний аналіз проводили за наявності функціональних залежностей між двома групами випадкових величин. Для оцінки впливу певних чинників на розвиток клінічних подій було використано розрахунки відносного ризику (ВР), а також відношення шансів розвитку події (ВШ). Число хворих, яких необхідно лікувати (ЧХНЛ), визначали за допомогою методу Newcombe-Wilson у межах 95% ДІ. Отримані результати вважали статистично значущими при  $p \leq 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** У I групі гастроентерологічний родинний анамнез (батьки та/чи родичі I або II лінії

споріднення) був обтяжений у 46 (76,6%) дітей: у 26,7% – гастродуоденальними захворюваннями, у 8,3% – захворюваннями печінки та жовчного міхура, у 41,7% – поєднаною гастродуоденальною та гепатобіліарною патологією. Зазначене свідчить про значення спадкових чинників у розвитку ФД. У дітей з обтяженою спадковістю хвороба маніфестувала у  $8,7 \pm 2,1$  року, на відміну від дітей з необтяженою спадковістю ( $11,3 \pm 2,9$  року).

У направленні на госпіталізацію було зазначено різні діагнози: гастрит, гастродуоденіт, дуоденіт, дуоденальна виразка, панкреатопатія, дискінезія жовчовивідних шляхів, біліарна дисфункція, вегетативна дисфункція, хронічні рецидивуючі болі в животі, дуоденогастральний рефлюкс, гельмінтоз, лямбліоз, синдром подразненого кишечника, *H. pylori*-інфікування та інші, але в жодному з випадків діагноз ФД не встановлювався.

Аналіз психосоціальних чинників ФД виявив нераціональне харчування: 30% дітей харчувалися нерегулярно (2-3 рази на день), 40% дітей вживали газовані напої та продукти, що містять підсилювачі смаку та барвники, тільки в половині дітей у родинах приділяли увагу здоровому харчуванню. Більшість дітей (72,5%) понад 3 години на день витрачали на перегляд телепередач та комп'ютерні ігри, а також не перебували на прогулянках, 62,5% – на підготовку уроків. Отже, більшість дітей з ФД зазнали впливу гіподинамії, інформаційного перевантаження та психоемоційної напруги.

Діагностували три клінічні форми ФД: ПДС – у 27 (45,0%) дітей, ЕБС – у 14 (23,3%), змішана ФД – у 19 (31,7%) дітей. У I групі було 28 (46,7%) хлопчиків і 32 (53,3%) дівчинки; переважали діти з ПДС, з них хлопчиків –  $51,8 \pm 6,1\%$ ,  $p < 0,05$ . Тривалість ФД на момент встановлення діагнозу була різною (1-7 років) і склала в середньому 3,37 року; переважали діти з тривалістю хвороби до 1 року – 46,7% ( $n=28$ ).

Найчастіший клінічний прояв ФД – болі в епігастрії – виявлено у 55 (91,7%) дітей, швидке насичення їжею – у 37 ( $61,7 \pm 4,3\%$ ), відчуття переповнення після їжі – у 28 ( $46,7 \pm 4,3\%$ ), відрижку та печію – у 12 ( $20,0 \pm 3,2\%$ ) і 7 ( $11,7 \pm 2,1\%$ ) хворих відповідно. Різною була частота диспептичних проявів та болю в епігастрії при клінічних формах ФД. Дітям із ФД властива мінливість больових проявів у поєднанні з диспептичними. У разі ЕБС домінують болі в епігастрії та/або навколо пупка, а при ПДС – диспептичні прояви, у разі ЗФД – поєднання болю та диспептичних проявів. Оцінку диспептичних проявів та абдомінального болю в балах у I та II групі наведено в таблиці 1.

У I групі не виявлено порушень фізичного розвитку за показниками росту, маси тіла та росто-ваговим індексом. У 83,3% дітей виявлено вегетативну дисфункцію з переважанням парасимпатикотонії. Установлено, що найчастіше діти скаржилися на болі в епігастрії. У хворих на ФД неінтенсивні ниючі болі локалізувалися в епігастрії і не залежали від статі.

Таблиця 1

## Клінічні прояви функціональної диспепсії у дітей, у балах

Клінічні прояви	I група (n=60)	II група (n=62)
	M±m	M±m
Епігастральні болі	2,07±0,76	2,05±0,75
Відчуття переповнення після їжі	1,81±0,75	1,87±0,76
Швидке насичення їжею	1,63±0,74	1,74±0,47
Відрижка та печія	1,93±0,8	2,01±0,76

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

У I групі КУФ була підвищеною у 28 (46,6%) дітей, збереженою – у 27 (45%), зниженою – у 5 (8,3%) дітей. Підвищеною КУФ була у 42,8% дітей 6-11 років, у 57,2% дітей 12-17 років, і не залежала від тривалості хвороби, а також від тривалості інфікування *H. pylori*. Частота підвищеної КУФ при клінічних формах ФД складала: ПДС – 44,4%, ЕБС – 50%, ЗФД – 47,4%. У дітей з ПДС підвищена КУФ шлунка найчастіше супроводжувалася підвищеною шлунковою моторикою у порівнянні з ЕБС,  $p < 0,05$ . Зазначене враховували при виборі схеми АГБТ.

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

У I групі показники сироваткового ПГ-1 знаходились у межах 31,5-110,3 нг/мл, а в здорових – у межах 20-98 нг/мл. В останніх показники концентрувались у діапазоні 46,2-57,6 нг/мл, що і було прийнято нами за норму. При ФД в обстежених дітей переважали значно вищі показники ПГ-1 – понад 57,6 нг/мл, що характеризували як гіперпепсиногенемію. У здорових дітей підвищений показник ПГ-1 виявлено лише у 16,7%, при ФД – у 50,9%, що дозволило розглядати гіперпепсиногенемію як маркер ФД, асоційованої з *H. pylori*. Крім того, у гіперпепсиногенемічних хворих мала місце підвищена КУФ шлунка.

У всіх 60 обстежених дітей I групи з ФД провели ЕГДС і виявили незмінену СОШ і СОД у 45 (75%) дітей, антральну еритематозну гастропатію – у 15 (25,0%) дітей, а у 6 із них – ще й антральну нодулярність. Останню найчастіше візуалізували у віці 6-9 років; не встановлено її залежності від статі. Оскільки антральна нодулярність є проявом інфікування *H. pylori*, на момент проведення ЕГДС її виявляли лише в частини вперше інфікованих *H. pylori* дітей.

Результати гістологічного дослідження біоптатів шлунка та дуоденум в обстежених дітей – не виявлено запальних змін у СОШ та СОД, а виявлено

різні ступені обсіменіння *H. pylori*: I ступінь – у 37 (61,7%), II – у 22 (36,7%), III ступінь – в 1 (1,6%) дитини. Отже, у більшості хворих із ФД (75%) без наявності візуальних запальних змін СОШ виявлено її обсіменіння *H. pylori*.

Перший напрям нашого дослідження – визначити *H. pylori*-статус у дітей з ФД за допомогою неінвазивних тестів. За результатами еталонних методів у 60 із 68 обстежених дітей виявлено дійсно позитивні результати дослідження. Показники  $^{13}\text{C}$ -сечовинного дихального тесту в дітей з ФД коливалися в діапазоні 3,50-29,90; медіана склала  $11,35 \pm 1,02\%$ , 95% ДІ для медіани склав 7,50-12,21%. Порогове значення  $^{13}\text{C}$ -сечовинного дихального тесту для 30 хвилини встановили на рівні 3,2%. Дійсно позитивні результати  $^{13}\text{C}$ -сечовинного дихального тесту встановлено у 55 дітей, і лише у 2 дітей результат був хибнопозитивним (результат еталонних методів – негативний). За цими показниками розраховано чутливість та специфічність: 93,2% і 77,8% відповідно.

Проаналізували результати визначення антигенів *H. pylori* у випорожненнях методом ПЛР у 68 хворих на ФД (60 дітей I групи та 8 дітей II групи). Дійсно позитивні та дійсно негативні результати виявлено у 54 і 6 дітей відповідно. За цими показниками розраховано чутливість та специфічність: 91,5% та 66,7% відповідно. Зазначений метод визначення антигену *H. pylori* у випорожненнях показав високу чутливість і специфічність у діагностиці *H. pylori*-інфікування дітей з ФД. Власні результати співпадають із заключенням інших дослідників (M.R. Iranikhah, S. Ghadir, 2013).

У 68 хворих на ФД проаналізували результати визначення сироваткових антитіл трьома серологічними методами: сироваткові антитіла IgA до *H. pylori*, антитіла IgG до *H. pylori*, сироваткові антитіла CagA IgG до *H. pylori*.

Дійсно позитивні та дійсно негативні результати визначення антитіл у I групі виявили наступні: антитіла до *H. pylori* IgA – у 35 і 5 хворих відповідно; чутливість та специфічність методу – 63,6% та 38,5% відповідно; антитіла до *H. pylori* IgG – у 41 і 6 хворих відповідно; чутливість та специфічність методу – 74,5% та 46,2% відповідно; антитіла до *H. pylori* CagA IgG – у 40 і 20 відповідно; чутливість та специфічність методу – 88,9% та 87,0% відповідно. Отже, у I групі зі статусом *H. pylori* CagA«+» було 40 дітей, а зі статусом *H. pylori* CagA«-» – 20.

Провели порівняння чутливості та специфічності трьох серологічних методів і встановили, що найвищі показники чутливості та специфічності властиві методу визначення антитіл до *H. pylori* CagA IgG сироватки крові, а найнижчі – методу визначення антитіл до *H. pylori* IgA: чутливість – 63,6%, специфічність – 38,5%.

Порівняльна оцінка чутливості серологічних тестів складає 74,5-88,9% поряд із високою специфічністю (38,5-87,0%), чутливість стул-тесту теж висока (83,3-91,5%), але із широким діапазоном специфічності (57,1-69,2%). Зазначене свідчить, що серологічні тести та стул-тести є взаємозамінними та можуть доповнювати один одного, але в немовлят і дітей перевагу надають

стул-тестам (не складно зібрати зразок), що співпадає з рекомендаціями інших дослідників (M.R. Iranikhah, S. Ghadir, 2013).

За результатами серологічних тестів зроблено заключення щодо відбору дітей з ФД для проведення АГБТ: високі показники активності інфекції *H. pylori* (позитивні результати визначення антитіл до антигену *H. pylori* IgA та/або позитивні результати визначення антитіл до антигену *H. pylori* CagA) є показанням для проведення АГБТ; серопозитивні показники *H. pylori* за негативних показників активності інфекції *H. pylori* (негативні результати визначення антитіл до антигену *H. pylori* IgA та/або негативний результат визначення антитіл до антигену *H. pylori* CagA) не є протипоказанням для призначення АГБТ, але її ефективність у таких дітей значно нижча.

Таким чином, проведене нами дослідження продемонструвало доцільність оцінки в конкретної дитини її *H. pylori*-статусу на основі неінвазивних тестів. *H. pylori* CagA«+»-статус дитини з ФД є критерієм відбору хворого для проведення АГБТ. Можна заключити, що <sup>13</sup>C-сечовинний дихальний тест та серологічні тести не є еквівалентними для характеристики змін у шлунку при гелікобактерній інфекції, але вони можуть слугувати діагностичними критеріями *H. pylori*-інфікування та маркерами для оцінки *H. pylori*-статусу.

Деталізували тривалість інфікування *H. pylori*: уперше виявлене інфікування – у 27 дітей, інфікування 1-2 роки – у 12, 2-3 роки – в 11, інфікування понад 3-5 років – у 10 дітей.

Другий напрям проведеного дослідження – оптимізувати схеми АГБТ на основі препарату вісмуту в дітей з ФД та оцінити їхню ефективність. Ефективність АГБТ у обстежених дітей наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

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

Лікувальні групи	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=17)	Отримували АГБТ (без вітаміну D)	5	29,4

II-3(л) (n=15)	Базисна терапія (не отримували АГБТ)	–	0
----------------	---	---	---

Вочевидь, показник ефективної ерадикації у дітей I групи склав 78,3% (47 із 60 дітей): у I-1(л) та I-2(л) групі – 73,3% і 83,3% відповідно.

Проаналізували показник ефективної ерадикації з урахуванням клінічної форми ФД і встановили, що він склав при ПДС 77,8%, при ЕБС – 78,6%, при змішаній ФД – 78,9%, і не залежав від клінічної форми.

Динаміка клінічних проявів ФД після завершення АГБТ була різною: болі в епігастрії тривали у 15 із 47 (31,9%) дітей з успішною ерадикацією, а у 12 з 13 дітей (92,3%) з неуспішною ерадикацією зберігалися болі в епігастрії та диспептичні прояви.

У I групі проаналізували показник успішної ерадикації *H. pylori* залежно від тривалості інфікування *H. pylori* та встановили, що найвищий показник (96,3%) був у дітей з інфікуванням *H. pylori* до 1 року, у дітей з інфікуванням 1-3 роки та понад 3 роки він склав 17,4% та 20% відповідно. Висока ефективність АГБТ у дітей з тривалістю інфікування до 1 року свідчить, що нетривалий стаж інфікування *H. pylori* є предиктором успішної ерадикації.

У 24 дітей I групи показання до застосування АГБТ базувалося на одночасному її проведенні членам родини першого або другого ступеня споріднення – хворим на ХГ, дуоденальну виразку або рак шлунка. У I-1(л) та I-2(л) групи увійшли 11 та 13 дітей із зазначених родин відповідно: показник успішної ерадикації спостерігали у 21 дитини з 24. Зазначене свідчить про високий показник успішної ерадикації у дітей з осередку з високим інфікуванням *H. pylori*, що збігається з результатами інших дослідників (О.П. Волосовець, С.Д. Салтанова, 2012).

Проаналізувавши ефективність АГБТ у I групі 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 недостатнім забезпеченням та дефіцитом вітаміну D.

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

У II-1(л) групі АГБТ була ефективною у 21 (70%) з 30 дітей: у 20 (95,2%) із 21 дитини зі статусом *H. pylori* CagA«+» та в 1 (11,1%) з 9 дітей зі

статусом *H. pylori* CagA«-». У дітей з *H. pylori* CagA«-»-статусом у зазначеній групі стандартної семиденної трикомпонентної АГБТ на основі лансопрозолу виявлено низький показник успішної ерадикації.

У II-2(л) групі АГБТ була ефективною у 5 (29,4%) із 17 дітей: у 4 (80%) з 5 дітей зі статусом *H. pylori* CagA«+» та в 1 (8,3%) з 12 дітей зі статусом *H. pylori* CagA«-». У дітей з *H. pylori* CagA«-»-статусом у зазначеній групі, лікованих різними схемами АГБТ без препарату вітаміну D, виявлено низький показник успішної ерадикації – 8,3%. Отже, *H. pylori* CagA«-»-статус дітей з ФД може слугувати додатковим предиктором неефективної АГБТ.

У I групі з модифікованими схемами на основі препарату вісмуту та ад'ювантною складовою у вигляді препарату вітаміну D у дітей з недостатнім забезпеченням або дефіцитом вітаміну D як у I-2(л), так і в I-1(л) групі показник успішної ерадикації склав 83,3% і 73,3% відповідно, а в II групі (АГБТ без препарату вітаміну D) як у II-1(л), так і в II-2(л) групі – 29,4% і 14,3% відповідно. Співставлення показників I та II групи в дітей з недостатнім забезпеченням або дефіцитом вітаміну D виявило, що найвищий показник успішної ерадикації був у I групі – 76,3%, а найнижчий – 32,6% – у II групі. У I-2(л) групі (потрійна АГБТ на основі препарату вісмуту) показник успішної ерадикації перевищив такий у II-1(л) групі (стандартна потрійна АГБТ) як у дітей з дефіцитом вітаміну D – 7 (87,5%) і 10 (66,7%) відповідно, так і в дітей зі статусом *H. pylori* CagA«-» – 3 (50,0%) і 1 (11,1%) 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 ад'ювантною складовою у вигляді препарату вітаміну D. Крім того, ефективна АГБТ не лише забезпечує ерадикацію *H. pylori*, а й усуває симптоми ФД, пов'язані з підвищеною вісцеральною чутливістю та порушенням моторики. Оскільки в дітей з ПДС і ЗФД порушення моторно-евакуаторної функції спостерігається часто, зазначене необхідно враховувати при проведенні ерадикаційної терапії.

Слід зазначити, що в жодній дитини I групи, які отримували як 10-денну ПАГБТ, так і 7-денну трикомпонентну АГБТ на основі препарату вісмуту, не спостерігали побічної дії, тоді як у II-3(л) групі базисна симптоматична терапія (прокінетики, антацидні, антисекреторні препарати або їх поєднання) у кожній четвертій дитини супроводжувалася нудотою, іноді відмовою від прийому зазначених препаратів.

Результати дослідження ефективності АГБТ у дітей з ФД свідчать, чому деякі рекомендації для дорослих не можуть бути застосовані в дітей (Couturier M., 2014). Відомо, що ерадикація *H. pylori* за відсутності гастриту та дуоденальної виразки не може привести до поліпшення симптомів. Також вважається, що в дорослих тільки в одного з 12 пацієнтів з невиразковою диспепсією після ерадикації *H. pylori* зникають клінічні прояви (L. Fischbach, E.L. Evans, 2007).



У І групі спостереження в катамнезі впродовж 1 року встановило, 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 І групі виявив: у 4 дітей з успішною ерадикацією *H. pylori* КУФ була порушеною, з них у 3 – підвищеною, в 1 – зниженою. На противагу, порушення КУФ виявили у 12 з 13 дітей з неуспішною ерадикацією: у 10 – підвищену, у 2 дітей – знижену; саме в цих дітей упродовж 1 року наступили 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% (A. Zullo et al., 2013). Крім того, відомо, що послідовна 10-денна терапія забезпечує таку ж ефективність, як квадротерапія і 14-денна потрійна терапія, і послідовна терапія є більш ефективною у хворих із високим ризиком резистентності до кларитроміцину (D. Vaira, F. Zullo, N. Vakil et al., 2007). Про це свідчать і результати нашого дослідження.

Перспективним напрямом подальших досліджень є вивчення ефективності ад'ювантних складових до АГБТ для контролю гелікобактерної інфекції у дітей з ФД у родинах із високим ступенем контамінації *H. pylori*.

## ВИСНОВКИ

1. Функціональна диспепсія становить важливу медико-соціальну проблему сучасної педіатрії, що пов'язано зі значною її поширеністю в дітей. Труднощі об'єктивної діагностики, тривалий перебіг та недостатня ефективність патогенетичної терапії у дітей, інфікованих *H. pylori*, призводять до погіршення якості життя у їхніх родинах. Актуальність дослідження обумовлена необхідністю вдосконалити діагностику, розробити показання до антигелікобактерної терапії, визначити предиктори її ефективності та оптимізувати терапію функціональної диспепсії.

2. Чинниками функціональної диспепсії у дітей є обтяжений родинний анамнез, вегетативна дисфункція, психоемоційне перевантаження в школі та вдома, а також *H. pylori*-статус. У дітей з функціональною диспепсією не встановлено зв'язку між *H. pylori* CagA-статусом та клінічною формою хвороби.

3. Функціональну диспепсію у дітей, інфікованих *H. pylori*, слід діагностувати за результатами інвазивних методів, а *H. pylori*-статус дитини визначати за показниками <sup>13</sup>C-сечовинного дихального тесту та серологічних тестів. Неінвазивні тести з високою чутливістю і специфічністю доповнюють один одного при визначенні *H. pylori*-статусу, що враховують при призначенні антигелікобактерної терапії.

4. У дітей з функціональною диспепсією та *H. pylori*«+»-статусом

для оптимізації антигелікобактерної терапії доцільно ідентифікувати *H. pylori* CagA-статус за показниками антитіл до *H. pylori* CagA IgG.

5. Відбір дітей з функціональною диспепсією до призначення антигелікобактерної терапії доцільно проводити індивідуалізовано, з урахуванням одночасної ерадикації у членів родини з *H. pylori*-залежними хворобами родичів I та II лінії, власного інфікування *H. pylori* CagA«+», виявлення *H. pylori* в біоптатах слизової оболонки шлунка.

6. При функціональній диспепсії як 10-денна послідовна антигелікобактерна терапія, так і 7-денна трикомпонентна антигелікобактерна терапія на основі препарату вісмуту забезпечують високий показник ерадикації у дітей з *H. pylori* CagA«+»-статусом незалежно від клінічної форми функціональної диспепсії. Дітям із *H. pylori* CagA«-»-статусом у поєднанні зі зниженим забезпеченням або дефіцитом вітаміну D доцільно включати до 10-денної послідовної антигелікобактерної терапії на основі препарату вісмуту ад'ювантну складову у вигляді препарату вітаміну D у дозі 2000 МО/доба, що підвищує ефективність ерадикації *H. pylori*.

7. Предикторами ефективності антигелікобактерної терапії є CagA«+»-статус, нетривале інфікування *H. pylori*, нормопепсиногенемічний показник, відсутність дефіциту вітаміну D. При проведенні антигелікобактерної терапії у дітей з функціональною диспепсією та з *H. pylori* CagA«-»-статусом, найбільш резистентних до антигелікобактерної терапії, необхідно враховувати гіперпепсиногенемічний показник, значний ступінь обсіменіння *H. pylori* слизової оболонки шлунка, тривалість інфікування *H. pylori* понад 3-5 років та недостатнє забезпечення вітаміном D або його дефіцит.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У діагностиці функціональної диспепсії у дітей доцільно враховувати чинники ризику: обтяжений родинний анамнез, вегетативну дисфункцію, психоемоційне перевантаження в школі та вдома, а також *H. pylori*-інфікування.

2. Діагностувавши функціональну диспепсію у дитини, інфікованої *H. pylori*, доцільно визначити *H. pylori*-статус за неінвазивними методами, що доповнюють один одного.

3. Антигелікобактерна терапія на основі препарату вісмуту в дітей з функціональною диспепсією має урахувати *H. pylori* CagA-статус, тривалість інфікування *H. pylori* та забезпечення дитини вітаміном D.

4. Предикторами ефективності антигелікобактерної терапії у дітей з функціональною диспепсією є: тривалість інфікування *H. pylori* менше 2 років, відсутність гіперпепсиногенемії, *H. pylori* CagA«+»-статус.

5. Показання до проведення антигелікобактерної терапії у дитини з функціональною диспепсією: одночасна ерадикація у членів родини з *H. pylori*-залежними станами родичів I та II лінії, власне інфікування *H. pylori*

CagA«+»), виявлення *H. pylori* в біоптатах слизової оболонки шлунка.

6. 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*. Дітям із *H. pylori* CagA«-»-статусом та гіперпепсиногенемічним зі зниженим забезпеченням або дефіцитом вітаміну D доцільно включати до 10-денної послідовної антигелікобактерної терапії на основі препарату вісмуту ад'ювантну складову у вигляді препарату вітаміну D у дозі 2000 МО/доба, що підвищує ефективність ерадикації *H. pylori*.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Алі Самех Алі. Індивідуалізація показань до антигелікобактерної терапії та оцінка її ефективності у дітей з функціональною диспепсією / Алі Самех Алі // Перинатология и педиатрия. – 2017. – №3(71). – С. 108-114.

2. Али Самех Али. Эффективность антихеликобактерной терапии на основе препарата висмута у детей с функциональной диспепсией / Али Самех Али // Педиатрия. Восточная Европа. – 2017. – Т.5, №4. – С. 697-706.

3. Лукашук В.Д. Клінічне значення *Helicobacter pylori*-статусу дітей з функціональною диспепсією та з хронічним гастритом / Лукашук В.Д., Алі Самех Алі, Шевцова О.М., Баб'як В.І., Палагнюк Н.О. // Перинатология и педиатрия. – 2017. – №2(70). – С. 140-146 (*здобувачем особисто здійснено пошук та аналіз літературних даних, проведено збір матеріалу та його аналіз, статистичну обробку результатів, узагальнення висновків, підготовку до друку*).

4. Шевцова О.М. Оптимізація послідовної антигелікобактерної терапії на основі препарату вісмуту з включенням ад'ювантної складової у дітей з хронічним гастритом / Шевцова О.М., Лукашук В.Д., Алі Самех Алі, Палагнюк Н.О. // Современная педиатрия. – 2017. – №4(84). – С. 101-106 (*здобувачем здійснено пошук та аналіз літературних даних, обстеження та лікування хворих, підготовку до друку*).

5. Лукашук В.Д. Клінічне значення неінвазивних тестів у діагностиці *Helicobacter pylori*-інфікування дітей з хронічним гастритом / Лукашук В.Д., Алі Самех Алі, Шевцова О.М., Баб'як В.І., Палагнюк Н.О. // Медична наука України. – 2016. – Т.12, №3–4. – С. 92-97 (*здобувачем здійснено пошук та аналіз літературних даних, обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовку до друку*).

6. Лукашук В.Д. Оцінка *Helicobacter pylori*-статусу дітей з функціональною диспепсією / Лукашук В.Д., Алі Самех Алі, Шевцова О.М., Баб'як В.І., Палагнюк Н.О. // Український медичний часопис. – 2017. – №6 (122). – С130-132. (*здобувачем здійснено пошук та аналіз літературних даних, обстеження та лікування хворих, статистичне опрацювання матеріалу, узагальнення результатів, формулювання висновків, підготовку до друку*).

7. Алі Самех Алі. Оптимізація антигелікобактерної терапії на основі препарату вісмуту у дітей з функціональною диспепсією з урахуванням *Helicobacter pylori*-статусу / Алі Самех Алі // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології. – 2017. – Т.11, №2. – С. 58-64.

8. Лукашук В.Д. Досвід застосування послідовної антигелікобактерної терапії на основі препарату вісмуту у дітей з функціональною диспепсією / Лукашук В.Д., Алі Самех Алі, Ходаківська С.П., Бовкун О.А.; Матеріали XIII з'їзду педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (11-13 жовтня 2016 року; м. Київ) // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології. – 2016. – Т.10. – №1. – С. 58 (здобувачем зібрано, систематизовано та проаналізовано матеріал, підготовлено тези до друку).

9. Лукашук В.Д., Али Самех Али. Оптимизация антихеликобактерной терапии на основе препарата висмута у детей с функциональной диспепсией / Лукашук В.Д., Али Самех Али, Ходаковская С.П. // Материалы VIII Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». Международная научно-практическая конференция, посвященная 55-летию со дня основания Национального центра охраны материнства и детства «Материнство и детство – достижения, проблемы и перспективы» (22-23 сентября 2016 года; г. Бишкек). Тезисы конгресса и конференции. г. Бишкек. – 2016. – С.43 (здобувачем зібрано, систематизовано та проаналізовано матеріал, підготовлено тези до друку).

10. Патент України на корисну модель, №117273. Спосіб лікування дітей з функціональною диспепсією залежно від цитотоксичності *Helicobacter pylori* / Лукашук В.Д., Ходаківська С.П., Шевцова О.М., Алі Самех Алі; заявник та патентовласник: НМУ імені О.О.Богомольця. – заявка U201613094 від 22.12.2016; опубл. 26.06.2017, Бюл. №12/2017.

## АНОТАЦІЯ

**Алі Самех Алі. Удосконалення діагностики та оптимізація лікування функціональної диспепсії, асоційованої з гелікобактер-пілорі інфекцією, у дітей. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.10 – педіатрія. – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», м. Київ, 2018.

Дисертацію присвячено вивченню перебігу функціональної диспепсії у дітей, інфікованих *H. pylori*, з метою удосконалення діагностики та оптимізації лікування. Проведено оцінку *H. pylori*-статусу на основі неінвазивних тестів. Розроблено індивідуалізовані показання до призначення антигелікобактерної терапії дітям із функціональною диспепсією з урахуванням *H. pylori* CagA-статусу, забезпечення вітаміном D, виявлення *H. pylori* в біоптатах слизової оболонки шлунка, а також у разі проведення

одночасної ерадикації членам родини першого або другого ступеня споріднення з *H. pylori*-залежними хворобами.

Проведено порівняльну оцінку двох модифікованих схем антигелікобактерної терапії на основі препарату вісмуту – 10-денної послідовної і 7-денної трикомпонентної – зі стандартною 7-денною трикомпонентною на основі лансопразолу: показник успішної ерадикації *H. pylori* склав 73,3%, 83,3% і 70,0% відповідно. Показник успішної ерадикації у І групі з урахуванням статусу *H. pylori* CagA«+» і статусу *H. pylori* CagA«-» склав 93,8% і 50% відповідно.

Дітям із *H. pylori* CagA«-»-статусом у поєднанні зі зниженим забезпеченням або дефіцитом вітаміну D доцільно включати ад'ювантну складову у вигляді препарату вітаміну D до 10-денної послідовної антигелікобактерної терапії на основі препарату вісмуту, що підвищує ефективність ерадикації *H. pylori*.

**Ключові слова:** функціональна диспепсія, антигелікобактерна терапія, інфекція *H. pylori*, <sup>13</sup>C-сечовинний дихальний тест, антитіла до *H. pylori* сироватки крові, тест визначення антигенів *H. pylori* у випорожненнях, *H. pylori*-статус, діти.

## АННОТАЦІЯ

**Али Самех Али. Усовершенствование диагностики и оптимизация лечения функциональной диспепсии, ассоциированной с хеликобактер-пилори инфекцией, у детей. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10. – педиатрия. ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев, 2018.

Диссертация посвящена изучению течения функциональной диспепсии у детей, инфицированных *H. pylori*, с целью усовершенствования диагностики и оптимизации лечения. Проведена оценка *H. pylori*-статуса на основании неинвазивных тестов. Разработаны индивидуализированные показания к назначению антихеликобактерной терапии детям с функциональной диспепсией с учетом *H. pylori* CagA-статуса, обеспечения витамином D, выявления *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка, а также при проведении одновременной эрадикации у членов семьи с *H. pylori*-зависимыми заболеваниями родственников I и II линии.

Проведена сравнительная оценка двух модифицированных схем антихеликобактерной терапии на основе препарата висмута – 10-дневной последовательной и 7-дневной трехкомпонентной – со стандартной 7-дневной трехкомпонентной на основе лансопразолу: показатель успешной эрадикации *H. pylori* составил 73,3%, 83,3% и 70,0% соответственно. Показатель успешной эрадикации в I группе с учетом статуса *H. pylori* CagA«+» и статуса *H. pylori* CagA«-» составил 93,8% и 50% соответственно.

Детям с *H. pylori* CagA«-»-статусом в сочетании с пониженным обеспечением или дефицитом витамина D целесообразно включать в качестве адьювантной составляющей препарат витамина D к 10-дневной последовательной антихеликобактерной терапии на основе препарата висмута, что повышает эффективность эрадикации *H. pylori*.

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, инфекция *H. pylori*, антихеликобактерная терапия, <sup>13</sup>C-уреазный дыхательный тест, антитела к *H. pylori* сыворотки крови, тест определения антигенов *H. pylori* в кале, *H. pylori*-статус, дети.

## ANNOTATION

**Ali Sameh Ali. Improving the diagnosis and optimizing treatment of *Helicobacter pylori*-associated functional dyspepsia in children. – Manuscript.**

The dissertation for the candidate of medical sciences degree in a specialty 14.01.10 – Pediatrics. – Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2018.

The dissertation presents the results of own investigation of the course of functional dyspepsia in children with *H. pylori* infection with the aim to improve the diagnosis and optimize treatment. *H. pylori*-status was identified on the basis of non-invasive diagnostic tests. The individual indications for anti-*H. pylori* therapy in children with functional dyspepsia were developed taking into account *H. pylori* CagA-status, serum vitamin D levels, the degree of *H. pylori* contamination in gastric biopsy samples, and simultaneous eradication therapy in first- or second-degree relatives.

A comparison of the efficacy of modified bismuth-based therapies, 10-day sequential and 7-day triple, and standard 7-day lansoprazole-based triple therapy showed the rates of eradication: 73.3%, 83.3%, and 70%, respectively.

In children with *H. pylori* CagA«-»-status who have a partial or complete vitamin D deficiency 10-day bismuth-based sequential eradication therapy should include vitamin D as an adjuvant. Such combination can increase the efficacy of *H. pylori* eradication.

**Keywords:** functional dyspepsia, *H. pylori* infection, anti-*H. pylori* therapy, <sup>13</sup>C-urea breath test, serum antibodies to *H. pylori*, stool-test, *H. pylori*-status, children.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГБТ	– антигелікобактерна терапія
ДІ	– довірчий інтервал
ДП	– дійсно позитивний
ДПК	– дванадцятипала кишка
ДН	– дійсно негативний
ЕБС	– епігастральний больовий синдром
ЕГГ	– електрогастрографія
ЕГДС	– езофагогастродуоденоскопія
ЗФД	– змішана форма функціональної диспепсії
ІПП	– інгібітор протонної помпи
КУФ	– кислотоутворююча функція
ПАГБТ	– послідовна антигелікобактерна терапія
ПГ-1	– пепсиноген-1
ПДС	– постпрандіальний дистрес-синдром
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція (метод)
Рр	– Римські рекомендації
СОД	– слизова оболонка дуоденум
СОШ	– слизова оболонка шлунка
УЗД	– ультразвукове дослідження
УЗ-тест	– ультразвуковий тест (із питним навантаженням)
ФД	– функціональна диспепсія
ХГ	– хронічний гастрит
ХП	– хибнопозитивний
ХН	– хибнонегативний
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
СagA	– цитотоксин-асоційований ген А
ESPGHAN	– European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
NASPGHAN	– North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition