



О.Г. Шадрін, Л.В. Ігнатко, С.І. Герасим'юк
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології
АМН України», Київ

Ефективність застосування інгібіторів протонної помпи для ерадикаційної терапії у дітей з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою

Ключові слова

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, діти, ерадикація, інгібітори протонної помпи.

За даними світової статистики, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) на сьогодні є однією із найпоширеніших гастроентерологічних хвороб. Від 40 до 50 % [2, 6] людей скаржаться на печію — основний симптом ГЕРХ, а у 3–4 % населення діагностують рефлюкс-езофагіт різного ступеня [2]. Під час ендоскопічного дослідження верхніх відділів травного каналу цю хворобу виявляють у 6–12 % дітей [3]. Вірогідних даних про поширення ГЕРХ у дітей в Україні немає. Це пов'язано перш за все з особливостями суб'єктивної оцінки скарг дитини, а також відсутністю згаданої нозології у звітних формах МОЗ.

ГЕРХ — симптомокомплекс, зумовлений закиданням шлункового, шлунково-кишкового вмісту в стравохід незалежно від того, виявлені чи ні при цьому ендоскопічні зміни дистального відділу стравоходу. Характеризується рецидивним перебігом, стравохідними та позастравохідними виявами. У разі ендоскопічних змін кажуть про ендоскопічно-позитивну форму ГЕРХ, без них — про ендоскопічно-негативну форму хвороби.

Важливість ГЕРХ визначається не тільки погіршенням якості життя пацієнта, зумовленого печією, регургітацією, дисфагією, блюванням, больовим синдромом, різноманітністю позастравохідних виявів, а й ризиком розвитку тяжких ускладнень (стриктури, виразки, кровотечі, стравохід Барретта).

Серед безлічі чинників, що пояснюють виникнення ГЕРХ у дітей, провідними вважають незрілість нижнього стравохідного сфінктера, диспропорції збільшення довжини тіла та стравоходу, відносну та абсолютну недостатність кардії, підвищення внутрішньошлункового і внутрішньочеревного тиску та нездатність стравоходу до самоочищення (кліренсу). Однак головною причиною неспроможності антирефлюксних механізмів у дітей є порушення регулювання діяльності стравоходу з боку вегетативної нервової системи.

Розрізняють фізіологічний та патологічний гастроезофагеальні рефлюкси. У разі фізіологічного рефлюксу відбувається різке та короткочасне закидання кислого або лужного вмісту шлунка в стравохід без ураження слизової оболонки, відповідно й без клінічних виявів (переважно після їди та під час сну). За патологічного рефлюксу часте та тривале закидання шлункового вмісту в стравохід призводить до запальної реакції слизової оболонки стравоходу з клінічними виявами патології.

Деякі дослідники вважають, що виникненню ГЕРХ якоюсь мірою може сприяти і ерадикаційна терапія з приводу хронічних запальних хвороб шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційованих з інфекцією *H. pylori*. Відомо, що *H. pylori* в перші роки інвазії стимулює процес кислотоутворення. При цьому під впливом мікроорганізмів

мів активізується моторна діяльність шлунка, внаслідок чого не застоюється кислий вміст. Після ерадикаційної терапії перистальтика шлунка знижується за збереження відносно високого рівня продукції кислоти у дітей. Тому однією з причин рефлюкс-езофагіту як у дорослих, так і у дітей може бути закидання кислого вмісту, що нагромаджується в шлунку після ерадикації *H. pylori* [3, 6].

Хоча, за даними багатьох авторів, персистенція *H. pylori* у слизовій оболонці кардіального відділу шлунка погіршує перебіг ГЕРХ, метааналіз 20 великих досліджень, виконаних у дорослих, засвідчив, що у хворих на ГЕРХ *H. pylori* виявляють рідше, ніж у популяції. Окрім того, *H. pylori* зазвичай асоціюється з легшими формами ГЕРХ. Так, хворі на езофагіт ступеня С або D інфікуються *H. pylori* значно рідше (16 %), ніж хворі на езофагіт ступеня А або В (37 %) та з неерозивними процесами (39 %). Немає суворої кореляції між мікробною експансією в шлунку та запаленням нижньої третини стравоходу [2–4].

За нашими даними, *H. pylori* виявляють у 72,7 % дітей з ГЕРХ. Ми також, як і в дослідженнях Н.Д. О'Коннор [8], J.P. Gisbert [7], не спостерігали суворої кореляції між наявністю *H. pylori* в стравоході та виразністю ерозивно-виразкових уражень стравоходу. Разом із тим вважають, що лікувати ГЕРХ слід за загальноприйнятими стандартами, а під час терапії *H. pylori*-асоційованих процесів обов'язково треба проводити ерадикацію *H. pylori* [3]. Зважаючи на брак загальноприйнятих підходів, найбільше питань щодо терапії ГЕРХ у дітей виникає з приводу вибору антисекреторної терапії та схеми ерадикації *H. pylori*. Провідні дитячі гастроентерологи України рекомендують при *H. pylori*-асоційованому кислотозалежному захворюванні починати лікування з ерадикації *H. pylori*: призначають потрійну або квадратотерапію протягом 7 діб з подальшим підтвердженням ефективності ерадикації (не раніше ніж через 4–6 тиж після закінчення антигелікобактерної терапії) будь-якими методами верифікації *H. pylori*. Дітям до 12 років переважно призначають: колоїдний субцитрат вісмуту + амоксицилін (рокситроміцин) або кларитроміцин (азитроміцин) + фуразолідон («Макмірор»). Після 12 років — пантопразол (омепразол та ін.) + амоксицилін (рокситроміцин) + кларитроміцин (азитроміцин). Усі препарати призначають вранці і ввечері протягом 7 діб. Азитроміцин — раз на добу протягом останніх 3 діб тижневого курсу.

Паралельно або одразу після ерадикаційної терапії призначають антисекреторні препарати терміном на 3–4 тиж з подальшою поступовою

відміною або призначенням підтримувальної дози до 6–8 тиж (залежно від супутньої патології).

Після завершення антигелікобактерної терапії та зниження дози або відміни антисекреторних препаратів призначають: комплексні антациди, цитопротектори, репаранти, імунокоректори, за потреби — прокінетики. Середній курс медикаментозного лікування у разі загострення ГЕРХ — 4 тиж.

Ефективність терапії ГЕРХ детерміновано не тільки тривалістю призначення антисекреторних препаратів, а й здатністю їх «утримувати» оптимальний інтрагастральний рН протягом заданого часу, що сприяє загоєнню слизової оболонки [1]. Препаратами вибору є ІПП, що впливають безпосередньо на ключовий механізм секреції соляної кислоти — H^+/K^+ -АТФази. ІПП широко використовували і використовують для лікування кислотозалежних захворювань як у дорослих, так і у дітей, починаючи з 12-річного віку. У дослідженнях останніх років показано, що як у дорослих, так і у дітей віком після року ІПП також високоефективні та безпечні, в тому числі й у разі лікування найтяжчих захворювань, які рефрактерні до H_2 -блокаторів. Оскільки шлунковий епітелій у дітей повністю оновлюється кожних 2 тиж, оновлюються й парієтальні клітини, тим самим зберігається потенційна здатність слизової оболонки шлунка до вироблення соляної кислоти.

Одним із найбезпечніших препаратів цієї групи, з точки зору частоти побічних ефектів, є пантопразол («Контролок»), що пояснюється особливістю його метаболізму. Це один із найбільш вивчених у педіатричній практиці ІПП, характеризується високою біодоступністю (77 %), яка не змінюється за тривалого прийому й забезпечує максимальну концентрацію препарату в крові після першої дози.

Маючи максимально високу селективність, «Контролок» активується в кислому середовищі ($pH < 3$) і залишається практично неактивним за вищих показників рН. Максимальний рівень рН-селективності забезпечує активацію препарату лише в парієтальних клітинах, де найнижчий рівень рН. Перевагою застосування пантопразолу в гастроентерології є мінімальний ризик побічних ефектів з боку травного каналу (гіпергастринемії, діареї та ін.) та побічної дії на інші органи і системи, де також розташовані протонні помпи (дистальні відділи кишечника, епітелій жовчних шляхів, ниркові каналці, нейтрофіли, макрофаги, лімфоцити, епітелій рогівки, мітохондрії серця та печінки, остеокласти, судини гладеньких м'язів та ін.). Ці протонні помпи є потенційними мішенями для неселективних ІПП.

Дотримання суворого алгоритму діагностики та лікування ГЕРХ, правильний вибір лікарського препарату та методу лікування дають змогу досягти значних успіхів у терапії цієї поширеної в педіатрії хвороби.

Мета роботи — вивчення ефективності та безпечності застосування ІПП («Контролок»; «Нікомед — Австрія») для ерадикаційної терапії у дітей з ГЕРХ.

Дослідження проводили на базі Ужгородської міської та Мукачівської обласної дитячих лікарень. Під спостереженням перебували 56 дітей з ГЕРХ, асоційованою з *H. pylori*, віком від 11 до 16 років. З них хлопчиків було 32, дівчаток — 24.

Для верифікації діагнозу всі хворі пройшли поглиблене клініко-параклінічне обстеження, яке передбачало: загальноклінічні аналізи крові, сечі, біохімічний аналіз крові, ФЕГДС з прицільною біопсією, рН-метрію, за потреби — рентгенологічне дослідження шлунка та стравоходу. Ендоскопічно у 43 (76,8 %) дітей захворювання виявлялося гіперемією та пухккістю слизової оболонки (катаральний езофагіт), у 3 (5,3 %) були ерозії СО, ексудат, фібрин (ерозивний езофагіт), у 10 (17,9 %) дітей ГЕРХ не супроводжувалася ендоскопічними ознаками езофагіту. Тривалість захворювання становила від 2 до 5 років. У всіх хворих наявність гелікобактерної інфекції підтверджувалася методом Immuno Comb II. Відповідно до Маастрихтського консенсусу III та стандартів лікування гастроентерологічних хвороб, для ерадикації *H. pylori* використано амоксицилін, кларитроміцин та антисекреторний препарат. Тривалість ерадикаційної терапії становила 7 днів з подальшим призначенням антисекреторних препаратів протягом 2 тиж з поступовою відміною. У основній, тобто I групі (n = 30), як антисекреторний препарат використовували оригінальний пантопразол («Контролок») по 40 мг/добу, в групі порівняння, тобто II (n = 26), — ранітидин по 2–8 мг / кг (максимум 300 мг/кг) на добу.

У базисну терапію вводили дієтичне харчування, режимні заходи, ферменти, біопрепарати, седативні засоби, вітаміни, фізпроцедури.

Ефективність лікування вважали дуже хорошою у разі зникнення всіх клінічних симптомів хвороби та зниження концентрації IgG до *H. pylori* в 2 рази на 30-ту добу захворювання; хорошою — за зменшення виразності клінічних симптомів і зниження титру антитіл до *H. pylori*; задовільною — в разі позитивної динаміки деяких симптомів і відсутності належного зниження рівня IgG; незадовільною — за відсутності позитивної динаміки, за погіршення стану хворого

і/або наростання патологічних змін у шлунку та стравоході, за даними ФЕГДС.

Клінічні симптоми оцінювали за бальною шкалою: немає — 0 умовних балів; легкі вияви — 1 бал; середньотяжкі — 2 бали; тяжкі — 3 бали.

Безпечність та переносність антисекреторного препарату оцінювали на підставі клінічної симптоматики, пов'язаної з можливими побічними виявами, а також лабораторних показників (біохімічного аналізу крові, копрограми та ін.).

Печія спостерігалася у всіх хворих. Після ерадикаційної терапії (на 8-му добу лікування) тільки у 34,1 % хворих спостерігалися її легкі вияви, причому частіше печія спостерігалася у хворих із групи порівняння (p < 0,1). А у однієї дитини з цієї ж групи виразність печії оцінювали в 2 бали. Звертає на себе увагу, що серед дітей з повільними темпами ліквідації печії переважають хворі з супутньою патологією шлунка та кишок, які потребують тривалішого специфічного лікування після консультації з неврологом.

У всіх хворих на початку терапії спостерігався больовий синдром, який посилювався одразу після їди й зменшувався протягом 1,5–2 годин. Після курсу ерадикаційної терапії (до кінця 1-го тижня лікування) його інтенсивність значно зменшилася, а у 14 дітей болу взагалі не спостерігалось. Наприкінці 2-го тижня лікування стійку позитивну динаміку больового синдрому зауважено у 93,7 % хворих, які отримували «Контролок», і у 88,9 % хворих, котрих лікували ранітидином. До кінця 3-го тижня лікування короточасний (1 бал) нерегулярний больовий синдром у черевній порожнині спостерігався тільки у однієї дитини з основної групи і у 2 — з групи порівняння (p > 0,05).

Найстійкішим на тлі терапії був інтоксикаційний синдром. Щодо строків та ступеня ліквідації виявів інтоксикації після 1-го і 2-го тижнів лікування вірогідної різниці як у групі хворих, котрі отримували терапію із введенням H₂-блокаторів, так і в групі, де хворі приймали «Контролок», не виявлено. Основу згаданого синдрому, можливо, складають супутні запальні хвороби органів травлення та зміни кишкової мікрофлори, котрі супроводжують ГЕРХ. Тому в склад терапії обох груп входили ферменти та біопрепарати. Після 3-тижневого курсу лікування ще у 26 % дітей із ГЕРХ спостерігалися зниження апетиту, слабкість та головний біль. Середній бал виразності синдрому інтоксикації мав тенденцію до зниження у дітей, котрі приймали «Контролок» (p < 0,1). Результати чотиритижневого курсу лікування підтверджують високу ефективність комплексу терапії з ІПП, після якого середній

бал виразності синдрому інтоксикації був значно нижчим, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$).

Під час визначення динаміки IgG до *H. pylori* під впливом H_2 -блокатора (до лікування $62,4 \pm 13,0$, після нього $46,7 \pm 8,9$) та лікування ІПП (66,15 \pm 14,6 та 37,1 \pm 4,89 відповідно) у дітей з ГЕРХ вірогідного зниження вмісту IgG за середніми даними по групах не виявлено, хоча концентрація імуноглобулінів у хворих І групи зменшилася майже вдвічі. Слід зазначити, що, за даними різних дослідників, доцільно визначати рівень IgG амбулаторно через 2–3 міс після ерадикації. З іншого боку, отримані дані свідчать про певний позитивний вплив такого лікування на елімінацію *H. pylori*. У 56,7 % (17) дітей, що отримували «Контролок», протягом місяця зменшилася концентрація IgG до *H. pylori* удвічі, тоді як у групі порівняння — тільки у 34,6 % (9) дітей ($p < 0,1$). Ймовірно, що пантопразол як активний детергент активніше діє на процеси слизопродукції і посилює антибактеріальний вплив на *H. pylori*. Зниження рівнів антигелікобактерних антитіл на 50 % порівняно з початковим вважається вірогідним критерієм елімінації під час динамічного спостереження за вмістом специфічних IgG [7].

Наприкінці курсу лікування клінічно загальний стан дітей оцінювали як задовільний. Після терапії у всіх дітей помічено позитивні зрушення в психоемоційному стані. У кожній третій дитини (30 %) ефективність лікування препаратом «Контролок» оцінено як хорошу, у всіх інших (70,0 %) — дуже хорошу. У групі хворих, які отримували блокатори H_2 -гістамінових рецепторів, простежується чітка тенденція до зниження «відмінних результатів» — 53,8 і 46,2 % відповідно ($p < 0,1$). У всіх дітей за період лікування «Контролоком» не виявлено ніяких побічних ефектів, алергійних реакцій та незадовільних наслідків.

Отже, введення «Контролоку» в комплекс ерадикаційної терапії у дітей з ГЕРХ, асоційованою із *H. pylori*, забезпечує виразніший позитивний клінічний ефект, ніж у разі використання традиційних H_2 -блокаторів. Клінічно це виявляється швидшим зникненням основних симптомів хвороби — печії, болю та синдрому інтоксикації. В разі застосування «Контролоку» виявлено вищий профіль безпечності, адже він не має побічної дії. Тому препарат можна рекомендувати для застосування в педіатричній практиці.

Список літератури

1. Бабак О.Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Стратегия поддерживающей терапии // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 4 (42). — С. 8—10.
2. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике клинициста / М.А. Осадчук, С.Ф. Усик, А.Г. Чиж, Т.Е. Липатова. — Саратов: СГМУ, 2004. — 146 с.
3. Корсунский А.А., Щербаков П.Л., Исаков В.А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей. — М., 2002. — 168 с.
4. Осам Самир Абдел Латиф Саламех. Клініка і діагностика гастроэзофагеальной рефлюксной хвороби у дітей: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.10 / Харківська медична академія післядипломної освіти. — Харків, 2004.
5. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римский III консенсус: избранные разделы и комментарии: Пособие для врачей. — Витебск: Издательство ВДМУ, 2006. — 160 с.
6. Скрипник І.М. Захворювання з багатьма подобами: лікарська тактика в складних клінічних випадках ГЕРХ // Здоров'я України. — 2007. — № 23 (180). — С. 1—2.
7. Gisbert J.P., de Pedro A., Losa C. et al. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease: lack of influence of infection on twenty-four-hour esophageal pH monitoring and endoscopic findings // J. Clin. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 32, N 3. — P. 210—214
8. O'Connor H.J. Gastro-oesophageal reflux disease, Helicobacter pylori and gastric cardia. A tale of two pathologies? // Dig. Liver. Dis. — 2000. — Vol. 32, N 7. — P. 573—576.
9. Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastroesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. / Posted 02.04.2008.

О.Г. Шадрин, Л.В. Игнатко, С.И. Герасимюк

Эффективность использования ингибиторов протонной помпы при эрадикационной терапии у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Исследование проводили в группе из 56 детей с ГЭРБ, ассоциированной с *H. pylori*. Для эрадикации *H. pylori* использовали амоксициллин, кларитромицин и антисекреторный препарат. Продолжительность эрадикационной терапии — 7 дней с последующим назначением антисекреторных препаратов на протяжении 2 нед. В основной группе ($n = 30$) в качестве антисекреторного препарата использовали оригинальный пантопразол («Контролок», Nicomed) по 40 мг в сутки, в группе сравнения ($n = 26$) — ранитидин по 2—8 мг/кг (максимум — 300 мг) в сутки. Изначально изжога была у всех детей, а на 8-й день лечения только у 34,1 % детей в легкой форме, причем чаще в группе сравнения. Эффективность лечения детей, которые принимали «Контролок», оценена как хорошая в 30 % случаев, в 70,0 % — как очень хорошая. В группе сравнения — 53,8 и 46,2 % соответственно.

O.G. Shadrin, L.V. Ignatko, S.I. Gerasimiyuk

Efficacy of proton pump inhibitors in the eradication therapy of pediatric patients with gastroesophageal reflux disease

The study has been held in the group of 56 pediatric patients with H. pylori- associated GERD. The H. Pylori eradication included Amoxicillin, Clarithromycin and antisecretory preparation. The eradication therapy duration was 7 days with subsequent administration of the antisecretory preparation for 2 weeks. As an antisecretory drug, the main group (n = 30) received the original Pantoprazole (Controloc, Nicomed) in a dose of 40 mg/day, and the comparison group (n = 26) was administered Ranitidin 2-8 mg/kg (maximal – 300 mg) a day. At the baseline the heartburn was observed in all children, on the 8th day of treatment it was moderate in 34.1 % of children, more often in the group of comparison. The efficacy of treatment of children who received Controloc, was assessed as good in 30 % of cases, and in 70.0 % – as very good. In the comparison group these figures were – 53.8 and 46.2 % correspondingly.

Контактна інформація

Шадрін Олег Геннадійович, д. мед.н., проф., зав. відділення ШПАГ
04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8. Тел. (44) 483-81-17

Стаття надійшла до редакції 2 лютого 2010 р.