

ИВАНО-ФРАНКІВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

КОЛЕСНИК Павло Олегович

УДК 616.34-002:616-039.1:615.243:615.281.9

Вивчення та можливості лікування гелікобактеріозу в родинх хворих  
з ураженням гастродуоденальної зони.

14.1.2 - внутрішні хвороби

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Івано-Франківськ – 2002

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Ужгородському національному університеті

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **ЧОПЕЙ Іван Васильович**, Ужгородський національний університет, Міністерство освіти і науки України, факультет післядипломної освіти, кафедра терапії та сімейної медицини, завідувач

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор **НЕЙКО Василь Євгенович** Івано-Франківська державна медична академія МОЗ України, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, завідувач

доктор медичних наук, професор **ЧЕРНОБРОВИЙ В'ячеслав Миколайович** Вінницький державний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, кафедра поліклінічної терапії, завідувач

**Провідна установа:** Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра гастроентерології та дієтотерапії

Захист відбудеться "06" "вересня" 2002 року о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01 Івано-Франківської державної медичної академії (76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Івано-Франківської державної медичної академії за адресою: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 7.

Автореферат розісланий 1 липня 2002 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук, професор М.А. Оринчак

## **ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** На даний момент хронічні поверхневі (неатрофічні, антральні) гастрити (ХПГ) та виразка дванадцятипалої кишки (ВДПК) займають одне з перших місць в структурі захворюваності органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). За даними останніх статистичних досліджень встановлено, що в економічно розвинутих країнах на ВДПК протягом життя хворіють від 10 до 20 відсотків всього дорослого населення, а інвалідація по цій нозології продовжує займати одне з перших місць серед інших захворювань (О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеєнко, 1997; О.В. Передерий, 1998).

Доведено, що *Helicobacter pylori* (Hр) є основною причиною ХПГ, ВДПК. Інфекція Hр є однією з найбільш розповсюджених бактеріальних інфекцій в світі (Я.С. Циммерман, М.Р. Зиннатулин, 1997). За даними останніх досліджень більше 70% дорослого населення на Україні є інфікованим Hр (Харченко Н.В., 2000; І.Л.Кляритская, В.В. Тищенко, 2001).

Питання розповсюдження гелікобактеріозу в сім'ях піднімається багатьма дослідниками різних країн. Докази міжособової передачі інфекції зустрічаються при дослідженні пацієнтів, які проживали в тривалому тісному контакті з хворою людиною, інфікованою Hр (P. Dominici et al., 1999; S. Miehle et al., 1999). Більшість авторів на сьогодні схиляються до спільної думки щодо можливості внутрішньосімейного зараження здорових членів родин від інфікованих Hр. Життя в

умовах, сприятливих для трансмісії даної інфекції (якими в більшості випадків є родини хворих), може виявитися визначальним для розвитку захворювань, асоційованих з Нр (S.D. Georgopoulos, 1997; P.Dominici et al., 1999).

Не дивлячись на поглиблене вивчення, проблема епідеміології гелікобактеріозу у родин хворих з ураженням гастродуоденальної зони залишається відкритою і потребує подальшого поглибленого вивчення.

У зарубіжній та вітчизняній літературі існують поодинокі дані стосовно інфікованості Нр членів сімей, що проживають разом з хворим з патологією гастродуоденальної зони, який може бути джерелом даної інфекції (B. Drumm, et al., 1990; J.T. Wang et al., 1993). При аналізі результатів більшості дослідників неясним залишається роль певних членів родини у розповсюдженні інфекції та реінфекції хворих після лікування (B.Drumm, 1996; П.Л. Щербаков и соавт., 1996) На основі розв'язання цих проблем у подальшому можливе створення стратегії профілактики подібних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), вирішення питань превентивного лікування членів родин хворих, наукове обґрунтування відбору контингенту для вакцинації при цій інфекції (G.Oderda et al., 1997; Y.Elitsur et al., 1999).

Відкритим залишається питання підбору оптимальної неінвазивної методики діагностики Нр інфекції, яка могла б служити для віддаленого контролю за ерадикацією, враховуючи можливість раннього реінфікування у родин хворих (J.S. Atherton, 1997; G.Tytgat, 2000). На сьогодні загальноприйнятими методами діагностики є інвазивні методи контролю за ефективністю ерадикації (Л.И. Аруин, 1997, Дзвонковська В.В., Нейко В.Є., 1999) та "золотий стандарт" – дихальний тест з <sup>13</sup>C міченою сечовиною (V. Blecker et al., 1994). Однак за даними ряду досліджень, для віддаленого контролю за ерадикацією доцільним визнається використання кількісного моніторингу титрів специфічних антигелікобактерних антитіл класу G, причому авторами наголошується на наявності позитивного кореляційного зв'язку при порівнянні результатів дихального тесту і серологічного моніторингу протягом 6-12 місяців після ерадикаційної терапії (T.U. Kosunen et al. 1992; A.F. Cutler et al., 1995; A.Sonnenberg, 1996; J.S.Atherton, 1997; A. Fradkin et al., 1997).

Не до кінця з'ясованим залишається питання доцільності призначення і вибору оптимальної схеми ерадикаційної терапії у родин хворих (Е.С.Рысс, Ю.И.Фишзон-Рысс, 1994; Т.Л.Лапина, 1999). Не розроблено чітких показів і суперечливими залишаються підходи щодо тактики лікування дорослих асимптомних інфікованих членів подружжя, а також дітей, що проживають у родин хворих на гелікобактеріоз (П.Л.Щербаков и соавт., 1996; S.D.Georgopoulos, 1997; G.Oderda et al., 1997).

У останній час приділяється значна увага взаємозв'язку гелікобактеріозу, а також методів його ерадикації, з розвитком дизбіотичних процесів у складі мікрофлори кишечника (В.И.Бабин с соавт., 1998;). На думку багатьох авторів, Нр може виявитися початковою ланкою довгого патогенетичного ланцюга, що веде до розвитку клінічно виражених дизбіотичних проявів у ШКТ. Тривала персистенція Нр у ШКТ, як правило, супроводжується виникненням ХПГ та ВДПК з розвитком місцевого імунодефіциту слизової ШКТ, руйнуванням мікроекологічної структури шлунку, кишечника, що замикає вадове коло запального процесу у слизовій органів травлення (А.А. Ильченко с соавт., 1994; М.А.Андрейчин, О.Л. Ивахив 1998).

Слід відмітити, що до лікування у більшості пацієнтів було зафіксовано зрушення мікробіоценозу товстого кишечника за рахунок пригнічення кількості нормальної

кишкової палички, біфідо- та лактобактерій, а також збільшення числа умовно патогенних мікроорганізмів (W.E.W. Roediger, 1981; G.L.Eastwood, 1983; М.А.Бертола, 1994; В.И. Бабин с соавт., 1998; Дегтярева И.И., 1999; І.В. Чопей, А.В. Ілько, 1999).

Багато робіт, присвячених вивченню цього питання є неоднозначними, часто носять фрагментарний характер. Це доводить актуальність дослідження інфікованості Нр та захворюваності гастродуоденальної зони осіб, що проживають разом з хворим на ВДПК та ХПГ, можливостей проведення ерадикації у родинях; здається також надзвичайно важливим визначення зрушень у показниках мікрофлори, що визначають роль імунopatологічних зрушень та їх взаємозалежності при даній патології, обґрунтовуючи доцільність їх корекції та пошуку нових ефективних методів лікування (А.А. Ільченко с соавт., 1991; В.І. Боброва, 1999; Є.М. Нейко, О.І. Бабенко, 2001). Гелікобактеріоз залишається серйозною проблемою не лише гастроентерології, а й всієї медицини, оскільки не з'ясованим до кінця залишається його роль у формуванні дисбактеріозу шлунково-кишкового тракту і всього організму (Т.А. Гуськова с соавт., 1997; А.Л. Верткин с соавт., 1998; Н.М. Грачева с соавт., 1999) .

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є частиною науково-дослідної роботи кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Ужгородського національного університету з тематики: "Дослідження метаболічних змін та механізмів компенсації при захворюваннях органів травлення та серцево-судинної системи, асоційованих з гелікобактеріозом, у родинях населення Закарпаття", номер державної реєстрації 0101U004548.

**Мета роботи.** Оптимізація діагностики та збільшення ефективності лікування гелікобактеріозу шляхом встановлення рівня інфікованості Нр і епідеміологічного значення членів родин у розповсюдженні Нр інфекції та з'ясування доцільності проведення одночасної ерадикації родичів Нр-інфікованих хворих із захворюваннями гастродуоденальної зони, а також ролі неспецифічних факторів опірності організму та механізмів компенсації в умовах наявності хронічної латентної інфекції Нр.

#### **Задачі дослідження:**

Визначити частоту інфікування Нр членів сімей, що проживають разом з хворим з патологією гастродуоденальної зони та встановити взаємозв'язок між тривалістю сумісного проживання родичів з хворим на гелікобактеріоз та їх інфікованістю.

Апробувати та оцінити ефективність комплексної схеми ерадикаційної терапії гелікобактеріозу із включенням омепразолу, аугментину та ципрофлоксацину для лікування хворих з ураженням гастродуоденальної зони та інфікованих членів їх родин при одночасному застосуванні інвазивних та неінвазивних методів контролю за ефективністю ерадикації.

З'ясувати доцільність одночасної ерадикації Нр-інфікованих членів родин тематичних хворих.

Оцінити показники мікробіоценозу товстого кишечника у хворих на гелікобактеріоз та асимптомних інфікованих членів родин.

**Об'єкт дослідження** – 100 хворих на виразку дванадцятипалої кишки та хронічний поверхневий гастрит, 77 дорослих та 20 дітей - членів родин обстежених хворих.

**Предмет дослідження** – рівень інфікованості Нр інфекцією та ефективність ерадикації.

**Методи дослідження.** На фоні детального загальноклінічного обстеження хворих та членів їх родин нами використовувалися як інвазивні методи діагностики гелікобактеріозу (цитологічний - мікроскопія мазків-відбитків - та гістологічний, дослідження препаратів гастробіоптатів, отриманих під час ендоскопії, а також біохімічне тестування за допомогою CLO-тесту), так і неінвазивні (імуноферментний аналіз для визначення титру специфічних антигелікобактерних Ig G та метод тривалого динамічного моніторингу титрів специфічних анти-Hp антитіл), методи внутрішньошлункової рН-метрії та дослідження показників мікробіоценозу товстого кишечника. Обстеження проводилися у хворих та членів їх родин до початку терапії і протягом 1 року після проведеного лікування.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

При комплексному клініко-лабораторному обстеженні членів родин, що проживали разом з хворим на ВДПК та ХПГ, асоційованими з Hp, встановлено, що частота інфікованості Hp у родичів становила 83%: це достовірно перевищувало аналогічний показник у осіб контрольної групи з необтяженим родинним анамнезом і наближувалося до такого у хворих (93%). Відмічена висока інфікованість Hp у подружніх парах (серед яких один з партнерів є хворим на ВДПК чи ХПГ), що може сприяти реінфекції хворих після успішно проведеної ерадикаційної терапії.

Виявлено, що ураження гастродуоденальної зони, асоційоване з Hp, спостерігається у 60% членів родин, що проживають з хворим на ВДПК та ХПГ.

Апробовано та встановлено високу ефективність комплексної схеми ерадикаційної терапії гелікобактеріозу із включенням омепразолу, аугментину та ципрофлоксацину для лікування хворих з ураженням гастродуоденальної зони та інфікованих членів їх родин при одночасному застосуванні інвазивних та неінвазивних методів контролю за ефективністю ерадикації.

Вивчено та науково обгрунтовано доцільність проведення одночасної ерадикаційної терапії (за визначеними схемами) серед Hp-інфікованих дорослих членів родини та дітей з діагнозом диспепсії, що проживають разом з хворим на ВДПК та ХПГ.

При вивченні показників мікрофлори товстого кишечника встановлено, що до лікування як у хворих на ВДПК та ХПГ, так і у безсимптомних Hp-інфікованих членів родин спостерігається зменшення показників облигатних анаеробів і зрушення у складі факультативних бактерій, що підлягають корекції в процесі подальшої терапії.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

У даній роботі запропоновано комплекс найбільш інформативних і доступних для терапевта та сімейного лікаря лікувально-діагностичних заходів у родинах, що проживають з хворим на ВДПК та ХПГ, оскільки виявлена серед членів родин висока частота захворювань гастродуоденальної зони, асоційованих з Hp, дозволяє віднести їх до групи підвищеного ризику по ураженню гелікобактеріозом.

Впроваджено у практику і обгрунтовано доцільність методу серологічного моніторингу антигелікобактерних Ig G з метою тривалого динамічного спостереження (протягом 1 року) за станом специфічної гуморальної імунної відповіді на наявність Hp до і після проведення ерадикації: динаміка цих параметрів може служити обгрунтуванням для визначення адекватності та ефективності лікування.

На підставі даних дослідження розроблені покази для одночасного лікування членів

подружжя та дітей хворих на ВДПК та ХПГ, асоційованих з Нр. Апробовано і впроваджено в практику нову схему антигелікобактерної терапії, яку можна віднести до схем резерву при неуспішності попереднього лікування за традиційною трикомпонентною схемою чи резистентності до одного з компонентів класичної методики.

Зрушення, встановлені при оцінці ряду показників "мікробного пейзажу" товстого кишечника хворих та асимптомних Нр-інфікованих членів родин (зменшення кількості облигатних анаеробів та збільшення кількості гемолітичної кишкової палички і умовно-патогенних ентеробактерій), зумовлювали необхідність диференційованого проведення їх корекції в процесі ерадикації і після неї як у хворих, так і в асимптомних осіб.

**Впровадження результатів у практику.** Результати роботи впроваджені в практику у терапевтичному, дитячому відділенні, поліклініці та клінічній лабораторії відділкової клінічної лікарні станції "Ужгород", а також використовуються в лікувально-профілактичній діяльності лікарів поліклініки, терапевтичного відділення та бактеріологічної лабораторії центральної клінічної лікарні міста Ужгорода, лабораторії імуноферментної діагностики Закарпатської обласної санепідемстанції та патогістологічної лабораторії Закарпатського обласного онкодиспансера, а також гастроцентру міської клінічної лікарні №1 м. Вінниці.

Основні положення дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Ужгородського Національного Університету, а також кафедри поліклінічної терапії та сімейної медицини Вінницького державного медичного університету ім. М.І. Пірогова.

За матеріалами дисертаційної роботи розроблені три раціоналізаторські пропозиції (в співавторстві): "Спосіб вдосконалення технології визначення антигелікобактерних антитіл імуноглобулінів G у сироватці крові за методикою "ImmunoComb" " (посвідчення № 370 від 31.10.2000), "Спосіб одночасного лікування гелікобактеріозу у подружжях, у яких один з членів подружжя є хворим на пептичну виразку дванадцятипалої кишки та хронічний гастрит типу В, асоційовані з інфекцією *Helicobacter pylori*" (посвідчення № 369 від 31.10.2000), "Спосіб лікування гелікобактеріозу" (посвідчення № 371 від 31.10.2000). За матеріалами дисертації видано деклараційний патент на винахід (Пат.2000074248 Україна, МПК А61В5/16, G09В1/00, G09В5/00. Спосіб визначення ступеня сприйняття психологічного впливу у осіб чоловічої статі шляхом психохарактерологічного тестування: Пат.2000074248 Україна, МПК А61В5/16, G09В1/00, G09В5/00/ Колесник П.О., Цяпець С.В., Колесник Н.О., Короткова В.В., Чопей І.В., Фекета В.П., Лазорик М.І., Кузьмик В.М.- №25054; Заявл.17.07.00; Опубл. 11.07.01; НКИ 355/68.-5 с.). Дані способи впроваджені в практику терапевтичного відділення відділкової клінічної лікарні станції "Ужгород", а також використовуються в лікувально-профілактичній діяльності лікарів стаціонару, поліклініки та бактеріологічної лабораторії центральної міської лікарні, лабораторії імуноферментного аналізу Закарпатської обласної санепідемстанції, Закарпатського обласного онкодиспансера. Результати впровадження в практику доводять їх високу ефективність та практичну цінність.

**Особистий внесок здобувача.** Внесок автора в отриманні результати є основним і полягає у виборі об'єму і методів дослідження, в постановці мети та формулюванні

завдань, в проведенні клінічних, інструментальних та спеціальних лабораторних досліджень, в аналізі та узагальненні результатів роботи, обґрунтуванні методів лікування, підготовці наукових матеріалів до друку. Особисто сформульовані висновки роботи, розроблені практичні рекомендації і забезпечено їх впровадження у практику та відображення в опублікованих роботах.

**Апробація роботи.** Матеріали дисертаційної роботи доповідалися на 53-54-55-й підсумкових наукових конференціях професорсько-викладацького складу медичного факультету та факультету післядипломної освіти УжНУ (1999, 2000, 2001 р.р.), на V з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства "Сучасні проблеми медико-санітарної допомоги" (м. Київ, 1999 р.), на ювілейній підсумковій науковій конференції студентів і молодих учених ОдМУ (м. Одеса, 20-21 квітня 2000 р.), III Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю "Актуальні питання сімейної медицини" (м. Одеса, 19-20 жовтня 2000 р.), 9-му Інтернаціональному конгресі з інфекційних хвороб (м. Буенос Айрес, 10-13 квітня 2000 р.), міжнародній науково-практичній конференції "Проблеми післядипломної освіти у класичному університеті України та актуальні питання сімейної медицини." (м. Ужгород, 18-20 вересня 2001 р.)

Апробацію дисертації було проведено на спільному засіданні кафедр терапії та сімейної медицини, хірургічних дисциплін та охорони материнства і дитинства факультету післядипломної освіти Ужгородського національного університету 24 листопада 2001 року.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць (в тому числі розділ у монографії, 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 5 - у матеріалах конференцій).

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертації викладені українською мовою на 157 сторінках текстового матеріалу. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел.

Дисертація ілюстрована 24 таблицями, 13 рисунками. Показчик літератури містить 212 джерел, з яких кирилицею 78 та латиною 134.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** За темою роботи проведено обстеження 245 пацієнтів на базі кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Ужгородського національного університету за період 1998-2002 років. З них - 49 хворих на ВДПК (в тому числі 24 - у фазі загострення, 25 - у фазі ремісії), 51 хворий на ХПГ (в тому числі 19 в фазі загострення, 22 в фазі ремісії), а також 97 членів родин тематичних хворих. Серед обстежених членів родин 77 осіб були дорослими, а 20 – дітьми тематичних хворих. За період дослідження проведено вивчення ураженості гелікобактеріозом членів 57 родин. Контрольну групу склали 48 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю, які на момент обстеження не мали скарг, характерних для ураження ШКТ, а також не знаходилися у тривалому тісному родинному контакті з Нр-інфікованими хворими.

Серед обстежених пацієнтів було 96 жінок та 104 чоловіка. Вік хворих та обстежених членів їх родин коливався від 3 до 75 років. Середній вік становив 42+20,3 років. Найбільше хворих на ВДПК і на ХПГ припадало на віковий проміжок від 40 до 59

років (близько від загальної кількості у обох групах), дещо менше - на вік від 15 до 29 років (близько від загальної кількості у обох групах). Це підтверджує той факт, що даними захворюваннями страждають люди найбільш працездатного та творчого віку, тому проблема носить соціально-економічний характер. Щодо розподілу за статтю, то співвідношення жінок та чоловіків при ХПГ було майже 1:1, а при ВДПК жінки складали лише загальної кількості у групі, що підтверджує факт переважання захворюваності на ВДПК серед осіб чоловічої статі.

Тривалість захворювання складала від 6 місяців до 32 років. Аналізуючи дані щодо тривалості захворювань, встановлено, що переважна більшість хворих на ВДПК (2/5 загальної кількості у групі) хворіла впродовж 1-5 років, більш тривалий термін (від 6-10 років, а також понад 10 років) хворіли особи, що складали відповідно по 1/5 загальної групи. Що стосується групи хворих на ХПГ, більшість (близько половини) пацієнтів хворіли протягом 1-5 років, а 1/3 групи було представлено пацієнтами, у яких дане захворювання почалося понад 10 років тому.

Критерієм для постановки діагнозу хронічного поверхневого гастриту та виразки дванадцятипалої кишки служили клініко-анамнестичні дані, результати фізикального обстеження, а також дані лабораторно-інструментальних методів дослідження. Ендоскопія стравоходу, шлунку, дванадцятипалої кишки проводилась за допомогою фіброгастроскопа фірми "Olympus" (Японія). В процесі ФЕГДС встановлювали локалізацію запалення слизової оболонки шлунку, наявність та ступінь вираження набряку, гіперемії, розрихлення, ексудації, ерозій, вузлуватості, гіперплазії складок, видимість судинної реакції, інтрамуральних крововиливів та гастроєзофагеального рефлюксу (згідно вимог ендоскопічного розділу Сіднейської класифікації гастритів 1990 р.), а при наявності виразок – їх розмір, активність, фазу рубцювання. Під час ендоскопії всім пацієнтам проводилося взяття біопсійного матеріалу шляхом прицільної біопсії з ділянок середньої третини передньої стінки тіла та антрального відділу шлунку, дванадцятипалої кишки. Біопсійний матеріал використовувався для створення мазків-відбитків біоптатів за методикою Л.Й. Аруїна (1993) із фарбуванням за Грамом і Романовським-Гімзою і подальшою бактеріоскопією і цитологічним дослідженням мазків. Біопсійний матеріал також фіксували протягом 24 годин у 10%-ному розчині формаліну, забуференому за Ліллі (1969) (рН 7,4). Використували прискорену проводку біопсійного матеріалу через батарею спиртів, ксилол та парафін. З парафінових блоків виготовляли зрізи товщиною 6-7 мкм. Для оглядових цілей та морфометрії зрізи фарбували гематоксилін-еозином, а для бактеріоскопії – за Романовським-Гімзою. На основі морфологічного (цитологічного та гістологічного) дослідження біоптатів слизової шлунку встановлювалися: наявність лейкоцитів, слизу та проліферації циліндричного епітелія, його метаплазія при цитологічному дослідженні; наявність та вираженість лейкоцитарної інфільтрації, з формуванням мікроерозій та крипт-абсцесів, гіперплазія фовеолярного епітеліального шару з утворенням мікрополіпів та поєднання з вогнищами атрофії залоз, кишкової метаплазії, а також пілорична метаплазія чи пілоризація головних залоз. Для характеристики морфологічних змін при оцінці гістологічних зрізів біоптатів слизової шлунку була також використана запропонована Л.Й Аруїном (1993) методика морфологічної діагностики захворювань гастродуоденальної зони, асоційованих з Нр. Інфікованість Нр встановлювалася на основі результатів морфологічного дослідження біоптатів слизової шлунку (бактеріоскопії мазків-відбитків біоптатів слизової шлунку, а також гістологічних зрізів гастробіоптатів) з оцінкою ступеню засіву



мікроорганізмами, морфологічно подібними до *Hp*, за методикою Л.Й Аруїна (1993). Для експрес-дагностики *Hp* оцінювалися результати біохімічного тестування біоптатів слизової шлунку із застосуванням CLO-тесту (Де-Нол тесту фірми "Jamaouchi", виробництва Нідерландів; середовища Закса) та неінвазивних методів - імунологічного дослідження на предмет наявності та визначення титру специфічних антигелікобактерних Ig G під час імуоферментного аналізу з використанням тест-системи Immuno Comb II (виробництво Ізраїлю) за стандартною методикою.

При відсутності описаних вище морфологічних ознак та при наявності скарг з боку ШКТ у пацієнтів встановлювався діагноз невиразкової диспепсії. Крім наведених вище спеціальних методик обстеження, для оцінки стану пацієнтів ми користувалися іншими загальноклінічними методами лабораторної діагностики: загальним аналізом крові, сечі, біохімічним дослідженням крові (білірубін, трансамінази, лужна фосфатаза, загальний білок та білкові фракції) внутрішньошлунковою мікросондовою рН-метрією методом В.М. Чернобрового (1989), ультразвуковим дослідженням органів черевної порожнини за допомогою апарату фірми "Aloka", даними копрограми, дослідження калу на приховану кров, мікробіологічного дослідження фекалій.

З дослідження було виключено пацієнтів, у яких було діагностовано пенетруючу, перфоративну виразку, виразку, що кровоточить, хронічний атрофічний гастрит, ахлоргідрію, відсутню інфікованість *Hp*, супутні захворювання центральної нервової системи, серцево-судинної системи в стадії декомпенсації, а також осіб, що отримували стероїдні та нестероїдні протизапальні засоби, цитостатики та імуномодулятори, лікувалися антибактеріальними препаратами протягом 6 місяців, хворих віком старше 55 років і тих, чиї родичі відмовилися від обстеження на предмет інфікування *Hp*.

Для контролю за проведеною антигелікобактерною терапією хворим та пролікованим членам родин через 6 тижнів після закінчення лікування проводилося ендоскопічне обстеження, під час якого встановлювалася динаміка та характер змін слизової шлунку та дванадцятипалої кишки, а також здійснювався забір гастробіоптатів за стандартною методикою з подальшим проведенням біохімічного тестування за допомогою CLO-тесту та цитологічне і гістологічне дослідження біоптатів (Л.Й Аруїн, 1993). Всім обстеженим пацієнтам та членам їх родин проводився серологічний моніторинг антигелікобактерних Ig G, який був розроблений базуючись на даних ряду досліджень, опублікованих у останні роки, згідно яких зниження рівнів антигелікобактерних антитіл на 50% від вихідного рівня може вважатися достатньо достовірним критерієм елімінації бактерії при тривалому динамічному спостереженні за рівнем специфічних Ig G протягом року (T.U. Kosunen et al., 1992; A.Fradkin et al., 1997; G.Oderda et al., 1998; A.Sonnenberg et al., 1996). Результати серологічного моніторингу антигелікобактерних Ig G співставлялися з даними стандартних інвазивних методів діагностики, проведеної після ерадикаційної трапії.

На початку дослідження встановлювався діагноз та проводилася оцінка інфікованості *Hp* тематичних хворих, які склали першу групу, а також проводилося обстеження на предмет інфікованості *Hp* за допомогою вказаних вище неінвазивних методів діагностики у членів їх родин, що склали другу групу. При виявленні в родичів тематичних хворих диспептичних скарг, у цих осіб на основі результатів інвазивних методик обстеження встановлювався діагноз хронічного поверхневого гастриту, виразки дванадцятипалої кишки чи невиразкової диспепсії. Третю групу склали

здорові особи, які не мали тривалого родинного контакту з хворим, інфікованим Нр. Оцінка інфікованості осіб третьої групи проводилася з застосуванням неінвазивних методів діагностики.

При виявленні Нр-позитивних хворих та інфікованих членів подружжя їм було запропоновано пройти лікування одночасно з лікуванням хворого партнера за однією з запропонованих схем ерадикаційної терапії, що включали два антибіотики та блокатор протонної помпи - омепразол. Одночасна ерадикація асимптомних Нр-позитивних членів родин ініціальних хворих проводилася лише за їх згодою після пояснення їм вірогідності реінфікування хворих чи можливості виникнення в них патологічного процесу гастродуоденальної зони, асоційованого з даною інфекцією. Згідно Маастріхтського консенсусу 1998 р., згода Нр-позитивних пацієнтів без явних клінічних проявів захворювання гастродуоденальної зони є показом до антибактеріальної терапії за визначеними антигелікобактерними схемами. З подальшого дослідження було виключено членів родин, у яких було виявлено супутні захворювання центральної нервової системи, серцево-судинної системи в стадії декомпенсації, а також осіб, що отримували стероїдні та нестероїдні протизапальні засоби, цитостатики та імуномодулятори, лікувалися антибактеріальними препаратами протягом 6 місяців, дітей віком менше 5 років і осіб старше 55 років

Нами була апробована нова схема ерадикаційної терапії (схема №1), що включала: омепразол - 20-40мг за 30 хв до їжі ранком 10 днів, аугментин (амоксициліну 500 мг, клавуланової кислоти 125 мг) 3 рази на день після їжі 7 днів, ципрофлоксацин - 200 мг 2 рази на день протягом 10 днів.

В якості контрольної була використана загально визнана на сьогодні семиденна схема тритерапії (схема №2) з застосуванням: омепразолу 20 мг за 30 хвилин до їжі 2 рази на день, амоксициліну 500 мг 4 рази на день після їжі (або кларитроміцину 500 мг 2 рази на день), фуразолідону 200 мг 2 рази на день після їжі (або метронідазолу 250 мг 4 рази на день).

Запропонована нами схема №1 застосовувалася при лікуванні Нр-інфікованих хворих, в яких в минулому проводилося лікування з застосуванням метронідазолу (як правило, у неадекватних дозуваннях або у вигляді неповної схеми класичної тритерапії), що не призвело до ерадикації Нр, або курців. Ця методика була розроблена, базуючись на даних Н.Е. Федорова (1991) щодо високої ефективності препаратів фторхінолонового ряду при лікуванні гелікобактеріозу у вигляді монотерапії. Ми запропонували комбінацію препарату фторхінолонового ряду (ципрофлоксацину) та аугментину з метою потенціювання антигелікобактерної дії, а також усунення ймовірності неефективної ерадикації, зв'язаної з можливим формуванням резистентних штамів бактерії. Нами проведено ерадикаційну терапію за методикою №2 в 32 чоловік, за методикою №1 - в 39 чоловік.

Лікування дітей та підлітків віком старше 7 років проводилося після консультації педіатра, і антибактеріальна терапія призначалася лише при наявності клінічної симптоматики у виявлених Нр-серопозитивних дітей. Інфікованих Нр дітей віком до 7 років з діагнозом "диспепсія" виявлено не було, тому лікування у дітей молодшого віку не проводилося: відповідно до рекомендацій Російської гастроентерологічної групи та Української школи гастроентерологів 1999 року, лікування дітей віком менше 7 років є недоцільним.

Пройти ерадикаційну терапію одночасно з лікуванням ініціальних хворих погодилися

члени 23 родин (49 пацієнтів), в решті випадків (27 осіб) була проведена терапія тільки ініціальних хворих. Нами було створено 2 групи досліджуваних осіб, серед яких група А складалася з Нр-інфікованих осіб, що погодились пройти ерадикаційну терапію одночасно з хворим родичем. Зокрема, до групи А входили безпосередньо самі ініціальні хворі, інфіковані члени подружжя (незалежно від наявності в них скарг з боку ШКТ) і Нр-інфіковані діти з синдромом диспепсії - члени сімей ініціальних хворих. Групу В склали лише ініціальні хворі, безсимптомні Нр-інфіковані члени подружжя та інші, родичі яких відмовилися від антибіотикотерапії.

Для обробки отриманих даних в процесі роботи було використано загальноприйняті методи статистичної обробки матеріалу за допомогою пакету "Statistica for Windows": варіаційно-статистичний аналіз кількісних та диференційованої динаміки якісних показників, оцінка достовірності різниці середніх величин та відсоткової частоти за коефіцієнтом Ст'юдента і показником точності (p).

**Основні результати дослідження.** Серед обстежених 100 тематичних хворих на ВДПК та ХПГ лише 6% осіб було визнано Нр-негативними, в решті 94% пацієнтів за допомогою трьох вказаних вище методів була достовірно підтверджена персистенція даної бактерії. Середній титр антигелікобактерних антитіл Ig G в групі обстежених пацієнтів становив 109 9 од/мл.

Рівень інфікованості Нр у хворих на ВДПК в фазі загострення, становив 94%; в той же час наявність Нр у здорових осіб становила лише 42%, тобто виявилася вдвічі меншою, що не суперечить даним літератури з цього питання (О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеєнко, 1997; О.В. Передерий, 1998).

За даними нашого дослідження, 83% обстежених, що були членами родин хворих на ВДПК та ХПГ, асоційованих з Нр інфекцією, виявилися також інфікованими. Крім того, у 60% інфікованих родичів на даний момент чи в минулому було також виявлено ураження гастродуоденальної зони, асоційоване з Нр. Слід зауважити, що в 9% членів обстежених родин також було встановлено ВДПК в фазі ремісії, що підтверджено під час ендоскопічного обстеження. В 51% родичів ініціальних хворих були відмічені клінічні симптоми ХПГ. В процесі дослідження нами було встановлено, що найбільша кількість інфікованих виявилася серед подружніх пар – до 92,4%. Серед обстежених дітей, що проживали разом з хворим, виявлено достовірно ( $p < 0,005$ ) вищий відсоток інфікованих осіб (65%), ніж у дітей контрольної групи з необтяженим родинним анамнезом (30%). Наведені дані узгоджуються з результатами досліджень ряду авторів (П.Л. Щербаков и соавт., 1996; G.Oderda et al., 1997). Число інфікованих дітей у досліджуваних родинах збільшувалося з віком. Це може свідчити про високу силу імунної відповіді у молодшому дитячому віці, що дозволяє елімінувати інфекцію або створити несприятливі умови для розвитку патологічного процесу у гастродуоденальній зоні. З іншого боку, відомо, що у педіатричній практиці значно частіше використовуються антибактеріальні препарати, і це могло сприяти спонтанній ерадикації Нр.

Середній титр антигелікобактерних Ig G ( $109 \pm 8$  од/мл) в сироватці крові хворих на ВДПК та ХПГ, асоційовані з Нр, та у членів їх родин ( $104 \pm 9$  од/мл) був достовірно вищим ( $p < 0,005$ ) порівняно з рівнем специфічних Ig G у сироватці крові осіб контрольної групи з необтяженим родинним анамнезом ( $38 \pm 8$  од/мл); він достовірно ( $p < 0,005$ ) відрізнявся у хворих на ВДПК в фазі загострення ( $61 \pm 7$  од/мл) і ремісії ( $142 \pm 8$  од/мл).

Аналіз рівнів антигелікобактерних антитіл у сироватці крові пацієнтів, розподілених по групах згідно нозологічних форм, дозволив виявити достовірну різницю при співставленні середніх титрів Ig G хворих на ВДПК у фазі загострення порівняно з фазою ремісії. Формування виразкового дефекту у стінці дванадцятипалої кишки відбувалося у хворих на фоні виснаження сили специфічної гуморальної імунної відповіді, що проявлялося у зниженні титру антигелікобактерних Ig G до 617 од/мл. У випадку задовільної імунної відповіді на наявність бактерії *Нр* у групі хворих з ВДПК у фазі ремісії відмічалася підвищення титру специфічних антитіл у межах 142 7,64 од/мл, що дозволяє виявити статистичну різницю з високим ступенем достовірності при порівнянні з титрами Ig G плазми крові хворих на ВДПК у фазі загострення ( $p < 0,001$ ).

Середній титр антигелікобактерних антитіл Ig G в групі обстежених членів родин ініціальних пацієнтів становив 1049 од/мл; це значення достовірно ( $p < 0,001$ ) відрізнялося від титру антитіл контрольної групи осіб, в яких не було зафіксовано обтяженого за гастродуоденальною патологією сімейного анамнезу, та наближалася до показника у групі хворих.

Встановлено взаємозв'язок між тривалістю сумісного проживання членів родин з ініціальним хворим на ВДПК та ХПГ та відсотком їх інфікування *Нр*, а також наявністю в них захворювання гастродуоденальної зони. Тривале сумісне проживання з хворим (більше 10 років) на ХПГ та ВДПК підвищувало ризик зараження здорових членів родини від *Нр*-інфікованих і в подальшому сприяло розвитку в них захворювань гастродуоденальної зони, асоційованих з цією інфекцією. Досить яскраво він ілюструється на прикладі членів родин тематичних пацієнтів, що хворіли на ВДПК та ХПГ менше 1 року: жодного випадку захворювання гастродуоденальної зони у цього контингенту виявлено не було. Як видно, персистенція *Нр* інфекції можлива серед клінічно здорових родичів, у яких хвороба певний час не проявляється через збереження рівноваги між факторами агресії і захисту - зокрема, достатньої сили специфічної імунної відповіді (високі титри антигелікобактерних Ig G); під дією несприятливих факторів можливе виснаження гуморального імунітету (середні титри специфічних антитіл) і формування дефектів слизової гастродуоденальної зони. Крім того, як свідчать результати проведеного дослідження, сумісне співіснування з асимптомним *Нр*-носієм створює реальну небезпеку повторного зараження хворого після успішно проведеної ерадикаційної терапії. Ця небезпека значно зростає при тривалому тісному контакті хворих з інфікованими членами родин, зокрема - членами подружжя.

Статистично підтверджено кореляцію між ефективністю ерадикації *Нр* (за результатами інвазивних методів дослідження через 6 тижнів після антибіотикотерапії) і зниженням титрів специфічних антитіл у пролікованих осіб: так встановлено достовірну різницю у кількості пацієнтів з від'ємними результатами уреазного тесту та бактеріоскопії гастробіоптатів і водночас суттєвим зниженням рівнів антигелікобактерних Ig G, і числом пацієнтів, у яких достовірного зниження не спостерігалася. Наведені результати узгоджуються з даними дослідників стосовно діагностичної цінності кількісного серологічного моніторингу протягом тривалого часу після ерадикаційної терапії (J.S.Atherton, 1997; A.Fradkin et al., 1997, A.F.Cutler et al., 1995).

Ефективність ерадикації при лікуванні пацієнтів за схемою №1 наближувалася до 76,2%, а за схемою №2 – до 84,4%, що не становило достовірної різниці. Нами був

проведений порівняльний аналіз результатів інвазивних та неінвазивних методів діагностики з метою оцінки ефективності ерадикації. При 6-місячному (з моменту проведення ерадикації) серологічному моніторингу було зафіксовано достовірне зниження титру специфічних антитіл у 58% пацієнтів з негативними результатами СЛО-тесту та у 80,2% пацієнтів з відсутністю мікробних тіл, морфологічно подібних до *Hp*, у гістологічних препаратах гастробіоптатів (отриманих під час ФЕГДС через 6 тижнів після закінчення антибіотикотерапії). У 13-16% хворих, що залишилися *Hp*-інфікованими після ерадикаційної терапії, титри специфічних Ig G не змінювалися порівняно з початковим їх рівнем, а у 4% пацієнтів було відмічено підвищення титрів.

В процесі дослідження встановлено, що одночасне лікування всіх інфікованих *Hp* членів родин разом з ініціальним хворим дозволило досягти успішної ерадикації у достовірно вищого відсотку осіб ( $p < 0,05$ ) як за даними інвазивних (гістологічного дослідження гастробіоптатів з бактеріоскопією, СЛО-тесту), так і неінвазивних методів оцінки ефективності ерадикації (серологічного моніторингу антигелікобактерних антитіл протягом 12 місяців).

На думку більшості авторів (П.Л. Щербаков с соавт., 1996; В.Т. Ивашкин 1999; Т.Л. Лапина 1999), очевидною є необхідність диференційованого підходу до проведення ерадикаційної терапії у клінічно здорових членів родин, серопозитивних за *Hp*. На нашу думку, при виявленні *Hp*-серопозитивності у асимптомних родичів гастроентерологічних хворих слід вважати за доцільне доведення до відома хворих та членів їх родин думки про реальність небезпеки тривалого співіснування з вогнищем інфекції і зменшення ризику реінфікування при проведенні одночасної ерадикації всіх інфікованих членів родин незалежно від наявності чи відсутності клінічних ознак захворювання в них. Як свідчать дані нашого обстеження подібних родин, у абсолютної більшості дітей з діагнозом диспепсії (який був пов'язаний з патологією гастродуоденальної зони), було зафіксовано високі титри антигелікобактерних антитіл Ig G. Що стосується решти обстежених асимптомних дітей (які проживали у родинах з батьками, хворими на ХПГ та ВДПК), то в більшості з них зареєстровано сумнівні – "рубцеві"- титри специфічних антигелікобактерних Ig G (1:20 од/мл і менше): скоріш за все це свідчить про наявність своєрідного "серологічного рубця" внаслідок стикання з *Hp* в минулому і про успішну елімінацію патогену (V. Blecker et al., 1994; A.F. Cutler et al., 1995). Тому, звичайно (навіть при наявності високих титрів антигелікобактерних Ig G у дітей без клінічних симптомів захворювання), проведення ерадикаційної терапії в цих випадках слід вважати недоцільним, оскільки існує висока ймовірність самовільної спонтанної елімінації *Hp* у дитячому організмі.

Застосування схеми, що включала омепразол, аугментин та ципрофлоксацин у відповідних дозуваннях дозволило досягти успішної ерадикації у 76,2% осіб. Більша вірогідність появи ряду побічних ефектів, таких як блювання ( $p < 0,05$ ) та фотодерматит ( $p < 0,05$ ), у порівнянні з використанням схеми традиційної тритерапії дозволяє кваліфікувати її як резервну (при виявленні штамів бактерії, резистентних до препаратів класичної методики тритерапії, у курців, а також у тому випадку, коли у минулому вже використовувалися компоненти загальноприйнятої методики тритерапії). При проведенні порівняльної оцінки динаміки зниження середніх титрів (до лікування, на 3, 6 та 12 місяці) виявлено статистично достовірну різницю ( $p < 0,05$ ) між показниками групи А та В на 6 місяці після проведення ерадикаційної терапії. Останнє дослідження на 12 місяці після лікування проводилося в тих осіб, у яких було зафіксоване достовірне зниження антигелікобактерних Ig G наприкінці першої

половини року після лікування. За результатами останнього серологічного аналізу у пацієнтів групи А виявлено, що у 70% успішно пролікованих осіб рівень анти-Нр Ig G залишився достовірно зниженим порівняно з попереднім титром (у 40% осіб він становив 20 од/мл, у 20% антитіла не виявлялися), у 20% пацієнтів рівень антигелікобактерних антитіл знову став дорівнювати тому, що був зафіксований до лікування, а у 10% навіть перевищував попередній. Різке підвищення титру анти-Нр Ig G наприкінці другого півріччя після проведення ерадикації у пацієнтів, у яких спостерігалось достовірне їх зниження через 6 місяців, може свідчити про реінфікування Нр. За результатами останнього серологічного аналізу крові пацієнтів групи В на 12 місяці після лікування виявлено, що лише в 20% титри специфічних анти-Нр Ig G залишалися без змін, а в решти пацієнтів спостерігалось зростання титрів: це свідчить про раннє інфікування протягом року після проведення успішної ерадикації.

При аналізі наведених результатів серологічного моніторингу антигелікобактерних антитіл Ig G встановлено: у осіб, пролікованих окремо (чиї родичі залишалися Нр-інфікованими), реінфікування відбувається достовірно частіше ( $p < 0,05$ ), ніж у групі пацієнтів, пролікованих одночасно з зараженими членами родин.

Згідно даних проведеного дослідження встановлено, що використання антибактеріальних препаратів аугментину та ципрофлоксацину при проведенні ерадикаційної терапії дозволило покращити ряд показників мікробного біоценозу товстого кишечника. Хоча достовірної різниці даних мікробного "пейзажу" до і після проведення лікування за методикою тритерапії не було відмічено, однак встановлено позитивну динаміку зрушень деяких показників наприкінці ерадикації: відбувалося зменшення (з 25% до 16,7%) частоти висівання *Escherichia coli* зі зниженими ферментативними властивостями, зникнення умовно-патогенних ентеробактерій. Грибки роду *Candida* висівались у гранично допустимих розведеннях у 25% пацієнтів після ерадикації. Однак певні показники залишалися зрушеними і потребували корекції за допомогою еубіотиків та пробіотиків після закінчення курсу антибіотикотерапії (Н.М. Грачева с соавт. 1999; Т.А. Гуськова с соавт., 1997).

Серед обстежених нами 38 тематичних хворих у 35 (92%) з них були виявлені ті чи інші зрушення у кількісному та якісному складі кишкової мікрофлори до лікування. Ці дані повністю відповідають існуючій на сьогодні думці, що абсолютна більшість хворих на ВДПК та ХПГ має дисбактеріоз певного ступеню (А.Л. Верткін с соавт., 1998). У 11 з 15 асимптомних Нр-позитивних членів родин тематичних хворих (тобто в 74% випадків) біфідум-флора була відсутня у розведенні 10<sup>-7</sup>, що наближувалося до аналогічного показника у групі тематичних хворих. Зниження загальної кількості кишкової палички з нормальними ферментативними властивостями у розведенні нижче 10<sup>-6</sup>, а також поява *Escherichia coli* зі зниженими ферментативними властивостями була відмічена у 25% бактеріоносіїв. У 17% інфікованих Нр родичів ініціальних хворих було висіяно *Escherichia coli* з гемолітичними властивостями. Дисбактеріоз II ступеню за мікробіологічними показниками, компенсований, без клінічних проявів, був встановлений у 2 осіб. У 3 (20%) Нр-позитивних осіб зрушення у мікробіоценозі кишківника були відсутні. У решти обстежених - 73% - був встановлений компенсований дисбактеріоз I ступеню. Таким чином було встановлено достовірну різницю ( $p < 0,05$ ) показників біфідум-флори зі значним зменшенням її кількості як у хворих з ураженням гастродуоденальної зони, так і у групі асимптомних членів родин - на відміну від неінфікованих Нр хворих невиразковою диспепсією, які

складали контрольну групу. Даний факт свідчить про те, що навіть асимптомний гелікобактеріоз може супроводитися зрушеннями у складі мікрофлори кишечника.

Таким чином, в процесі дослідження встановлено високий рівень інфікованості Нр серед членів родин, доведено епідеміологічне значення родин у розповсюдженні Нр інфекції та обґрунтовано доцільність проведення одночасної ерадикації родичів Нр-інфікованих хворих із захворюваннями гастродуоденальної зони. Отримані результати дозволяють рекомендувати їх практичне втілення у комплекс заходів діагностики та лікування хворих на ВДПК та ХПГ.

## **ВИСНОВКИ**

Високий рівень інфікованості *Helicobacter pylori* було встановлено не лише у хворих на виразку дванадцятипалої кишки та хронічний поверхневий гастрит, але й в членів їх родин, причому у більшості інфікованих родичів на даний момент чи в минулому було виявлено захворювання гастродуоденальної зони; це зумовлювало доцільність призначення одночасної ерадикаційної терапії хворих і інфікованих членів родин і дозволило досягти достовірно вищого ефекту ерадикації та зменшення частоти ранньої реінфекції (оцінених при тривалому динамічному спостереженні за клініко-лабораторними показниками протягом року).

Серед членів родин, що проживали разом з хворим на виразку дванадцятипалої кишки та хронічний поверхневий гастрит, показник інфікованості *Helicobacter pylori* дорівнював 83% і вдвічі перевищував цей показник у контрольній групі здорових осіб з необтяженим родинним анамнезом, причому у 60% інфікованих родичів на даний момент чи в минулому було виявлено захворювання гастродуоденальної зони (в 9% членів обстежених родин – виразку дванадцятипалої кишки, а в 51% родичів – хронічний поверхневий гастрит). Встановлено достовірний взаємозв'язок між тривалістю сумісного проживання членів родин з хворим та інфікованістю *Helicobacter pylori*, а також наявністю в них захворювання гастродуоденальної зони, асоційованого з цією інфекцією.

Застосування антигелікобактерної схеми, що включала омепразол, аугментин та ципрофлоксацин дозволило досягти успішної ерадикації у 76,2% випадків, але водночас нами достовірно частіше в порівнянні традиційною схемою тритерапії відмічалися такі побічні ефекти, як блювання та фотодерматит; отже цю схему доцільно кваліфікувати як резервну (при виявленні штамів бактерії, резистентних до препаратів класичної методики тритерапії, у курців, а також у тому випадку, коли у минулому вже використовувалися компоненти загальноприйнятої методики тритерапії).

Взаємозв'язок результатів оцінки ефективності лікування, одержаних за допомогою інвазивних методів (гістологічного дослідження гастробіоптатів з бактеріоскопією, СЛО-тесту), та показниками серологічного моніторингу антигелікобактерних Ig G протягом 1 року дозволяє використовувати останній як альтернативний метод віддаленого контролю за ерадикацією та реінфікуванням *Helicobacter pylori*. Згідно даних серологічного моніторингу антигелікобактерних антитіл Ig G у осіб, чий родичі залишалися інфікованими, реінфікування протягом року після проведення ерадикації в них відбувається достовірно частіше ( $p < 0,05$ ), ніж у групі пацієнтів, пролікованих одночасно з зараженими членами родин.

5. Одночасне лікування всіх інфікованих Нр членів родин разом з хворим на виразку

дванадцятипалої кишки чи хронічний поверхневий гастрит дозволило досягти успішної ерадикації у достовірно вищого відсотку осіб ( $p < 0,05$ ) як за даними інвазивних, так і неінвазивних методів оцінки ефективності ерадикації.

6. При дослідженні показників мікробіоценозу товстого кишечника встановлено достовірне зменшення кількості факультативних анаеробів як у хворих з ураженням гастродуоденальної зони, так і у асимптомних членів родин - на відміну від неінфікованих *Helicobacter pylori* хворих на невиразкову диспепсію.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Виявлена серед членів родин, що проживають разом з хворим на виразку дванадцятипалої кишки та хронічний поверхневий гастрит, висока частота інфікування *Hp* та захворювань гастродуоденальної зони, асоційованих з *Hp*, дозволяє віднести цих осіб до групи підвищеного ризику по ураженню гелікобактеріозом. В зв'язку з цим, в процесі збору анамнезу в хворого з ураженням гастродуоденальної зони доцільним є з'ясування наявності подібного захворювання в інших членів родини, з якими він проживає: наявність симптомів аналогічної хвороби у родичів має служити показом для скринінгового обстеження всієї родини на предмет наявності *Hp* та вирішення питання про подальшу ерадикаційну терапію.

Проведення одночасної ерадикаційної терапії в *Hp*-інфікованих членів родини хворого з ураженням гастродуоденальної зони та у дітей цих хворих (зокрема членів подружжя та дітей, у яких виявлено синдром диспепсії, асоційований з *Hp*), дозволяє достовірно покращити віддалені результати ерадикаційної терапії, зменшити частоту раннього реінфікування хворих, а також знизити можливість виникнення подібного захворювання у *Hp*-серопозитивних родичів.

Наявність достовірної кореляції між показниками, отриманими за допомогою інвазивних методів оцінки ефективності ерадикації, та результатами серологічного моніторингу антигелікобактерних Ig G дозволяє використовувати останній як альтернативний метод віддаленого контролю за ерадикацією та реінфікуванням *Hp*, що впроваджено у ряді медичних закладів м. Ужгород та Закарпатської області.

Застосування запропонованої схеми, що включає омепразол (20 мг 2 рази на день, 10 днів), аугментин (амоксциліну 500 мг, клавуланової кислоти 125 мг 3 рази на день після їжі, 7 днів) та ципрофлоксацин (у дозі 200 мг 2 рази на день протягом 10 днів), дозволяє досягти ерадикації у 76,2% осіб і класифікувати схему як резервну при виявленні штамів бактерії, резистентних до препаратів класичної методики тритерапії (а також у курців і у тому випадку, коли в минулому вже використовувалися компоненти загальноприйнятої методики тритерапії).

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ**

### **ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

Колесник П.О. Ураженість гелікобактеріозом у родинах – можливий наслідок сумісного проживання з хворим з патологією гастродуоденальної зони. // Науковий вісник УжДУ.-2001.-№16.-С.129-132.

Колесник П.О., Чопей І.В. Сучасні аспекти сімейного гелікобактеріозу. // Науковий вісник УжДУ. Серія "Медицина".-1999.-№7.-С.142-144. Здобувач самостійно проводив літературний пошук по темі публікації, підготував статтю до друку.

Сучасні погляди на епідеміологію інфекції *Helicobacter pylori* / І.В. Чопей, П.О.



Колесник, В.М. Кузьмик, І.С. Русин. // Сучасні інфекції.-2000.-№4.-С.65-69. Здобувач самостійно проводив літературний пошук по темі публікації, підготував статтю до друку.

Психологічні розлади в практиці сімейного лікаря / М.Дью , М.І. Товт-Коршинська, А.В. Ілько, П.П. Бігорі, П.О. Колесник / Під ред. І.В. Чопея.- Ужгород, 2000.-175 с. Здобувач самостійно проводив літературний пошук та підготовку матеріалів розділу монографії до друку. У розділі використані матеріали власних досліджень психологічного статусу осіб чоловічої статі у зв'язку зі ступенем сприйняття психологічного впливу.

Оцінка мікробного біоценозу шлунково-кишкового тракту у родинах хворих, інфікованих *Helicobacter pylori* / І.В. Чопей, П.О. Колесник, І.С. Русин, Р.Й. Гріщенко // Лабораторна діагностика.–2001.-№2.-С.35-39. Здобувачем проведений підбір, клінічне обстеження та інтерпретація результатів мікробіологічного дослідження тематичних хворих та членів їх родин. Здійснена статистична обробка результатів, аналіз отриманих даних та підготовка статті до друку.

Вивчення інфікованості *Helicobacter pylori* у хворих з пептичною виразкою та хронічним гастритом типу В та членів їх родин / П.О. Колесник, І.В. Чопей, В.М. Кузьмик, В.І. Книшов, В.П. Гарчар // Науковий вісник УжДУ. Серія "Медицина".- 2000.-№11.- С.145-147. Здобувач самостійно проводив підбір, клініко-лабораторне обстеження дослідження тематичних хворих та членів їх родин. Самостійно здійснено статистична обробка результатів, аналіз отриманих даних та підготовка статті до друку.

Вивчення ураженості гелікобактеріозом родин хворих з патологією гастродуоденальної зони та можливості використання методу імуноферментного аналізу / І.В. Чопей, П.О.Колесник, В.М. Кузьмик, С.І. Дрозд. // Лабораторна діагностика.-2000.-№4.-С.17-21. Здобувач самостійно проводив підбір, клініко-лабораторне обстеження та лікування тематичних хворих та членів їх родин. Самостійно проведена статистична обробка результатів проведеного лікування, аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку.

Серологічний моніторинг антигелікобактерних антитіл – альтернативний метод контролю ефективності ерадикації / П.О. Колесник, І.В. Чопей, В.І. Книшев, Л.М. Вовканець, В.М. Кузьмик, К.О. Петросов. // Науковий вісник УжДУ. Серія "Медицина". -2001.-№16.-С.119-126. Здобувач самостійно проводив підбір, клініко-лабораторне обстеження та лікування тематичних хворих та членів їх родин. Самостійно проведена статистична обробка результатів проведеного лікування, аналіз отриманих даних, підготовку статті до друку.

Rubtsova E., Kolesnyik P., Barkats J. *Helicobacter pylori* fertozes a gyermekek korban es a csaladban perzisztalo HP-fertozes szerepe annak terjedeseben Karpataljan (Ukrajna). // Gyermekgyogyaszat.-2002.-№1.-P.43-48. Здобувач самостійно проводив підбір, клінічне та лабораторне дослідження дорослих хворих з ураженням гастродуоденальної зони та дорослих членів їх родин.

Вивчення ураженості гелікобактеріозом дітей та роль сімейного фактору у розповсюдженні інфекції / І.В. Чопей, Є.І. Рубцова, П.О. Колесник, Л.В. Ігнатко, А.М. Братасюк, Є.І. Боркач. // Науковий вісник УжДУ. Серія "Медицина".-2001.-№16.- С.158-162. Здобувач самостійно проводив підбір, клініко-лабораторне обстеження та

лікування тематичних хворих та членів їх родин. Самостійно проведена статистична обробка результатів проведеного лікування, аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку.

Пат.2000074248 Україна, МПК А61В5/16, G09В1/00, G09В5/00. Спосіб визначення ступеня сприйняття психологічного впливу у осіб чоловічої статі шляхом психохарактерологічного тестування: Пат.2000074248 Україна, МПК А61В5/16, G09В1/00, G09В5/00/ Колесник П.О., Цяпець С.В., Колесник Н.О., Короткова В.В., Чопей І.В., Фекета В.П., Лазорик М.І., Кузьмик В.М.- №25054; Заявл.17.07.00; Опубл. 11.07.01; НКВ 355/68.-5 с.

П.О. Колесник, М.Ю. Долгош, Є.І. Рубцова, І.М. Сидорова. Вивчення мікробного "пейзажу" шлунково-кишкового тракту у родинах хворих, уражених гелікобактеріозом. // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Проблеми післядипломної освіти у класичному університеті України та актуальні питання сімейної медицини" (Тези доповідей).-Ужгород: УжНУ, 2001.-С.21. Здобувачем проведений підбір, клінічне обстеження та інтерпретація результатів мікробіологічного дослідження тематичних хворих та членів їх родин. Здійснена статистична обробка результатів, аналіз отриманих даних та підготовка тез до друку.

П.О. Колесник, Є.І. Рубцова, Л.В. Ігнатко, Л.В. Язикова, О.М. Хомяк. Вивчення інфікованості гелікобактеріозом членів родин хворих на пептичну виразку та хронічний гастрит типу В.// Тези 69-ї Підсумкової наукової конференції студентів і молодих вчених, присвяченої 100-річчю ОДМУ.-Одеса,2000.-С.142. Здобувач самостійно проводив підбір, клініко-лабораторне обстеження дорослих членів родин та тематичних хворих. Самостійно проведено статистичну обробку результатів, аналіз отриманих даних, підготовку тез до друку.

Чопей І.В., Колесник П.О. Актуальні проблеми діагностики та лікування сімейного гелікобактеріозу. // Тези III науково-практичної конференції "Актуальні питання сімейної медицини".-Одеса, 2000.- С.107. Здобувач самостійно проводив підбір, клініко-лабораторне обстеження та лікування тематичних хворих та членів їх родин. Самостійно здійснена статистична обробка результатів проведеного лікування, аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку.

Рубцова Є.І., Колесник П.О. Роль сімейного фактору в ураженні дітей гелікобактеріозом. // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Проблеми післядипломної освіти у класичному університеті України та актуальні питання сімейної медицини" (Тези доповідей).-Ужгород: УжДУ, 2001.-С.36. Здобувач самостійно проводив підбір, клініко-лабораторне обстеження тематичних хворих та дорослих членів їх родин. Самостійно здійснена статистична обробка результатів, аналіз отриманих даних та підготовка матеріалів до друку.

I.V. Chopey, S.M. Turianitsa, P.O. Kolesnick, A.V. Ilko, V.N. Kuzmik, V.U. Ploskina, I.S. Rusin. Helicobacter pylori antibody profile and occurrence of digestive disorders in household members of families of the patients with gastroduodenal disease. // 9-th International Congress on infectious diseases. – Buenos Aires, April, 10-13, 2000.- P.233. Здобувач самостійно проводив підбір, клініко-лабораторне обстеження та лікування тематичних хворих та членів їх родин. Самостійно здійснена статистична обробка результатів проведеного лікування, аналіз отриманих даних, підготовка матеріалів до друку.

## АНОТАЦІЯ

Колесник П.О. Вивчення та можливості лікування гелікобактеріозу у родинах хворих з ураженням гастродуоденальної зони.-Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Івано-Франківська державна медична академія, Івано-Франківськ, 2002.

Дисертація присвячена встановленню частоти інфікування Нр і з'ясуванню епідеміологічного значення членів родин у розповсюдженні даної інфекції та доцільності проведення одночасної ерадикації родичів інфікованих Нр, що проживають разом з хворими із захворюваннями гастродуоденальної зони.

Встановлено, що серед членів родин, які проживають разом з хворим на виразку дванадцятипалої кишки та хронічний поверхневий гастрит, спостерігається висока частота інфікування у курців Нр та захворювань гастродуоденальної зони, асоційованих з Нр, дозволяє віднести їх до групи підвищеного ризику по ураженню гелікобактеріозом.

Доведено, що проведення одночасної ерадикаційної терапії в дорослих інфікованих Нр членів родини хворого з ураженням гастродуоденальної зони (зокрема, членів подружжя або тих дітей хворих, у яких виявлено синдром диспепсії, асоційований з Нр), дозволяє достовірно покращити віддалені результати ерадикаційної терапії, зменшити частоту раннього реінфікування хворих, а також знизити можливість виникнення подібного захворювання у Нр-серопозитивних родичів. Встановлено високу ефективність комплексної схеми ерадикаційної терапії гелікобактеріозу із включенням омепразолу, аугментину та ципрофлоксацину для лікування хворих з ураженням гастродуоденальної зони та інфікованих членів їх родин, що було оцінено за допомогою інвазивних методів та тривалого серологічного контролю за титрами антигелікобактерних Ig G.

**Ключові слова:** виразка дванадцятипалої кишки, хронічний поверхневий гастрит, *Helicobacter pylori*, родинний гелікобактеріоз, реінфікування, ерадикація, внутрішньородинне розповсюдження інфекції.

## АННОТАЦИЯ

Колесник П.О. Изучение и возможности лечения геликобактериоза в семьях больных с поражением гастродуоденальной зоны.- Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 - внутренние болезни. - Ивано-Франковская государственная медицинская академия, Ивано-Франковск, 2002.

Диссертация посвящена исследованию частоты инфицированности геликобактериозом и вероятности заболевания гастродуоденальной зоны среди членов семей, проживающих совместно с больными Нр-ассоциированной язвой двенадцатиперстной кишки и хроническим гастритом. Обследовано 248 пациентов, 57 семей больных язвой двенадцатиперстной кишки и хроническим поверхностным гастритом, 77 взрослых и 20 детей - родственников больных в возрасте от 3 до 75 лет.

Помимо диагностики геликобактерной инвазии у тематических больных с помощью трех описанных в литературе инвазивных методов, (цитологического, биохимического и гистологического), производилось исследование сыворотки крови больных и их

родственников этих больных методом иммуноферментного анализа на предмет установления титра антигеликобактерных Ig G. Выявлено, что титр антигеликобактерных Ig G сыворотки крови родственников приближался к титру самих больных и намного превышал таковой у контрольной группы здоровых, не находившихся в постоянном контакте с вышеуказанным контингентом лиц.

Заболевания застродуоденальной зоны (зафиксированные в момент обследования или перенесенные ранее) обнаружены у 60% родственников тематических больных (при общей численности исследованной группы в 77 человек). В процессе исследования было установлено, что число инфицированных Hр среди супругов больных составляло 98%, а среди детей - 44,4%. Была отмечена достоверная разница средних титров антигеликобактерных Ig G больных язвой двенадцатиперстной кишки в фазе ремиссии по сравнению с фазой обострения.

Среди членов семей, проживающих вместе с больными язвой двенадцатиперстной кишки и хроническим поверхностным гастритом, частота инфицирования Hр составляла 83% и вдвое превышала этот показатель в контрольной группе здоровых лиц с неотягощенным семейным анамнезом; при этом у 60% инфицированных родственников на данный момент или в прошлом было выявлено заболевание гастродуоденальной зоны (у 9% родственников тематических больных – язва двенадцатиперстной кишки, у родственников 51% - хронический поверхностный гастрит).

Установлена достоверная взаимосвязь между продолжительностью совместного проживания больного с членами его семьи и вероятностью их инфицирования Hр, а также наличием у них заболеваний гастродуоденальной зоны.

Применение антигеликобактерной схемы, состоящей из омепразола, аугментина и ципрофлоксацина, способствовало достижению успешной эрадикации в 76,2% случаев; вместе с тем нами достоверно чаще (чем при использовании традиционной схемы тритерапии), отмечались такие побочные эффекты, как рвота и фотодерматит. Это дает возможность квалифицировать данную схему только как резервную (при выявлении штаммов бактерий, резистентных к препаратам классической схемы тритерапии, у курильщиков, а также в том случае, если в прошлом уже использовались компоненты общепринятой методики тритерапии).

Установлена взаимосвязь результатов оценки эффективности лечения, полученных с помощью инвазивных методов (гистологического исследования гастробиоптатов с бактериоскопией, СЛО-теста), и показателями серологического мониторинга титров антигеликобактерных антител на протяжении года; подобная корреляция позволяет использовать последний как альтернативный метод отдаленного контроля за эрадикацией и реинфекцией Hр. Данные серологического мониторинга антигеликобактерных Ig G у лиц, чьи родственники оставались инфицированными, позволяют сделать вывод о том, что в течении года после проведенной эрадикации у них происходило достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем в группе пациентов, пролеченных одновременно с зараженными членами семей. Одновременное лечение всех Hр инфицированных членов семей вместе с больными язвой двенадцатиперстной кишки или хроническим поверхностным гастритом позволило достичь успешной эрадикации у достоверно более высокого процента лиц ( $p < 0,05$ ) согласно данных инвазивных и неинвазивных методов оценки эффективности эрадикации.

При исследовании показателей микробиоценоза толстого кишечника установлено

достовірне зменшення кількості факультативних анаэробів як у хворих з ураженням гастродуоденальної зони, так і у асимптомних членів їх сімей (в порівнянні з не інфікованими Нр хворих неязвенною диспепсією).

Основні результати дослідження впроваджені в роботу лікувально-профілактичних установ України.

**Ключові слова:** язва дванадцятипалої кишки, хронічний поверхневий гастрит, *Helicobacter pylori*, сімейний гелікобактеріоз, реінфікування, ерадикація, внутрішньосімейне поширення інфекції.

## SUMMARY

Kolesnick P.O. Study and opportunity of helicobacteriosis treatment in families of the patients with gastroduodenal disorders.- Manuscript.

Dissertation on the competition of a scientific degree of the Candidate of Medical Sciences on speciality 14.02. – internal diseases. – Ivano-Frankivsk state medical academy, Ivano-Frankivsk, 2002.

The main theme of dissertation contains analysis of intrafamilial clustering and transmission which is implicated as a major route for acquisition of *Helicobacter pylori* infection.

The occurrence of digestive disorders in household members of the patients with chronic gastritis and duodenal ulcer disease families was observed by clinical and instrumental investigation. It proves the high risk of digestive disorders, associated with *Helicobacter pylori*, in the household members of the index patients.

The results of the analysis prove the necessity of all-family eradication treatment in order to avoid reinfection, intrafamilial clustering and transmission of *Helicobacter pylori* infection. It can also reduce the risk of digestive disorders, associated with *Helicobacter pylori*, in the household members of the index patients. The household members and the index patients treatment by the schedule list (which included omeprazole, augmentine, ciprofloxacin during 7 days) caused high eradication effect observed by invasive tests and was mostly always accompanied by changes in Ig G titres.

**Key Words:** duodenal ulcer disease, chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, family helicobacteriosis, reinfection, eradication, intrafamilial clustering.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВДПК виразка дванадцятипалої кишки

ХПГ хронічний поверхневий гастрит, синоніми: хронічний антральний гастрит, хронічний неатрофічний гастрит

ШКТ шлунково-кишковий тракт

Нр *Helicobacter pylori*

CLO *Campylobacter-like organisms*

УПЕ умовно-патогенні ентеробактерії

ІФА імуноферментний аналіз

Ig G імуноглобуліни класу G

**Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии**

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)