

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

ВИВЧЕННЯ ТА МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗУ В РОДИНАХ ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ**Колесник П.О., Чопей І.В., Рубцова Є. І., Долгош М.Ю., Рішко В.В., Дрозд С.І., Книшев В.І., Харитонова З.Б., Кузьмик В.М.***Ужгородський національний університет, факультет післядипломної освіти, кафедра терпапії та сімейної медицини; відділкова клінічна лікарня ст. „ Ужгород”; Закарпатська обласна санітарно-епідеміологічна станція; відділ охорони здоров'я Закарпатської ОДА, м. Ужгород***Ключові слова:** виразка дванадцятипалої кишки, хронічний поверхневий гастрит, *Helicobacter pylori*, сімейний гелікобактеріоз, реінфікування, ерадикація, внутрішньорозповсюдження інфекції

Вступ. На даний момент хронічні поверхневі (неатрофічні, антральні) гастрити (ХПГ) та виразка дванадцятипалої кишки (ВДПК) посідають одне з перших місць у 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 усього дорослого населення, а інвалідизація за цією нозологією і надалі посідає одне з перших місць серед інших захворювань [3, 6]

Доведено, що *Helicobacter pylori* (Hр) є основною причиною ХПГ, ВДПК. Інфекція Hр є однією з найбільш розповсюджених бактеріальних інфекцій в світі. За даними останніх досліджень більше 70% дорослого населення на Україні інфіковано Hр [1, 4].

Питання розповсюдження гелікобактеріозу в сім'ях вивчається багатьма дослідниками різних країн. Докази міжособової передачі інфекції зустрічаються при дослідженні пацієнтів, які проживали в тривалому тісному контакті з хворіючою людиною, інфікованою Hр [10]. 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 Hр [10].

Проблема епідеміології гелікобактеріозу у родинах хворих з ураженням гастродуоденальної зони залишається відкритою і потребує подальшого поглибленого вивчення.

У зарубіжній та вітчизняній літературі існують поодинокі дані стосовно інфікованості Hр членів сімей, що проживають разом з хворим з патологією гастродуоденальної зони, який може бути джерелом даної інфекції. При аналізі

результатів більшості дослідників не з'ясовано залишається роль певних членів родини у розповсюдженні інфекції та реінфекції хворих після лікування [8, 11]. 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.

Відкритим залишається питання підбору оптимальної неінвазивної методики діагностики Hр інфекції, яка могла б служити для віддаленого контролю за ерадикацією, враховуючи можливість раннього реінфікування у родинах [9].

Не до кінця з'ясованим залишається питання доцільності призначення і вибору оптимальної схеми ерадикаційної терапії у родинах. Не розроблено чітких показів і суперечливими залишаються підходи щодо тактики лікування дорослих асимптомних інфікованих членів подружжя, а також дітей, що проживають у родинах з хворим на гелікобактеріоз.

Мета роботи. Оптимізація діагностики та збільшення ефективності лікування гелікобактеріозу шляхом встановлення епідеміологічного значення членів родин у розповсюдженні Hр інфекції та з'ясування доцільності проведення одночасної ерадикації родичів Hр-інфікованих хворих із захворюваннями гастродуоденальної зони.

Матеріали та методи дослідження. У процесі дослідження було обстежено 100 хворих на виразку дванадцятипалої кишки та хронічний поверхневий гастрит: 77 дорослих та 20 дітей – членів родин обстежених хворих. З них – 49 хворих на ВДПК (у 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. 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 перебували у тривалому тісному родинному контакті з Нр-інфікованими хворими.

Серед обстежених пацієнтів 96 становили жінки, а 104 – чоловіки. 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 $\frac{1}{2}$ від загальної кількості у обох групах), дещо менше – на вік від 15 до 29 років (близько $\frac{1}{4}$ від загальної кількості у обох групах).

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 гастробіопатів, отриманих під час ендоскопії, а також біохімічне тестування за допомогою CLO-тесту) [2], так і неінвазивні (імуноферментний аналіз для визначення титру специфічних антигелікобактерних Ig G та метод тривалого динамічного моніторингу титрів специфічних анти-Нр антитіл) [7], метод внутрішньошлункової рН-метрії. Обстеження проводилися у хворих та членів їх родин до початку терапії і протягом 1 року після лікування.

Результати дослідження та їх обговорення. На першому етапі дослідження встановлювався діагноз та оцінювалась інфікованість Нр тематичних хворих (перша група) та членів їх родин, що склали другу групу. Третю групу склали здорові особи, які не мали тривалого родинного контакту з хворим, інфікованим Нр. Оцінка інфікованості осіб третьої групи проводилася за застосуванням неінвазивних методів діагностики. При виявленні в Нр-інфікованих родичів тематичних хворих диспептичних скарг, у цих осіб за допомогою інвазивних методик обстеження проводилася діагностика захворювання гастродуоденальної зони.

Серед обстежених 100 тематичних хворих на ВДПК та ХПГ лише 6% осіб було визнано Нр-негативними, у решті 94% пацієнтів за допомогою трьох вказаних вище методів була достовірно підтверджена персистенція даної бактерії. Рівень інфікованості Нр у хворих на ВДПК у фазі загострення, становив 94%; в той же час наявність Нр у здорових осіб становила лише 42%, тобто виявилася вдвічі меншою.

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. У 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%). Число інфікованих дітей у досліджуваних родинах збільшувалося з віком [5].

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. Одночасна ерадикація асимптомних Нр-позитивних членів родин ініціальних хворих проводилася лише за їх згодою (оскільки бажання пацієнта є одним з рекомендованих показань до ерадикації згідно з рекомендаціями II Маастрихтського консенсусу гастроентерологів). Нами було створено 2 групи досліджуваних осіб, серед яких група А складалася з Нр-інфікованих членів 23 родин (49 пацієнтів), що погодилися пройти ерадикаційну терапію одночасно з хворим родичем, в решті випадків (27 осіб) була проведена терапія тільки хворих групи В, чий Нр-інфіковані родичі відмовилися від антибіотикотерапії.

У процесі дослідження була апробована альтернативна ерадикаційна схема першого ряду (схема №1), що включала: омепразол – 20-40 мг за 30 хв до їжі ранком протягом 10 днів, аугментин (амоксциліну 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 нами використовувалася семиденна схема тритерапії (схема №2), рекомендована II Маастрихтським консенсусом гастроентерологів (2000 р.) та Наказом МОЗ України (1999 р.) 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). Нами проведено ерадикаційну терапію за методикою №2 у 32 хворих, за методикою №1 – у 39 пацієнтів.

Лікування дітей та підлітків віком старше 7 років проводилося після консультації педіатра, і антибактеріальна терапія призначалася лише при наявності клінічної симптоматики у Нр-серопозитивних дітей. Оскільки у 100% хворих на диспепсію дітей з обтяженим за гелікобактеріозом родинним анамнезом було виявлено високі титри специфічних антигелікобактерних Ig G, то у таких дітей, згідно рекомендацій Маастрихтського консенсусу (2000 р.) та Російської гастроентерологічної групи (1997 р.), нами проводилася ерадикаційна терапія [8].

Ефективність ерадикації при лікуванні

пацієнтів за схемою №1 наближалася до 76,2%, а за схемою №2 – до 84,4%, що не становило достовірної різниці. Була відмічена достовірна позитивна динаміка при оцінці результатів проведеного лікування за більшістю ендоскопічних показників, передбачених у Сіднейській класифікації гастритів 1990 р. Достовірних змін не спостерігалось під час оцінки гіперплазії складок слизової шлунку і гастроєзофагеального рефлюксу після проведення терапії. В жодному випадку не було виявлено ендоскопічних ознак загострення ХПГ або ВДПК у активній фазі. У 5,4% відмічалися ознаки рефлюкс-езофагіту I стадії. У всіх пацієнтів, у яких до лікування було встановлено виразковий дефект певної локалізації та діаметру, під час повторної ФЕГДС було виявлено червоний рубець на місці виразки. При порівнянні гістологічних змін у гастробіоптатах до і після лікування встановлено достовірне ($p < 0,05$) зменшення ознак активності запального процесу через 6 тижнів після проведеної терапії. 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).

У процесі дослідження встановлено, що одночасне лікування всіх інфікованих Нр 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) [12].

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 у тих осіб, у яких було зафіксоване достовірне зниження антигелікобактерних Ig G наприкінці першої половини року після лікування [7]. 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 (80%) 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. Таким чином, як свідчать результати проведеного дослідження, сумісне співіснування з асимптомним Нр-носієм чи хворим на гелікобактеріоз родичем 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.

На думку більшості авторів [10], очевидною є необхідність диференційованого підходу до проведення ерадикаційної терапії у клінічно здорових членів родин, серопозитивних за Нр. Враховуючи результати проведеного дослідження, при виявленні Нр-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. Що стосується дітей з обтяженим за гелікобактеріозом родинним анамнезом, у яких не виявлено клінічних симптомів захворювання гастродуоденальної зони, то навіть при наявності високих титрів антигелікобактерних Ig G, проведення ерадикаційної терапії в цих випадках слід вважати недоцільним, оскільки існує висока ймовірність самовільної спонтанної елімінації Нр у дитячому організмі.

Згідно з вимогами II Маастрихтського консенсусу гастроентерологів (2000 р.) [8], Нр-інфікованість членів сімей не є показом для ерадикації, однак за даними проведеного дослідження, відсоток хворих на гелікобактеріоз в таких родинах є набагато вищим, ніж в популяції, що співпадає з даними інших дослідників [4]. Тому в країнах з високим ступенем зараження Нр (до яких належить і Україна), є необхідним обстеження членів родин, що проживають разом з хворим на Нр-позитивні ХПГ та ВДПК. Проведення одночасної ерадикації всіх інфікованих членів родин дозволяє зменшити захворюваність на ВДПК та ХПГ серед родичів і знизити кількість ускладнень, а також частоту

рецидивування вже наявних захворювань гастродуоденальної зони і реінфікування після успішної ерадикації.

Висновки. 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).

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 можливому формуванні резистентності бактерії до препаратів класичної методики тритерапії, у курців, а також у тому випадку, коли у минулому вже використовувалися компоненти загальноприйнятої методики тритерапії).

Одночасне лікування всіх інфікованих членів родин разом з хворим на виразку дванадцятипалої кишки чи хронічний поверхневий гастрит дозволило досягти успішної ерадикації у достовірно вищого відсотку осіб як за даними інвазивних, так і неінвазивних методів оцінки ефективності ерадикації. Згідно даних серологічного моніторингу антигелікобактерних антитіл Ig G у осіб, чий родич залишався інфікованим, реінфікування протягом року після проведення ерадикації в них відбувається достовірно частіше, ніж у групі пацієнтів, пролікованих одночасно з зараженими членами родин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клиническая гастроэнтерология /Анохина Г.А., Опанасюк Н.Д., Родонежская О.В., Черненко В.В./ Под ред. Харченко Н.В.-К.: "Здоров'я", 2000.-448 с.
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника.- М.:Триада-Х,1998.-496 с.
3. Бабак О.Я., Фадеев Г.Д. *Helicobacter pylori*. Досягнення,проблеми, стратегія боротьби на Україні.- К.: Вид. АМН, 1997.- 42 с.
4. Кляритская И.Л., Тищенко В.В., Достаточны ли существующие показания для эрадикации хеликобактерной инфекции? // Сучасна гастроентерологія.-2001.-№1.-С.9-10.
5. 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.
6. Передерий О.В. Современное обследование и лечение больных неосложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. // Здоровье и питание.-1998.-№3-4.-С.5-7.
7. 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.
8. Маастрихтский консенсус 2-2000 (Рим, 2000) // Сучасна гастроентерологія.-2000.-№2.-С.70-71.
9. Atherton J.S. Non-endoscopic tests in the diagnosing of *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther.-1997.-Vol.11(Suppl.1)-P.11-20.
10. Dominici P., Bellentani S., Di Biase A.R. Familial clustering of *Helicobacter pylori* infection: population based study. // B.M.J.-1999.-Vol.28, №5.-P.537-540.
11. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection / B. Drumm, G. Perez-Perez, M.Blazer, P. Sherman // N. Eng. J. Med.-1990.-№322.-P.359-63.
12. The value of anti-*Helicobacter pylori* Ig G antibodies in establishing eradication in children / A. Fradkin, Y.Yahav, A. Diver-Haber et al. // Isr. J. Med. Sci.-1997.-Vol.33.-№2.-P.87-92.

SUMMARY

STUDY AND OPPORTUNITY OF HELICOBACTERIOSIS TREATMENT IN FAMILIES OF THE PATIENTS WITH GASTRODUODENAL DISORDERS

Kolesnyk P.O., Chopey I.V., Dolgosh M.Ju., Rubtsova Je.I., Knishev V.I., Drozd S.I., Rishko V.V., Kharitonova Z.B., Kuzmik V.M.

The main theme of the article 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, cyprofloxacin 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