

Поширена патологія травної системи в дітей: що повинні знати педіатри?

Під час XVIII Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), що відбулася 21-23 вересня 2016 р. у м. Львові, значну увагу було приділено питанням діагностики, лікування та профілактики захворювань органів травлення в дітей та підлітків. Зокрема, широко обговорювалися функціональні гастроінтестинальні порушення та патологічні стани, які можна вважати «першими кроками» до формування хронічних гастроентерологічних захворювань у більш старшому віці. У цьому огляді ми пропонуємо нашим читачам ознайомитися з двома доповідями стосовно даної проблематики, які викликали особливу зацікавленість аудиторії лікарів-педіатрів.

Головний позаштатний фахівець Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України за спеціальністю «Педіатрія», завідувач кафедри дитячих та підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова висвітлює у своїй доповіді фізіологічні підходи до корекції біліарного складу (БС) при поширеній патології в дітей та підлітків:

— В останні 15-20 років у світовій педіатрії з'явилися так звані нові хвороби. Серед них, зокрема, жовчокам'яна хвороба (ЖКХ), яка характеризується змінами колоїдної стабільності жовчі та на ранніх стадіях супроводжується формуванням БС (від англ. sludge — каламуть, мул). Останній діагностується при ультразвуковому дослідженні (УЗД) і проявляється неоднорідністю жовчі, що пов'язано з порушенням фізико-хімічних властивостей та колоїдної стабільності жовчі з надлишком холестерину (ХС). На першому етапі формування ЖКХ у жовчі утворюються холестеринові пухирці, потім — холестеринові кристали,

після чого відбувається формування мікролітів (переважно теж холестеринних).

Розглядаючи проблему БС у підлітків, слід розуміти, що він утворюється перш за все через порушення обміну речовин. Саме печінка розглядається як центральний орган, який підтримує хімічний гомеостаз організму і в якому створюється єдиний енергетичний та обмінний пул для метаболізму білків, жирів і вуглеводів. На сьогодні відомо, що печінка виконує більш ніж 500 функцій, серед яких найбільш вивченими є метаболічна, депонуюча (кров, глікоген), імунна, детоксикаційна, видільна, гомеостатична, синтетична (кетони, білки плазми крові, ХС, жири), секреторна (утворення жовчі) та багато інших.

Жовчоутворення відбувається у 2 фази. Під час першої (печінкової) фази гепатоцити секретують у каналікули жовч з високим вмістом жовчних кислот (ЖК), лецитину, ХС та інших органічних молекул. Печінкова жовч тече жовчними протоками, де до неї додаються вода й бікарбонати, що секретуються епітелієм жовчних протоків. Друга (міхурова) фаза відбувається вже у жовчному міхурі

(ЖМ), де жовч зберігається і концентрується в перервах між прийомами їжі. Там її склад змінюється: зокрема, у 5 разів зменшується об'єм за рахунок абсорбції води та електролітів зі збереженням усіх органічних молекул. У жовчі ХС і фосфоліпіди (лецитин) при їх фізіологічному співвідношенні (1:1) формують прості міцели. ЖК розчиняють їх, утворюючи змішані міцели, в яких співвідношення ХС/лецитин змінюється і складає вже 3:1. Це перша фаза існування ХС у жовчі. При переважанні змішаних міцел жовч перенасичується ХС з утворенням кристалів — друга фаза позаміцелярного рідинно-кристалічного ХС. При збільшенні синтезу ХС та зменшенні синтезу ЖК настає третя фаза — формується твердокристалічний ХС, який може випадати в осад. Отже, до формування БС призводять порушення співвідношення між простими і змішаними міцелами, які виникають при зменшенні синтезу ЖК чи збільшенні продукції ХС.

При УЗД діагностують такі типи БС у дітей:

- мікролітіаз (суспензія гіперехогенних часточок і утворень без акустичної тіні, що зміщуються й виявляються після зміни положення тіла);
- ехонеоднорідна жовч з наявністю згустків різної щільності, що зміщуються, без акустичної тіні чи з ефектом ослаблення звуку за згустком;
- поєднання замазкоподібної жовчі з мікролітами (одночасно і в згустку, і в порожнині ЖМ).

Причини виникнення порушень фізико-хімічних властивостей жовчі і, відповідно, формування БС у дітей і дорослих істотно відрізняються. У дітей та підлітків це:

- зтяжні гіпербілірубінемії;
- гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи (синдром вегето-вісцеральних порушень);
- дисфункції ЖМ та сфінктера Одді;
- синдром ацетонемічного блювання;
- нервово перенапруження (стрес);
- гіподинамічний синдром (пригнічення синтезу ЖК, порушення їх кон'югації і ентерогепатичної циркуляції, зміни секреції ХС і фосфоліпідів, зниження колоїдної стійкості жовчі);
- тривала антибіотикотерапія (зокрема, цефтриаксоном).

Слід зазначити, що деякі антибіотики можуть негативно впливати на печінку, спричиняючи некроз гепатоцитів, холестази чи їх поєднання. Факторами ризику цієї небажаної реакції є переривчасте та повторне застосування антибіотиків, використання лікарських засобів з переважно печінковим метаболізмом, належність до жіночої статі, поліморбідність та поліпрагмазія. Найчастіше холестази і БС розвиваються внаслідок вживання антибіотиків пеніцилінового й цефалоспоринового ряду. Так, для пеніцилінів характерні такі механізми ураження печінки, як центрилобулярний холестази, формування змішано-клітинних-портальних інфільтратів, набряк портальних трактів та пошкодження міждолькових жовчних протоків з їх проліферацією.



Г.В. Бекетова



В.М. Дудник

Формуванню БС сприяють і деякі цефалоспоринової групи; при цьому встановлено, що цефтриаксон-асоційований БС і псевдолітіаз є дозозалежними процесами, які найчастіше розвиваються на тлі недостатнього вживання рідини. Ці явища спостерігаються у >40% дітей, які тривало (не менше 10 днів) отримують цефтриаксон (С.П. Кривопустов, 2011).

Як відомо, жовч на 90% складається з води, а на 10% — з органічних та мінеральних речовин (ХС, ЖК, білірубін, натрію хлорид, калію хлорид, кальцій, залізо, магній, ціла низка гормонів, продукти обміну речовин). При цьому критично важливим фактором для збереження фізіологічних властивостей жовчі є достатня кількість у ній ЖК. Вони були відкриті у 1848 р. німецьким ученим Штреккером і являють собою кінцеві продукти обміну ХС, з якого в процесі метаболізму утворюються первинні ЖК (хенодезоксихолева та холева), вторинні (літохолева, 7-кетолітохолева, дезоксихолева) та третинні (сульфолітохолева, урсодезоксихолева). Урсодезоксихолева кислота (УДХК) — це нетоксична ЖК, яка складає до 5% загального пулу ЖК.

ЖК виконують низку важливих функцій. Вони захищають холестеролестеразу від протеолітичної дії ферментів, створюють оптимальне значення рН у дванадцятипалій кишці для активації панкреатичної ліпази та забезпечують ефективне всмоктування гідрофобних речовин (ХС, жиророзчинних вітамінів). Емульговані ЖК компоненти їжі всмоктуються у верхніх відділах тонкої кишки (при цьому самі ЖК залишаються в кишечнику). Дефіцит ЖК супроводжується високим ризиком утворення холестеринових каменів у ЖМ, діареєю та стеатореєю, порушенням всмоктування жиророзчинних вітамінів і навіть утворенням оксалатів у нирках. Для організму надзвичайно важливим є збереження пулу ЖК і запобігання їх втраті, яке досягається за рахунок такого механізму, як кишково-печінкова циркуляція ЖК. Під кишково-печінковою циркуляцією ЖК розуміють процеси синтезу ЖК у печінці і включення їх до складу жовчі, виведення ЖК із жовчю у дванадцятипалу кишку й використання їх у процесі травлення, реабсорбція ЖК з кишечника в кров і їх транспорт через портальний кровоплин до печінки, вилучення ЖК у печінці з крові і повторне використання в синтезі жовчі. Лише близько 10% ЖК синтезуються в печінці *de novo* — відповідно, близько 90% ЖК реабсорбуються в кров у дистальному відділі тонкого кишечника, потрапляють у портальну вену і повторно секретуються із жовчю. Цей ентерогепатичний цикл повторюється 6-10 разів на добу.

Чим краще розчиняється ЖК, тим меншим токсичним потенціалом вона характеризується. Добре розчинною і нетоксичною ЖК є УДХК, яка синтезується

Урсофальк® референтний препарат урсодезоксихолевої кислоти в странах Евросоюза

- 1 Цитопротективный
- 2 Холеретический
- 3 Антихолестатический
- 4 Антифибротический
- 5 Антиапоптотический
- 6 Гипохолестеринемический
- 7 Иммуномодулирующий
- 8 Антиоксидантный
- 9 Литолитический
- 10 Канцеропреventивный

Урсофальк®

- улучшает симптоматику
- замедляет прогрессирование
- защищает от осложнений
- увеличивает продолжительность жизни при холестатических заболеваниях печени

Alpen Pharma Group
Представительство «Дальфарма Групп»
04075, Киев, Пушпа Водна, ул. Лесная, 30-А
Тел. +38 (044) 401 61 03, +38 (044) 401 61 04
www.alpenpharma.ua

в печінці і використовується як лікарський засіб. Історія використання УДХК у вигляді висушеної жовчі бурого ведмеда розпочинається ще у Стародавньому Китаї. У 1902 р. німецький дослідник О. Хамерстен описав ЖК полярного ведмеда і вперше ввів термін «урсохолева кислота», а в 1954 р. Т. Канасава винайшов метод хімічного синтезу УДХК.

УДХК конкурує з токсичними (нерозчинними) ЖК. При пероральному прийомі в загальному пулі ЖК частка УДХК збільшується до 60%, що гальмує всмоктування токсичних ЖК та їх транспортування до печінки. УДХК утворює нетоксичні міцели та нормалізує фізіологічне співвідношення простих і змішаних міцел.

Основними механізмами дії УДХК є:

- **цитопротективний** – витіснення гідروفобних токсичних ЖК та стабілізація мембран гепатоцитів;

- **холеретичний** – прискорення синтезу й активне виділення гідروفобних ЖК з гепатоцитів у кишечник;

- **імунотулюючий** – гальмування експресії на мембранах гепатоцитів та холангіоцитів молекул HLA і зниження продукції прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1, 2, 6, фактор некрозу пухлини, інтерферон γ);

- **антиапоптотичний** – гальмування виходу цитохрому С з мітохондрій і запуск каскаду каспаз.

Крім того, доведено, що УДХК також чинить літотичний ефект, який полягає у зменшенні літогенності жовчі та стимуляції виходу холестерину з каменів у жовч, і антиоксидантний – стимулює продукцію природних антиоксидантів (зокрема, глутатіону), блокує вивільнення вільних радикалів та пригнічує процеси перекисного окислення ліпідів.

Важливою клінічною перевагою УДХК є її здатність зменшувати вираженість синдрому витолізу та холестазу. УДХК має прямиї антиапоптотичний та імунотулюючий ефекти, опосередковану антифібротичну дію. УДХК є єдиним препаратом, що продемонстрував високу ефективність при лікуванні навіть тяжких холестатичних захворювань печінки: первинного біліарного цирозу та первинного склерозуючого холангіту. УДХК може застосовуватись у дітей з народження (у дітей до 3 років – у формі суспензії) і навіть у II-III триместрах вагітності для лікування внутрішньопечінкового холестазу вагітних та інших хвороб печінки. УДХК має солідну доказову базу (найвищий рівень доказовості А та В). Уже багато років на фармацевтичному ринку України представлений оригінальний німецький препарат УДХК – Урсофальк®, який по праву заслужив бездоганну репутацію серед лікарів та пацієнтів. Він має дві форми випуску – капсули по 250 мг та суспензія 250 мг (у 5 мл – 250 мг), яка оптимально підходить для застосування у педіатричній практиці. Добова доза УДХК для дітей становить 10-15 мг/кг у 2-3 прийоми. Урсофальк® застосовується у світі вже понад 35 років, з ним проведено понад 4000 подвійних сліпих, рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень при різних захворюваннях травного тракту (ТТ), в яких було переконливо доведено його ефективність та безпеку. При таких поширених у дітей функціональних захворюваннях, як дисфункції ЖМ, Урсофальк® зменшує (до повного зникнення) больовий і диспепсичний синдром, ефективно купірує астеноневротичний синдром та демонструє високий профіль безпеки (Guarino et al., 2007).

Таким чином, високоефективний оригінальний препарат УДХК Урсофальк® може розглядатися як пріоритетний засіб фізіологічної корекції БС та профілактики ЖКХ у дітей і дорослих. Багатогранний спектр дії УДХК, наявність зручної

педіатричної форми (суспензії), хороша переносимість препарату та мінімальна частота побічних ефектів дають усі підстави для того, щоб рекомендувати Урсофальк® до широкого застосування у практиці педіатрів, дитячих гастроентерологів та сімейних лікарів.

Завідувач кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Вероніка Михайлівна Дудник присвятила свій виступ поширеним функціональним гастроінтестинальним розладам у дітей:

– За даними Всесвітньої гастроентерологічної асоціації (2015), функціональні гастроінтестинальні розлади зустрічаються майже у 30% дорослого та у 45% дитячого населення Європи. Саме вони є найчастішою причиною абдомінального болювого синдрому. Згідно із сучасними уявленнями, що відображені у Римських критеріях IV (D.A. Drossman, 2016), в основі етіопатогенезу функціональних гастроінтестинальних розладів лежать порушення церебро-інтестинальної взаємодії. Функціональні захворювання травної системи не становлять безпосередньої загрози життю пацієнтів, але суттєво знижують якість їхнього життя та потребують високих затрат на медичне обслуговування й лікування.

Абдомінальний біль – найчастіша причина звернення до лікарів у дитячому віці. Першочергове завдання лікаря первинної ланки при обстеженні дитини зі скаргами на абдомінальний біль полягає в тому, щоб з'ясувати, чи є біль наслідком хірургічної патології, що потребує оперативного лікування. Якщо ж біль має хронічний характер, то необхідно визначити, наслідком функціональної чи органічної патології він є (в останньому випадку слід також з'ясувати причину виникнення органічних змін).

Згідно з Римськими критеріями IV, розрізняють такі основні механізми виникнення больових відчуттів при функціональних гастроінтестинальних розладах:

- вісцеральна гіперчутливість;
- порушення гастроінтестинальної реактивності на фізіологічні стимули;
- зміни кишкового мікробіоценозу;
- розвиток запалення;
- психосоціальний компонент;
- порушення моторики;
- надлишкове газоутворення;
- вплив ендогенних опіатів.

Слід зазначити, що біопсихосоціальна модель функціональних гастроінтестинальних розладів, наведена в Римських критеріях IV (2016), підкреслює істотну роль у їх етіопатогенезі саме психосоціальних факторів.

Функціональний абдомінальний біль завжди викликає значну тривогу в маленьких пацієнтів та їхніх батьків та є причиною проведення великої кількості додаткових обстежень, поліпрагмазії й високої вартості медичного спостереження. Останнім часом у педіатричній практиці все більшого значення набуває діагностика одночасної наявності в пацієнта 2 чи більше функціональних захворювань травної системи зі спільними механізмами патогенезу – так званих перехресних синдромів, що потребують зваженого та раціонального підходу до лікування. Наприклад, у різних комбінаціях можуть поєднуватися гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, функціональна диспепсія (ФД) та синдром подразненого кишечника (СПК). Сполучення ФД та СПК зустрічається дуже часто – за даними деяких дослідників, у 37-87% випадків (A.C. Ford et al., 2010). Частота перехресних симптомів ФД та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в дитячій популяції Західної Європи, за даними різних досліджень, коливається від 16%

(F. Guillemot et al., 2009) до 47% (M. Kaji et al., 2010).

Алгоритм діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів при зверненні пацієнта зі скаргами на біль, диспепсію та розлади дефекації починається з визначення так званих симптомів небезпеки. За їх наявності безперечно показана госпіталізація, за відсутності – діагностичний пошук, за результатами якого в подальшому встановлюють діагноз функціонального розладу чи органічного порушення та проводять відповідне лікування. Однак слід пам'ятати, що полегшити стан дитини необхідно ще на етапі діагностики. Серед розмаїття лікарських засобів, які можуть застосовуватися при патології органів травлення в дітей, треба обрати такий препарат, який впливає одночасно на декілька ланок патогенезу.

Згідно з наказом МОЗ України від 29.01.2013 № 59 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення», для лікування ФД можуть бути застосовані такі групи препаратів: антациди, репаранти, антисекреторні препарати (резерв), прокінетики, спазмолітики, седативні засоби та адаптогени. Водночас широко застосовувана сьогодні на практиці терапія ФД часто є нерациональною, оскільки щодо багатьох препаратів відсутня науково обґрунтована логіка призначення та відповідна доказова база. Відомо, що при функціональних гастроінтестинальних розладах ефект плацебо можна спостерігати у близько 25-45% пацієнтів. Згідно з даними, наведеними в рекомендаціях Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та нутриціології щодо лікування ФД (J. Task et al., 2015), ефективність антацидів при даному функціональному гастроінтестинальному розладі не доведена, а ІПП характеризуються мінімальною ефективністю і лише стосовно больового синдрому. Ефект прокінетиків значно перевищує ефект плацебо, а ерадикація *Helicobacter pylori* сприяє зниженню ризику формування виразкової хвороби, але її ефективність щодо власних симптомів ФД невисока.

Якою ж має бути тактика лікування при поєднанні ФД та СПК? Міжнародні чи національні рекомендації з цього приводу відсутні, а експерти вагають (рівень доказовості С), що потрібна комбінована терапія. Існують лише поодинокі рандомізовані контрольовані клінічні дослідження з цього приводу, виконані в дорослій популяції. Отже, у цій клінічній ситуації лікарі фактично роблять вибір на власний розсуд і зазвичай призначають пацієнту більше 2 препаратів одночасно. Для лікування ФД найчастіше використовують ІПП, УДХК та антациди. Проблема вибору терапії при поєднанні ФД та СПК полягає в тому, що лікування слід починати якомога раніше (ще на етапі діагностики), і воно повинно враховувати всі фактори, які сприяють розвитку цих захворювань. Кожен лікар має пам'ятати про необхідність уникнення поліпрагмазії, але водночас для максимально ефективного полегшення стану пацієнта ще на етапі діагностики в ідеалі було б доцільно поєднати вплив прокінетики, ферментів, спазмолітика, жовчогінного препарату та антидепресанту. Саме як такий лікарський засіб з комплексною фармакологічною дією можна розглядати високоякісний німецький препарат Гастритол® «Др. КЛЯЙН», до складу якого входять одразу 7 рослинних компонентів у вигляді рідких екстрактів: трава лапчатки гусячої, корінь дягеля, квітки ромашки лікарської, трава полину гіркокого, трава звіробію продірявленого, трава кардобенедикту, корінь солодки. Завдяки такому раціонально продуманому складу

активних компонентів Гастритол® «Др. КЛЯЙН» чинить на ШКТ і ЦНС комплексний вплив, а саме:

- спазмолітичний;
- знеболювальний;
- в'язучий;
- протизапальний;
- репаративний;
- секретолітичний;
- гастропротективний;
- седативний;
- вегетостабілізуючий;
- антидепресивний.

До того ж препарат нормалізує перистальтику та сприяє зниженню тону й моторики ШКТ.

За даними клінічних досліджень (Ю.В. Білоусов, О.Б. Ганзій, 2013), Гастритол® «Др. КЛЯЙН» продемонстрував високу ефективність у корекції клінічних проявів порушень шлункової секреції при ФД у дітей: зокрема, показник ефективності при больовому синдромі та відрижці склав 100%, а при астеноневротичному синдромі та зниженні апетиту – 93 та 95% відповідно. Дітям віком 7-12 років Гастритол® «Др. КЛЯЙН» рекомендовано приймати по 7-12 крапель (по 1 краплі на рік життя), розчинених у невеликій кількості рідини, тричі на добу під час їжі; дітям віком 12 років і старше – по 20-30 крапель за аналогічною схемою.

Таким чином, у педіатричній практиці слід приділяти належну увагу функціональним гастроінтестинальним розладам у вигляді поєднаної патології з установленим механізмом сполучення клінічних симптомів. Терапію необхідно розпочинати вже на етапі діагностики та обирати для цього препарати з максимальним впливом як на ШКТ, так і на ЦНС. При цьому лікування функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей має бути спрямоване як на усунення больових відчуттів, так і на покращення якості життя пацієнтів.

Підготувала **Олена Терещенко**

39

ПРИРОДНЕ КРАЦЕ!
Гастритол®
«Др. Кляйн»

Гастритол - комплексний німецький фітотерапевтичний препарат. Ефективність, перевірена часом. На ринку Німеччини з 1954 року!

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ:

- диспепсії
- метеоризму
- гастритів, у т.ч. хронічного гіперацидного гастриту
- у складі комплексного лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки

Гастритол® «Др. Кляйн» - це комплексний препарат, який складається з 7 рослинних екстрактів: трава лапчатки гусячої, корінь дягеля, квітки ромашки лікарської, трава полину гіркокого, трава звіробію продірявленого, трава кардобенедикту, корінь солодки.