

# МОЖЛИВОСТІ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ І ДОСЯГНЕННЯ КОМПЛАСЕНСУ У ДІТЕЙ ІЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

<sup>1</sup>Марченко Т.З., <sup>1,2</sup>Квіт Д.І., <sup>2</sup>Томків Я.В., <sup>1</sup>Сакалош Л.П., <sup>3</sup>Никитюк С.І.,

<sup>1</sup>Томків З.В., <sup>3</sup>Тизьо О.М., <sup>3</sup>Вітковська Н.В.

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра педіатрії і неонатології ФПДО

<sup>2</sup>Львівська комунальна міська дитяча клінічна лікарня, Міський дитячий гастроентерологічний центр

<sup>3</sup>Львівська комунальна міська дитяча клінічна лікарня, І педіатричне відділення

**РЕЗЮМЕ.** Комплексна 14-денна терапія функціональних гастродуоденальних захворювань із застосуванням суспензії «Домрид» у 10 дітей раннього віку сприяла ліквідації клінічних ознак і позитивній динаміці маси тіла, а у 21 дитини віком 4-18 років – ліквідації клініко-ендоскопічних і сонографічних змін на фоні доброї переносимості, відсутності алергічних і побічних реакцій, що сприяло підвищенню комплаєнтності лікування.

**Ключові слова:** діти, гастроєзофагальний рефлюкс, гастроєзофагальна рефлюксна хвороба, функціональна диспепсія, домперидон.

**ВСТУП.** Патологія верхніх відділів травного каналу (ТК) складає до 50% всієї гастропатології у дітей [1, 2], яка має неухильну тенденцію до зростання [3]. На фоні реєстрації зниження частоти виразкової хвороби, одночасно з кожним роком збільшується кількість дітей із гастроєзофагальним рефлюксом (ГЕР) і гастроєзофагальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) [4], особливо у поєднанні із дуоденогастральним рефлюксом (ДГР). Однак, достовірних даних щодо поширеності ГЕР і ГЕРХ у дітей немає [3, 4].

ГЕРХ розглядається як одна із важливих проблем дитячої гастроентерології, тому що на фоні збільшення кількості таких хворих погіршується їх якість життя, а наявність не тільки типових, але й атипичних позастравохідних симптомів (бронхолегеневих – астма, бронхолегенева дисплазія, апное, легеневий фіброз; ларинготрахеофарингальних, риноотологічних симптомів, ерозії емалі зубів) затруднює діагностику і лікування [5]. Велика ймовірність ускладнень виразок стравоходу з виникненням кровотеч і стриктур, стравоходу Баррета робить це захворювання соціально значимим [3].

Порушення перистальтики стравоходу розглядають як один із важливих патогенетичних механізмів розвитку ГЕРХ. Вивчення динаміки моторно-евакуаторної функції шлунку у хворих із ГЕРХ за допомогою 13С-октаноевого дихального тесту на інфрачервоному аналізаторі IRIS показало, що сповільнення цієї функції шлунку є однією із причин рецидиву ГЕРХ, а корекція моторики прокінетиком у більшості хворих попереджає рецидив [9].

Основною метою лікування ГЕРХ є ліквідація і контроль симптомів хвороби, що покращує самопочуття, якість життя, попереджує ускладнення [8]. Медикаментозне лікування ГЕРХ передбачає застосування засобів, які нормалізують перистальтику і регулюють кислотність. Антисекреторні препарати завжди розглядалися як основа лікування, але поява рефрактерної ГЕРХ зумовила необхідність пошуку шляхів подолання резистентності. Враховуючи підвищення кількості епізодів спонтанного розслаблення нижнього стравохідного сфінктера, патогенетично обґрунтованим є застосування прокінетиків в режимі add-on medication (додаткової терапії), тому що антисекреторні препарати, а саме – інгібітори протонної помпи (ІПП), не впливають на моторні порушення верхніх відділів ТК [10]. Комбінація ІПП і домперидону має адитивну дію і дозволяє зменшити добові дози цих препаратів, що зменшує їхні побічні дії [8].

ІПП у нашій країні мають вікові обмеження – дітям з 12 років. Дискоординацію моторики верхніх відділів ТК як основного пускового механізму ГЕРХ можна ліквідувати прокінетиком домперидоном – антагоністом периферичних дофамінових рецепторів, внаслідок чого посилюється перистальтика стравоходу і тонус нижнього стравохідного сфінктеру, моторика шлунку, гастродуоденальна координація.

Поява в Україні інноваційної форми домперидону – оральної суспензії «Домрид» («Кусум Фарм», Україна) відкрила нові перспективи безпечного лікування дітей різного віку, починаючи із наймолодших [4]. Ефективність домперидону була доведена рядом авторів у дітей із нудотою і блювотою [11], при гострих гастроентеритах [12], при ГЕРХ на фоні харчової алергії [13], ГЕРХ і позастравохідним проявом – кашлем [14], при функціональній диспепсії (ФД), атонії шлунку, абдомінальному болю [15, 16]. Безпечність і ефективність домперидону у порівнянні з метоклопрамідом і плацебо в лікуванні нудоти і блювоти були доведені навіть у недоношених новонароджених [17, 18].

Ефективність і безпечність застосування суспензії «Домрид» у дітей 1-12 років як монотерапії в лікуванні ФД і ГЕР доведено авторами [19]. Тому метою нашої роботи було вивчення можливостей підвищення терапії і комплаєнсу у дітей різного віку із проявами ГЕР і ГЕРХ на фоні різних захворювань із застосуванням в комплексі лікування оральної суспензії «Домрид».

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Під спостереженням були 21 дитина віком 4-18 років (середній

вік  $11,4 \pm 2,7$  р) із GERX на фоні ФД, дискінезії жовчовивідних шляхів (ДЖВШ) за гіпокінетичним типом і 10 дітей віком від 1,5 міс до 18 міс (середній вік  $7,2 \pm 0,5$  міс) на фоні гострої респіраторної вірусної інфекції, гострого бронхіту, гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС легкого і середнього ступенів тяжкості, гіпотрофії I ступеня. Як у дітей раннього віку, так і дітей старшого віку переважали хлопчики (59% і 62%); спадкову обтяженість за хронічними і функціональними гастродуоденальними захворюваннями, біліарними дисфункціями було виявлено у 71% дітей. Середня тривалість хвороби у дітей раннього віку від 3-х до 14-ти діб (в середньому  $8,1 \pm 1,4$  д), у дітей 4-18 років – від 1 міс до 2-х років ( $1,81 \pm 1,1$  р). У дітей раннього віку переважали регургітація, синдром «мокрої подушки», відрижка їжею, а також позастравохідні симптоми (ранішня охриплість голосу, нічний кашель). У дітей віком 4-18 років домінували диспепсичні прояви (печія, відрижка повітрям і кислим, біль за грудиною і в епігастрії, відчуття переповнення при невеликому об'ємі порції їжі, тяжкість у надчеревній ділянці після їжі, здуття, нудота, блювота) на фоні антеро-вегетативних порушень (швидка втомлюваність, емоційна лабільність, метеочутливість).

Верифікація діагнозу і лікування проводили згідно з існуючими протоколами діагностики і лікування [20]. У дітей із функціональною диспепсією ендоскопічно (із проведенням інтрагастральної рН-метрії) верифікований GERX I-II ст., а у 32% хворих ще й ДГР I-II ст. Сонографічно визначалася ДЖВШ за гіпокінетичним типом (пристінковий холестаза, сладж жовчі). Н.рулогі визначали двома методами – дихальним тестом [21] і вивченням мазку-відбитку на Н.рулогі. У всіх дітей віком 4-18 років із ФД і GERX I-II ст. інтрагастральна рН-метрія виявила гіперацидність, дистальний рефлюкс-езофагіт, помірну замаєненість стравоходу, а у дітей ще із супутнім ДГР I-II ст. – жовчний рефлюкс із нормаацидністю. У комплексі лікування згідно з існуючими протоколами застосовували прокінетик домперидон – «Домрид» у суспензії у дітей раннього віку в дозуванні  $0,25$  мг/кг 3-4 рази на добу протягом 14 днів, а у дітей 4-18 років –  $0,25-0,5$  мг/кг 3-4 р/доба протягом 14 днів. За наявності ДГР I-II ст. дітям із жовчним рефлюксом призначали урсодексихолієву кислоту в дозі  $10$  мг/кг/доба протягом 2-х тижнів.

Оцінка клінічних даних проводилася:

1) за шкалою абдомінального болю [22] у дітей 4-18 років. Шкала абдомінального болю передбачає: 0 балів – нема болю; біль м'який, не заважає активності: 1 бал – дуже м'який, 2 бали – дискомфорт, 3 бали – терпимий, толерантний; біль помірний, заважає активності: 4 бали – втомлюючий, 5 балів – дуже дистресовий, 6 балів – інтенсивний; гострий, коли дитина не може функціонувати самостійно: 7 балів – дуже інтенсивний, 8 балів – жакливий, 9 балів – нестерпний, 10 балів – неймовірний.

2) за шкалою нудоти і блювоти у всіх дітей [23]. Шкала нудоти передбачала: 1 бал – нудоти нема, 2 бали – м'яка нудота, не перешкоджає активності, 3 бали – помірно перешкоджає активності, 4 бали – гостра нудота, коли дитина прикута до ліжка більше 2-х годин на добу. Шкала блювоти: 1 бал – нема блювоти; 2 бали – м'яка блювота до 5 разів на добу, 3 бали – помірна блювота 5-10 разів на добу, 4 бали – гостра, більше 10 разів на добу.

3) за 5-ти бальною шкалою Likert у дітей 4-18 років [24]: оцінювали симптоми ФД і рефлюксу (відчуття переповнення після їжі, важкість і здуття у надчеревній ділянці, печія): 1 бал – не турбує (симптому нема); 2 бали – спричиняє незначний неспокій (можна не звертати уваги, якщо не думати про це); 3 бали – помірно непокоїть (не вдається не помічати, але не порушує денної активності чи сну); 4 бали – сильно турбує (порушує денну активність чи сон); 5 балів – вкрай непокоїть (значно порушує / тимчасово робить неможливою денну активність чи сон, потрібен відпочинок).

Клінічні дані оцінювали до лікування, на 7-й, 14-й і 28-й день лікування, а середній бал блювоти оцінювали ще й на 3-тю добу. Динаміку сонографічних змін, ендоскопічний контроль у старших дітей проводили через 4 тижні, а контроль ерадикації Нр – через 8 тижнів.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Середній бал абдомінального больового синдрому у дітей 4-18 років достовірно ( $p < 0,05$ ) знизився вже на 7-му добу лікування і повністю зник до 14-ї доби, не рецидивуючи до 28-го дня спостереження (рис. 1).

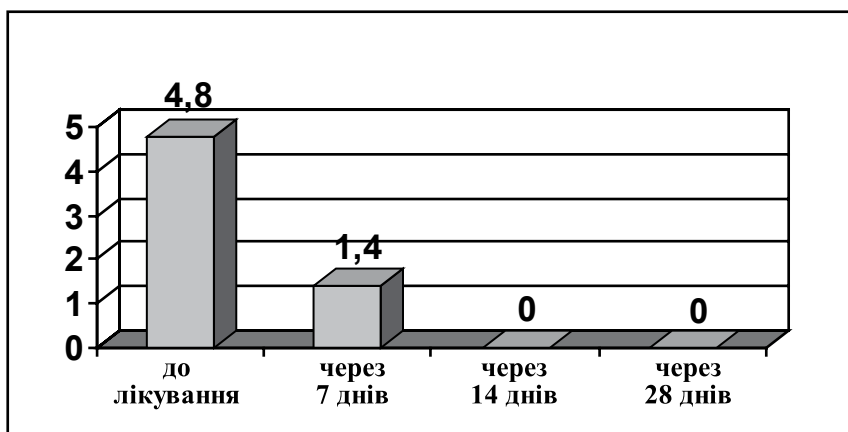


Рис. 1: Динаміка середнього балу абдомінально-больового синдрому в процесі лікування дітей 4-18 років

Аналогічною була динаміка при аналізі середнього балу нудоти, але вже на 7-й день лікування нудоти не було, і вона не рецидивувала до 28-го дня спостереження (рис. 2).

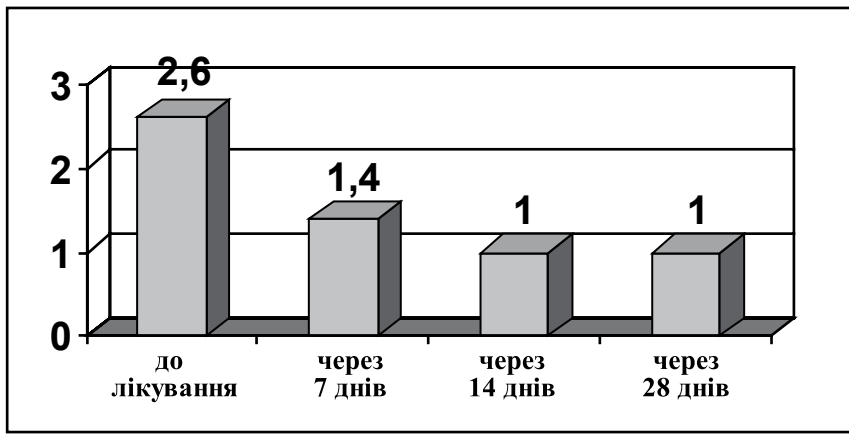


Рис. 2: Динаміка середнього балу нудоти в процесі лікування дітей

Середній бал блювоти на фоні лікування мав значно швидшу позитивну динаміку: вже на 3-й день блювоти у дітей не було, і рецидиву блювоти до 28-го дня спостереження не спостерігалось (рис. 3).

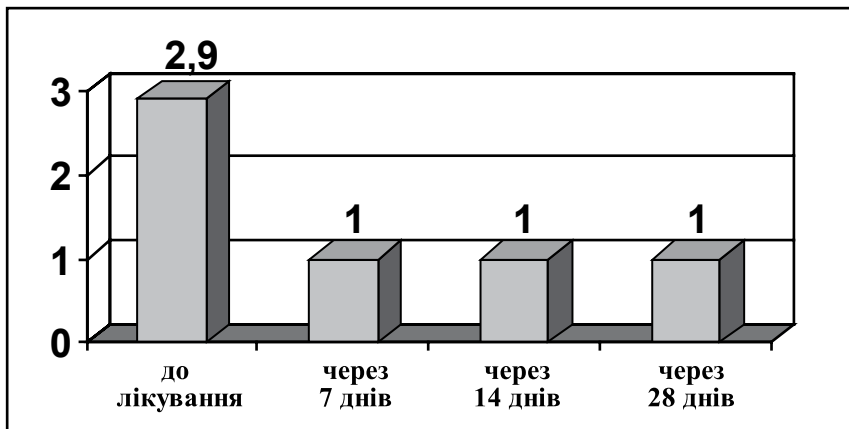


Рис. 3: Динаміка середнього балу блювоти в процесі лікування дітей

Позитивна динаміка симптомів ФД і рефлюксу за шкалою Likert у дітей віком 4-18 років представлена на рисунках 4-6.

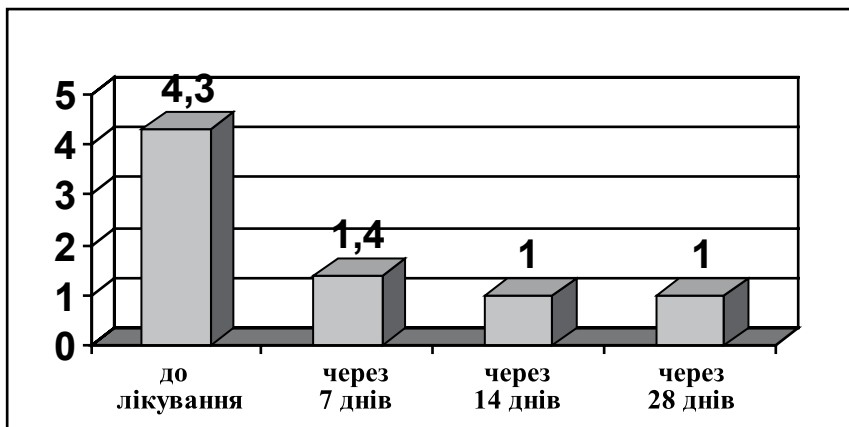


Рис. 4: Динаміка тяжкості у надчеревній ділянці в процесі лікування дітей віком 4-18 років

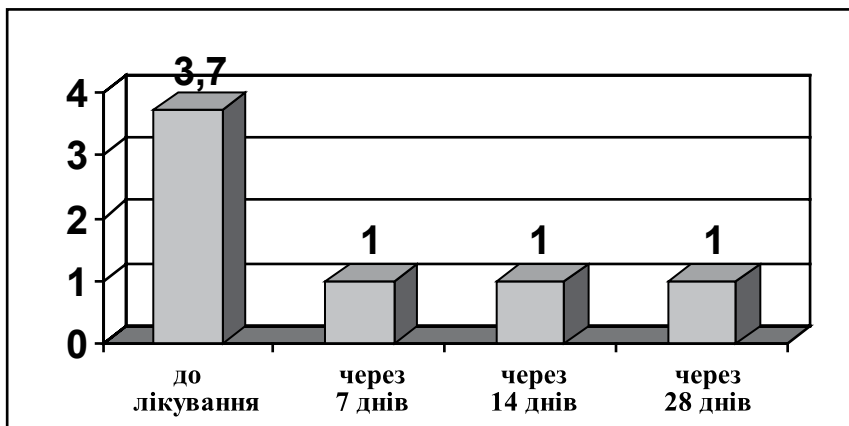


Рис. 5: Динаміка здуття у надчеревній ділянці в процесі лікування дітей віком 4-18 років

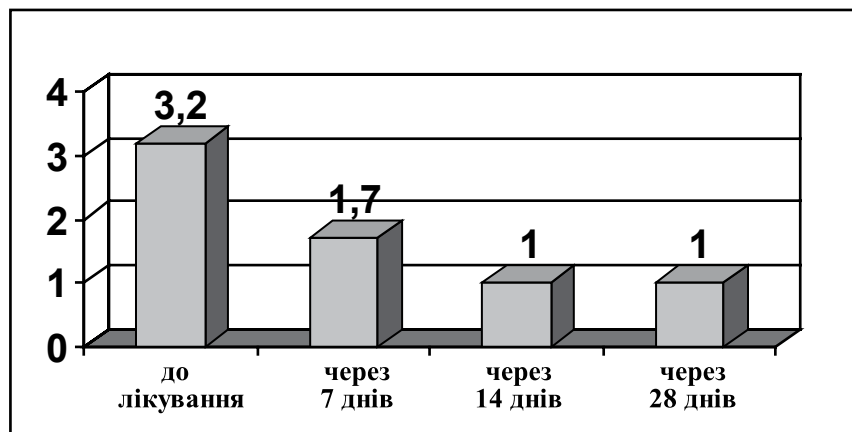


Рис. 6: Динаміка печії у дітей віком 4-18 років в процесі лікування

Аналізуючи дані цих рисунків, ми виявили повну нормалізацію вивчених показників ФД і рефлюксу вже на 7-й день у дітей 4-18 років і відсутність рецидивів до 28-го дня спостереження.

Динаміка маси тіла у дітей раннього віку на фоні лікування у дітей була позитивною: у 4 дітей віком 1,5-3 міс – до  $730 \pm 30$  г/міс, у 3 дітей віком 4-9 міс –  $560 \pm 40$  г/міс, у 3 дітей віком 10-18 міс –  $230 \pm 10$  г/міс. Ендоскопічно верифікована відсутність ураження стравоходу та наявності жовчі і стравоходу і шлунку із нормалізацією показників рН-метрії мали місце у всіх дітей віком 4-18 років із функціональною диспепсією та GERX I-II ст. і ДГР I-II ст. через 4 тижні.

Сонографічне покращення характеристик функціональної біліарної дисфункції через 4 тижні виявлено у 92% дітей віком 4-18 років. Н.р.-інфекцію було виявлено лише у 1 дитини віком 14 років, але ерадикаційна терапія, проведена згідно з протоколом [20], виявилася ефективною. Застосування суспензії «Домрид» не супроводжувалося побічними діями, алергічними реакціями чи реакціями непереносимості. Приємний смак суспензії сприяв підвищенню компластності лікування, особливо у дітей раннього віку, коли дана форма домперидону є єдиною можливою для застосування. «Домрид» виявився ефективним у ліквідації клінічних, ендоскопічних, рН-метричних ознак GERX, сонографічних ознак функціональної біліарної дисфункції, очевидно, за рахунок нормалізації у дітей 4-18 років езофагогастроуденальної координації, посилення тону нижнього стравохідного сфінктера, скоротливості стравоходу, покращення транзиту їжі по травному каналу, що співпадає із даними багатьох авторів [12-19].

## ВИСНОВКИ.

1. Ліквідація основних клінічних симптомів GER і позитивна динаміка маси тіла у дітей раннього віку на фоні гострих респіраторних вірусних захворювань, гострого бронхіту, гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС легкого і середнього ступеня важкості, гіпотрофії I ст. свідчать про ефективність включення суспензії «Домрид» у комплекси лікування.

2. Швидкий регрес основних клінічних симптомів ФД і GERX (печія, нудота, блювота, абдомінальний біль, швидке насичення, здуття і важкість у надчеревній ділянці) вже на 7-й день лікування і відсутність рецидиву до 28-го дня спостереження після двотижневої перерви в лікуванні суспензією «Домрид» свідчать про ефективність комплексної терапії із застосуванням суспензії «Домрид».

3. Покращення ендоскопічних і сонографічних характеристик гастродуоденальної зони і біліарної системи, показників інтрагастральної рН-метрії через 4 тижні свідчать також про ефективність даної комплексної терапії.

4. Добра переносимість, відсутність побічних дій, алергічних реакцій на фоні клінічної, ендоскопічної, сонографічної ефективності, добрий смак домперидону у формі суспензії («Домрид») надає можливість досягти компластності лікування.

## Список літератури

1. Белоусов Ю.В. Захворювання органів травлення у дітей. – Харків: ІНЖЕК, 2004. – 123 с.
2. Белоусов Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в детском возрасте / Ю.В. Белоусов // Здоров'я України. – 2005. – №5. – С. 24-25.
3. Зубаренко, О. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная хвороба у дітей: сучасний погляд на патогенез і клініку / О. В. Зубаренко, Т. Ю. Кравченко, К. О. Лосева // Здоров'я ребенка. – 2012. – № 1. – С. 112-117.
4. Шадрин О. Г. Проблемы диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / О. Г. Шадрин, С. И. Герасимюк // Современная педиатрия. – 2011. – № 1. – С. 158-159.
5. Салтикова, Г. В. Позастравохідні прояви гастроэзофагеальной рефлюксной хвороби (GERX) у дітей / Г. В. Салтикова // Современная педиатрия. – 2011. – № 4. – С. 147-151.
6. Николаева О. В. Состояние вегетативного гомеостаза у детей при нарушении моторной функции органов гастродуоденальной зоны / О. В. Николаева, М. Н. Ермолаев // Здоров'я ребенка. – 2009. – №5(20). – С.69-73.
7. Lee Y.C., Wang H.P., Lin L.Y. et al. Circadian change of cardiac autonomic function in correlation with intraesophageal pH // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – N 21. – P. 1302–1308.
8. Бабак, О. Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от понимания механизмов развития заболевания к уменьшению клинических симптомов / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова. // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 3(65). – С. 32-38.
9. Schadeewald P.B., Schommartz B., Wienrich G. et al. Application of isotope selective nondispersive infrared spectrometry (IRIS) for evaluation of  $^{13}C$ -octanoic acid gastric-emptying breath tests: comparison with isotope ratio mass spectrometry (IRMS) // Clin. Chem. – 1997. – Vol. 43. – P. 518–522.
10. Task J. Medical treatment: optimizing the old and introducing the new. 17 United European Gastroenterology Week // Syllabus of the Postgraduate Teaching Programme. London. – 2009. – P. 175–178.
11. Use of Antiemetic Agents in Acute Gastroenteritis. A Systematic Review and Meta-analysis / L.R. DeCamp, J. S. Byerley, M. J. Steiner // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2008. – Vol. 162 (9). – P. 858-865.
12. Oral ondansetron versus domperidone for symptomatic treatment of vomiting during acute gastroenteritis in children: multicentre randomized controlled trial / F. Marchetti, A. Maestro, F. Rovere [et al.] // BMC Pediatr. – 2011. – Vol. 11. – P. 1-5.
13. Salvatore S., Vandenplas Y. Gastroesophageal Reflux and Cow Milk Allergy: Is There a Link? // Pediatrics. – 2002. – Vol. 110. – R 972-984.
14. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux / A.B. Chang, T.J. Lasserone, T.O. Kiljander [et al.] // BMJ. – 2005. – doi 10.1136/bmj.38677.559005.55.
15. Whitfield K. L. Treatment Options for Functional Gastrointestinal Disorders: From Empiric to Complementary Approaches / K. L. Whitfield, R. J. Shulman // Pediatr. Ann. – 2009. – Vol. 38 (5). – P. 288-294.
16. Gastroparesis associated with gastroparesis presenting as a lower abdominal bulking mass in a Child: a case report / E.Christianakis, K. Bouchra, A. Koliatou [et al.] // Cases Journal. – 2009. – Vol. 2. – P. 184.
17. Pritchard D.S. Should domperidone be used for the treatment of gastro-oesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old / D. S. Pritchard, N. Baber, T. Stephenson // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2005. – Vol. 59 (6). – P. 725-729.
18. Effect of domperidone on the OTc interval in premature infants / A. Gunlamez, A. BABAoglu, A.E. Ar?soy [et al.] // Journal of Perinaology. – 2010. – Vol. 30. – R 50-53.
19. Овчаренко, Л. С. и др. Рациональный выбор прокинетики при функциональных нарушениях пищеварения у детей / Л. С. Овчаренко, И. В.Самохин, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко, И. И. Редько, Н. В. Жихарева // Современная педиатрия. – 2012. – № 1. – С. 105-109.
20. Наказ МОЗ України N 438 «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування органів травлення у дітей» від. 26.05.2010.
21. Корниченко Е.А. Неинвазивные методы диагностики инфекции, вызванной Helicobacter pylori / Е.А.Корниченко, В.Е.Милейко, В.А.Самокиш, О.Н.Нажиганов // Педиатрия. – 1999. – № 1. – С. 37–41.
22. Pain: Clinical Manual, 2nd ed / Ed. by M. McCaffery, C. Pasero. – St. Louis, MO: Mosby, 1999.
23. Instruments for Clinical Health-Care Research. 3rd ed / Ed. by M. Frank-Stromborg, S.J.Olsen. – Jones and Bartlett Publishers, 2004. – P. 585–586.
24. Осьодло Г.В. Сучасні аспекти діагностики і лікування функціональної диспепсії. / Г.В. Осьодло, Т.В. Куц, С.М. Прокопчук // Здоров'я України. – 2010. – № 1. – С. 44-45.