

ПАТОГЕНЕТИЧНИХ СУТНІСТЬ ТА ІННОВАЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

Бездітко Н.В., Бекетова Г.В., Мозгова Г.П.

Національний фармацевтичний університет, м Харків

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика

Функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГІР) – одна з найбільш актуальних проблем сучасної дитячої гастроентерології [24], що обумовлено високою поширеністю ФГІР, які визначаються у значній кількості (до 60%) дитячого населення розвинених країн [18], а також недостатньою вивченістю основних патогенетичних ланок формування цієї патології, відсутністю чітких підходів до терапії.

До ФГІР в педіатрії відносяться функціональні диспепсії, функціональні розлади жовчного міхура, функціональні розлади сфінктера Одді, синдром под-разненого кишечника. Згідно Римським критеріям-IV, ФГІР – це «порушення церебро-інтестинальної взаємодії» (disorders of gut-brain interaction) [12]. Це положення підтверджується результатами фундаментальних досліджень в галузі нейрофізіології про роль периферичної та центральної нервової системи у функціонуванні та регуляції моторики органів травного тракту [21].

Мета дослідження – аналіз даних сучасної літератури про патогенез і підходи до терапії ФГІР у дітей та підлітків.

Методи дослідження – аналітичний огляд літератури.

Результати дослідження Як свідчать доступні літературні дані, в якості базової концепції розвитку ФГІР в даний час розглядається біопсихосоціальна модель, заснована на припущенні про мультифакторіальність генезу цієї групи захворювань. Відомо, що в дитячому/підлітковому віці генетичні, соціокультурні та середовищні фактори дуже впливають на психосоціальний розвиток людини, його особистісні якості, сприйнятливості до стресів і навички подолання труднощів. Ці чинники багато в чому визначають схильність до розвитку ФГІР, включаючи порушення моторики і чутливості, альтерацію локальних імунних властивостей слизової оболонки і складу мікробіома [11]. Саме в рамках цієї моделі формування ФГІР, центральне місце займає дисфункція осі «головний мозок – травний тракт» на сенсорному, моторному та нейроендокринному рівнях.

ФГІР не уявляють безпосередньої загрози для життя пацієнта, проте значною мірою знижують якість його життя на тлі чіткого взаємозв'язку між маніфестацією симптоматики і психологічною дезадаптацією [25]. На сьогодні в медицині ФГІР розглядають як функціональні психосоматичні розлади (ФПСР), в походженні і перебігу яких провідна роль належить впливу психотравмуючих чинників. Створено гомеостатическіе концепції, які об'єднують теоретичні побудови self-психології, психології розвитку, психології об'єктних відносин і фізіології. Серед них особлива увага приділяється патології раннього розвитку і об'єктних відносин, згідно з якими функціонування людської психіки розглядається з точки зору міжособистісних зв'язків (як їх розвитку, так і можливих порушень). Найчастіше, найближче оточення дитини (психосоматогенная сім'я) є

джерелом психічної травматизації особистості, що приводить до формування ФПСР. У таких пацієнтів в анамнезі мають місце елементи фізичного та / або сексуального насильства в дитячому та підлітковому віці. Припускають, що під впливом стресових ситуацій і психічних травм можуть виникати емоційні реакції, які проявляються вегетативно-соматичної симптоматикою. У хворих з ФГІР часто визначається високий рівень невротизації, депресивних станів, іпохондричних реакцій, «сомато-вегетативних розладів» і тривожних станів. Відомо, що тривога активується стресових відповіддю, опосередкованим, в першу чергу, через вивільнення кортикотропін-рилізінг-фактора (КРФ) з гіпоталамуса, що призводить до фізіологічних змін, включаючи порушення моторики ПВ. Крім цього, КРФ може впливати на центральну обробку болю сигналів, беручи участь у формуванні феномена вісцеральної гіперчутливості [25].

Велика увага в генезі ФГІР приділяється стану мікробіома кишечника. Запропоновано концепцію існування осі «головний мозок – мікробіом травного тракту» (brain – gut microbiome), згідно з якою його кількісні і якісні зрушення розглядаються як фактор, що ініціює розвиток симптоматики ФГІР [19]. У нещодавно проведених молекулярно-генетичних дослідженнях кишкового мікробіома встановлено, що, наприклад, у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника його склад відрізняється від такого у осіб контрольної групи і залежить від переважаючого симптому [20]. Зміни кишкового мікробіома можуть привести до підвищеної проліферації окремих видів мікроорганізмів, що володіють газопродукуючими властивостями, що, в свою чергу, може сприяти розвитку та прогресуванню симптомів хвороби [17]. Ці дані певною мірою підтверджуються терапевтичним ефектом пробіотиків, проте до теперішнього часу їх доказова база недостатня [22].

Найбільш частими клінічними проявами ФГІР є:

- поліморфізм скарг і ознаки функціональних порушень з боку інших органів;
- абдомінальний біль (варіабельної інтенсивності, з відсутністю постійної локалізації, рецидивуючого характеру, в поєднанні з метеоризмом, зниження інтенсивності після дефекації і відходження газів);
- метеоризм (невиражений в ранкові години, наростає протягом дня, переважно в нижніх відділах живота, непостійний, пов'язаний з похибками дієти);
- чергування діареї та запорів з переважанням одного з симптомів і особливості діареї (рідкий стілець 2-4 рази тільки в ранковий час, після сніданку, на тлі психотравмуючої ситуації);
- невідповідність між тривалістю захворювання, різноманітністю скарг і задовільним зовнішнім виглядом і фізичним розвитком пацієнта;
- відсутність даних про наявність органічної патології (в т.ч. за результатами фіброезофагогастродуоденоскопії), які могли б пояснити походження скарг;
- відсутність прогресування клінічних симптомів;
- відсутність клінічних проявів в нічний час;
- зв'язок скарг з психотравмуючою ситуацією.

Важливо відзначити, що відповідно до сучасних уявлень основні види функціональних розладів кишечника являють собою єдиний континуум з можливою трансформацією одного виду захворювання в інше в залежності від особливостей симптоматики у конкретного хворого.

Системний погляд на лікування ФДР дозволяє припустити, що одночасним впливом на обидва системних параметра (соматичний і психічний) можна домогтися найбільш повного зцілення. Підходи до лікування ФГР залежать від ступеня тяжкості. Це може бути: неспеціалізована психотерапія, когнітивно-поведінкова терапія, релаксація, гіпноз на тлі антидепресантів (бажано рослинного походження); немедикаментозне лікування: модифікація дієти (обмеження жирної їжі та виключення таких харчових субстанцій як глютен, лактоза), модифікація способу життя; медикаментозне лікування – стандартизована фітотерапія.

З урахуванням мультифакторіальності генезу ФГР, необхідності впливу одночасно на соматичний і психічний параметри захворювання, їх медикаментозна терапія є складним завданням. Основний вплив має бути направлено на корекцію порушеної цереброінтестинальної взаємодії. Лікарські препарати (ЛП) повинні, перш за все, сприяти нормалізації функції ЦНС і ВНС і одночасно усувати основні клінічні симптоми ФГР – тривожно-депресивний стан, порушення апетиту, спазм, абдомінальний біль, порушення моторики.

Сучасна фармація надає в розпорядження лікаря досить велику кількість хіміосинтетичних препаратів, здатних впливати на кожен із зазначених симптомів окремо, але не одночасно на все. Крім того, найбільш «популярні» ЛП мають обмеження для застосування в педіатрії. Так, не рекомендуються до застосування до 18 років сучасні антидепресанти – флуоксетин, венлафаксин, сульпірид, сертралін. Додатковим моментом, що обмежує їх застосування в педіатрії є висока вартість. Седативні препарати (броміди) також не рекомендовані в педіатричній практиці. Гліцин проявляє свою дію тільки після тривалого (2-3 місяці) застосування з можливим збільшенням депресії. Вікові обмеження до застосування мають спазмолітики -дротаверін може застосовуватися тільки з 6 років, мебеверін – з 10 років, гімекромон – з 16 років, гіосциамін і гіосцін – з 12 років. Вікові обмеження мають також інгібітори протонної помпи і H₂-гістаміноблокатори [6].

Сучасна медицина вкрай негативно ставиться до поліпрагмазії – одночасному застосуванню декількох препаратів, по-цьому в даний час широко використовують комбіновані препарати, до складу яких входить відразу кілька діючих речовин. Максимальні можливості використання одночасно декількох фармакологічно активних компонентів надають ЛП з рослинної сировини. Одним з таких комплексних фітопрепаратів є Гастритол («Др. Кляйн», Німеччина), компоненти якого мають центральний вплив на секреторну і моторну функції травного тракту.

Лікувальний ефект фітопрепаратів заснований на наявності в рослинах біо-логічно активних речовин (БАР): алкалоїдів (складні органічні азотовмісні спо-луки з високою різноспрямованою фізіологічною активністю), глікозидів (органічні сполуки, до складу яких входять вуглеводи і неуглеводної компо-

мент – стероїдний спирт або фенол), кумаринів (природні спазмолітики і судинорозширювальні засоби), ефірних масел (мають заспокійливу, спазмолітичну, антисептичну та протизапальну дію), вітамінів і мікроелементів (регулюють обмін речовин, підвищують імунітет) [9]. Безумовними перевагами рослинних препаратів є: полікомпонентність складу, що надає можливість для посилення лікувального ефекту за рахунок синергізму; полівалентність і різнобічна спрямова-ність дії БАВ, що входять до складу однієї рослини; тривалість збереження результатів впливу після припинення прийому; можливість комбінування з багатьма хіміосинтетичними ЛП; простота і зручність використання рідких лікарських форм, а також можливість їх індивідуального дозування; економічна (цінова) доступність фітопрепаратів.

Незважаючи на той факт, що лікарські засоби з рослин становлять понад 30% усіх медичних препаратів, що випускаються в світі, а серед препаратів, що застосовуються при хворобах ШКТ – понад 70% отримані з рослинної сировини, у лікарів є певний скептицизм щодо фітотерапії. Основні сумніви щодо ефективності фітопрепаратів стосуються стабільності якісного і кількісного складу БАВ, що входять до складу рослинних компонентів, можливості їх стандартизації. Важливим також є питання, наскільки вивчені рослинні компоненти комплексного фітопрепарату, чи є наукові докази його ефективності.

У світлі вищесказаного розглянемо препарат Гастритол і його можливості при ФГІР. До складу Гастритолу входять 7 видів лікарської рослинної сировини, БАВ з яких здатні надавати фармакологічний вплив на ключові патогенетичні механізми і основні клінічні симптоми ФГІР. На провідну ланку розвитку ФГІР (дисфункція осі «головний мозок – травний тракт»), тривожно-депресивний стан, впливають компоненти екстракту звіробою гіперіцин і гіперфорин. Вони інгібують зворотне синаптосомальне захоплення серотоніну, но-радреналіну і допаміну, нормалізують вміст цих медіаторів у ЦНС. До складу звіробою входить також аментофлавіон, що впливає на ГАМК-рецептори. Механізм дії звіробою на ЦНС глибоко вивчений в експерименті, а клінічна ефективність при депресивних і соматоформних розладах підтверджена великою кількістю клінічних випробувань і результатами декількох мета-аналізів. За даними Кокрейновського огляду 29 досліджень, в яких брали участь 5489 пацієнтів, при депресії легкого і помірного ступеню препарати звіробою виявилися не менш ефективними, ніж синтетичні антидепресанти, і при цьому викликали менше побічних ефектів [8,15,23].

Сприятливо діють на нервову систему БАВ, що входять до складу полину, ромашки, кардобенедикту [10,16]. Встановлено, що флавоноїд апігенін, що є у складі аптечної ромашки, є агоністом GABA-рецепторів – основних гальмівних рецепторів в ЦНС. Апігенін взаємодіє з GABA-рецепторами в тих же сай-тах, що і бензодіазепіни – одні з найбільш часто використовуваних синтетичних транквілізаторів. В результаті взаємодії апігеніну з GABA-рецепторами збільшується гальмівний постсинаптичний потенціал і знижується збудливість ней-ронів. Завдяки цьому, апігенін, виявляє седативний, снодійний і анксиолітичний ефект. Ефірні масла з квітів ромашки містять в своєму складі ізовалерьянову кислоту, седативні і вегетостабілізувальні властивості якої добре відомі в

медицині [4,14]. Аналогічно діють на гальмівні GABA-рецептори флавоноїди ді-натін, скрофулеїн і гіспідулін, виділені з полину [14].

Флавоноїди звіробою, перстачу, солодки і ромашки мають виражену спазмолітичну дію, нормалізують перистальтику ШКТ. Глікозиди, що входять до складу ромашки володіють м-холінолімичними властивостями, флавоноїди апігенін і терпен бісаболол (компонент ефірної олії) мають активність, схожу з папаверином [9].

Гіркоти, що містяться в полину і кардобенедикті, стимулюють секрецію травних залоз шлунка, кишечника, жовчоутворювальну функцію печінки і роботу підшлункової залози. Сесквітерпеноїди полину мають виражену здатність нормалізувати тонус жовчного міхура, особливо при його гіпотонії.

Антисептичний і протизапальний ефект різного ступеня виразності за рахунок ефірних масел притаманний більшості видів рослинної сировини, що входять до складу Гастритолу. Здатність екстракту ромашки пригнічувати циклооксигеназу і ліпоксигеназу і таким чином гальмувати синтез простагландинів і лейкотрієнів, які, як відомо, індукують запальний процес доведена в експериментах *in vitro* та *in vivo*. Азулени, що містяться в екстрактах ромашки (хамазулен, прохамазулен, гвайазулен), впливають на гіпофіз і наднирники, збільшуючи вивільнення кортизону і зменшуючи вивільнення гістаміну. Все флавоноїди мають антиоксидантну дію, що також сприяє прояву протизапального ефекта [1,13].

У досліджах *in vitro* показано, що екстракт ромашки пригнічує ріст *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius* і *Streptococcus* групи В, а також має бактерицидну дію по відношенню до *Bacillus megatherium* і *Leptospira icterohaemorrhagiae*. Антибактеріальна активність щодо *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* і ряду інших встановлена у терпенів полину. Антибактеріальна активність щодо *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Staphylococcus aureus ssp. Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* і *Shigella sonnei* підтверджена для кардобенедикту [10].

Комплекс БАВ з різних видів рослинної сировини дозволяє з'єднати в одному препараті кілька взаємодоповнюючих фармакологічних ефектів: антидепресивний, седативний, вегетостабілізуючий, спазмолітичний, прокінетичний, жовчогінний, вітрогінний, протизапальний, антисептичний і протибольовий.

Ефективність та безпечність препарату Гастритол в терапії ФГІР підтверджена в 16 клінічних дослідженнях, проведених, в тому числі, і в педіатрії [2,5]. У дітей з функціональними диспепсіями показано позитивний вплив Гастритолу на психоемоційний статус пацієнтів [3]. У спеціально проведеному дослідженні було підтверджено, що етанол, який використовується в якості екстрагента БАВ в складі Гастритолу є абсолютно безпечним: разова доза препарату містить та-ку незначна кількість етанолу, що вже через 5 хвилин після прийому він не ви-значається в слині, а в сироватці крові повністю відсутній [7].

Все перераховане вище дозволяє розглядати Гастритол як стандартизований рослинний ЛП з підтвердженою клінічною ефективністю і безпекою. Фармакологічні властивості Гастритолу є підставою для застосування його у дітей з ФГІР, а наявний клінічний досвід підтверджує доцільність цього застосування.

Висновки

1. Профілактика і лікування ФГР є актуальною проблемою педіатрії, яка вимагає мультидисциплінарного комплексного підходу з використанням корекції психологічного статусу пацієнта, модифікації його способу життя і харчування поряд з медикаментозною терапією.

2. Для лікування ФГР в педіатрії можуть бути рекомендовані рослинні лі-карські засоби з доведеною ефективністю і високим профілем безпеки.

3. Фармакологічні властивості Гастритолу та наявний клінічний досвід його використання є підставою для застосування цього рослинного лікарського пре-парату у дітей з ФГР.

Література

1. Азарова О.В., Галактионова Л.П. Флавоноиды – механизм противовоспалительного действия //Химия растительного сырья. – 2012. – №4. – С.61-78.

2. Белоусов Ю.В., Ганзий Е.Б. Гастритол в коррекции клинических проявлений и нарушений желудочной секреции при функциональной диспепсии у детей //Здоровье ребенка. – 2013. – № 1. – С. 40-43.

3. Досвід використання фітопрепарату Гастритол для корекції порушень моторики жовчних шляхів у дітей. /Н.В. Нагорна, О.В. Бордюгова, Н.О.Четверик с соавт. //Здоровье ребенка. – 2012. – № 6. – С. 40–43.

4. Классификация растительных нейропротекторов /А.Т. Кочикян, Л.В. Ревазова, А.В. Топчян и др. //Медицинская наука Армению – 2011. – №4. – С.2-24

5. Клиническая эффективность фитопрепарата «Гастритол» в комплексной терапии детей и подростков с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью /Л.Н. Боярская, Е.А. Иванова, Г.Н. Дмитриева //Запорож. мед. журн. – 2012. – №3. – С.19-23

6. Клінічна фармакологія /за ред. М. І. Яблучанського та В. М. Савченка. – Х. : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2011. – 405 с.

7. Порушення психоемоційного стану у дітей з функціональною диспепсією та його корекція препаратом «Гастритол» /Н.В. Нагорна, О.В.Бордюгова, Г.В.Дубова с соавт. // Міжнародний вісник медицини – 2008. – Том 1, №1-2. – С.1-6.

8. Ушкалова А.В., Илларионова Т.С. Эффективность и безопасность антидепрессивных и седативных средств растительного происхождения //Фарматека. – 2007. – № 20. – С.10-14.

9. Фармакогнозія: базовий підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл /В.С. Кисличенко, І.О. Журавель, С.М. Марчишин та ін. ; за ред. В.С. Кисличенко. – Х. : НФаУ ; Золоті сторінки, 2015. – 736 с.

10. Chamomile: An overview./O.Singh, Z.Khanam, N.Misra et al. //Pharmacognosy Reviews. – 2011. – Vol. 5(9). Vol. 82-95.

11. De Palma G., Collins S. The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. //Gut Microbes 2014. – N5. – P.419-429.

12. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. //Gastroenterology – 2016. – Vol.150. – P.1257-1261.

13. Flavonoid antioxidants: Chemistry, metabolism and structure-activity relationships /K.Heim, A. Tagliaferro, D.J. Bobilya//The Journal of nutritional biochemistry. – 2002. – Vol. 13. – P.572-584.

14. Flavonoid modulation of GABA-A receptors. /J.R. Hanrahan, M. Chebib, G.Johnston //British Journal of Pharmacology. – 2011. – Vol.163(2). – P.234-245.

15. Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts / S.Chatterjee, S. Bhattacharya, M. Wonnemann et al. //Life Sci. – 1998. – Vol.63(6). – P. 499–510.
16. Inhibitory potential of some Romanian medicinal plants against enzymes linked to neurodegenerative diseases and their antioxidant activity. /G.Paun, E.Neagu, C.Albu et al.//Pharmacogn Mag. – 2015. – Vol.11(Suppl 1). – S110-116.
17. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome Foundation working team report. /M.Simren, G.Barbara, H.Flint et al.//Gut 2013;62:159-76.
18. Lewis M.L., Palsson O.S. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents. //J Pediatr – 2016. – N 4. P.22-34
19. Microbial community analysis reveals high level phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers. /L.Krogus-Kurikka, A.Lyra, E.Malinen et al.//BMC Gastroenterol – 2009. – N 9. – P.95.
20. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. /I.M.Carroll, T.Ringel-Kulka, T.Keku et al.//Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol – 2011. – Vol.301. –P.799-807.
21. Pasricha P.J. Neurogastroenterology: a great career choice for aspiring gastroenterologists thinking about the future. //Gastroenterology – 2011. – Vol.140. – P.1126-1128.
22. Patel A., Sayuk G.S. Prevalence, characteristics, and treatment outcomes of reflux hypersensitivity detected on pH-impedance monitoring. //Neurogastroenterol Motil – 2016. – Vol.28. – P.1382-1390.
23. St. John's wort for treating depression /K.Linde, M.Berner, L. Kriston // Cochrane Summaries. – 2009. – October, № 7.
24. Talley N.J. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. //Neurogastroenterol Motil – 2008. – Vol.20. – P.121-129.
25. Visceral hypersensitivity and electromechanical dysfunction as therapeutic targets in pediatric functional dyspepsia. /J.Rosen, J.Cocjin, J.Schurman et al. //World J Gastrointest Pharmacol Ther – 2014. – Vol.5. – P.122-138.