



Т.З. Марченко, Д.І. Квіт, Ю.С. Коржинський,
Я.В. Томків, Л.В. Заставна, В.Д. Шайдич,
Г.З. Вівчарівська, Л.М. Горайська

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Львівська міська дитяча клінічна лікарня

Міський дитячий гастроентерологічний центр, Львів

Досвід застосування сиропу «Урсофальк» при жовчному рефлюкс-гастриті й жовчному рефлюкс-езофагіті у дітей

Ключові слова

«Урсофальк» у суспензії, діти, хронічний гастродуоденіт, жовчний рефлюкс-гастрит, езофагіт.

Патологія верхніх відділів травного каналу — найпоширеніша серед гастроентерологічних хвороб у дітей. Щорічно в Україні реєструють майже 50 тис. дітей із хронічним гастродуоденітом (ХГД). За нашими даними [2], до 92 % дітей із ХГД мають ендоскопічні ознаки гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), а в 42,4 % випадків — у поєднанні із дуоденогастральним рефлюксом. Ендоскопічна верифікація жовчного рефлюкс-гастриту і жовчного рефлюкс-езофагіту спостерігається у половини дітей із ХГД у поєднанні із гіпокінетичною біліарною дисфункцією [2].

До особливих форм гастриту, згідно з Сіднейською класифікацією, належать запальні хвороби слизової оболонки шлунка, зумовлені впливом хімічних агентів, передусім жовчі. Багатофакторним є вплив жовчних кислот на слизову оболонку верхніх відділів травного каналу. Розчинні жовчні кислоти проникають в епітеліальні клітини слизової оболонки, підвищують проникність клітинних мембран і руйнують їх. Порушуються міжклітинні контакти, і клітини гинуть. Під дією жовчних кислот зменшується контактний кут захисного шару слизу, в ньому зменшується вміст фосфоліпідів і, відповідно, його гідрофобність. Під впливом панкреатичної фосфоліпази А із лецитину жовчі утворюється лізолецитин, каталізують реакцію жовчні кислоти і трипсин. Потрапляння їх на слизову оболонку шлунка супроводжується посиленням зворотної дифузії іонів водню і вивільненням гістаміну і гастрину. Одним із віддалених морфологічних

наслідків є кишкова метаплазія й витіснення *H. pylori* зі слизової оболонки [12].

Рефлюкс жовчі в стравохід небезпечніший, ніж закидання кислого шлункового вмісту в стравохід. При рН 2–4 агресивні пепсин, лізолецитин і кон'юговані жовчні кислоти. Але за підвищення рН до 7 шкідливий вплив починають виявляти трипсин і некон'юговані жовчні кислоти. Лужний жовчний рефлюкс — чинник ризику стравоходу Барретта. Спільна дія на слизову оболонку стравоходу дуоденального і шлункового соків зумовлює тяжчі uszkodження, ніж кожен зокрема [7, 15].

При патології верхніх відділів травного каналу, зумовлених закидом жовчі, патогенетично виправдано призначення урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). Її гідрофільність і нетоксичність у разі переважання сприяє витісненню агресивних жовчних кислот, цитопротекції і дає змогу уникнути їхнього негативного впливу на епітеліальні клітини слизової оболонки шлунка і стравоходу. Попереднє призначення УДХК у експериментальних тварин зі стресовим uszkodженням шлунка захищало його від ульцерації з істотним зниженням рівня каталази й виразним антиоксидантним ефектом [9].

Клінічну ефективність УДХК при жовчному рефлюкс-гастриті описали понад 20 років тому [13]. Більш як сторічна історія відкриття УДХК (1902) у жовчі бурого ведмеда та багатовіковий досвід застосування його жовчі при гастропатології були передумовами промислового виробництва УДХК. Ефективність УДХК підтверджена і з позицій доказової медицини [4, 5], завдяки

чому УДХК зайняла провідне місце у фармако-терапії органів травлення.

Мета роботи — вивчення ефективності нової форми випуску УДХК — єдиної на ринку суспензії «Урсофальк» (фармацевтична компанія Dr. Falk Pharma GmbH, Німеччина), найзручнішої для застосування у дітей форми. Її застосовували в комплексному лікуванні жовчних рефлюкс-гастритів і жовчних рефлюкс-езофагітів у 30 дітей із хронічним гастродуоденітом (ХГД) в поєднанні із дуодено-гастральним рефлюксом (ДГР) II ступеня і гастроезофагеальним рефлюксом (ГЕРХ) I—II ступеня на тлі гіпокінетичної дискінезії жовчовивідних шляхів (ДЖВШ) порівняно із лікуванням аналогічної патології у 30 дітей без застосування «Урсофальку».

Матеріали та методи

Обстежено дві групи дітей по 30 хворих із хронічним ХГД у поєднанні із ДГР II і ГЕРХ I—II і супутньою гіпокінетичною ДЖВШ. Поєднання ХГД, ДГР і ГЕРХ було у 47 % 1-ї групи і у 46 % — 2-ї, ХГД і ДГР — відповідно у 33 і 35 %, ХГД і ГЕРХ — у 20 і 19 %. Вік дітей становив від 9 до 17 років, середній вік — $(13,4 \pm 0,93)$ і $(12,9 \pm 0,87)$ року відповідно. Переважали хлопці (63 і 65 % відповідно). Ступінь тяжкості езофагіту оцінювали за Лос-Анджелеською класифікацією, а гастриту — за Сіднейською. У 4 дітей з 1-ї групи і у 3 з 2-ї групи діагностовано ще й синдром Жільбера. У комплекс обстеження входили: збирання анамнезу, в т. ч. виявлення генетичного обтяження стосовно гастродуоденальної та біліарної патології; загальноклінічні (до лікування, на 3-тю, 14-ту і 28-му доби лікування), сонографічні, ендоскопічні методики, інтрагастральна рН-метрія, визначення *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) за допомогою дихального тесту (Хелік-тест «АМА». Свідоцтво про державну реєстрацію № 5309/2006) [9] і тесту з випорожненнями (Cito Test H. Pylori Ag) у динаміці (до лікування і через 4 тиж). У підлітків із синдромом Жільбера визначали маркери гепатитів В і С. Для оцінки клінічних даних використано три шкали: абдомінального болю [10], нудоти і блювання Дюка [8].

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 — стомливий, 5 балів — дуже дистресовий, 6 балів — інтенсивний; гострий, коли дитина не може функціонувати самостійно; 7 балів — дуже інтенсивний, 8 балів — жахливий, 9 балів — нестерпний, 10 балів — неймовірний.

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 понад 2 год 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, понад 10 разів на добу.

Лікування проводили згідно з протоколами (Наказ МОЗ України № 471 від 10.08.2007 Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія») і стандартами [1]. Хворі першої групи додатково отримували суспензію «Урсофальку» по 10 мг/кг на добу до 4 тиж. Результати аналізували методами стандартної медичної статистики.

Результати

Генетичний анамнез був обтяжений щодо гастродуоденальної патології у 87 % хворих 1-ї групи і у 83 % 2-ї, стосовно біліарної — у 43 і 44 % дітей відповідно. Больовий абдомінальний синдром, нудота спостерігалися під час госпіталізації у всіх дітей обох груп. Блювання спостерігали у 13 дітей 1-ї групи і у 11 2-ї (2 бали). Езофагеальні симптоми (дисфагія, біль у надчеревній ділянці й за грудниною, печія, нудота, блювання) і екстраезофагеальні симптоми (охриплість голосу і покашлювання зранку, ларингіт, стоматологічний синдром) вірогідно ($p < 0,05$) частіше виявляли при ГЕРХ II, ніж при ГЕРХ I в обох групах хворих (відповідно в 1-й групі — 53,27 %, у 2-й — 57,27 %). Динаміка основних клінічних синдромів була значно швидшою в групі дітей, які додатково отримували «Урсофальк» у суспензії. В цій групі дітей інтенсивність больового абдомінального синдрому із 6 балів під час госпіталізації вже на 3-тю добу лікування знизилася до 3 балів (при 5 балах в 2-й групі хворих), на 14-ту і 28-му добу — до 0 балів (у 2-й групі — 4 і 3 бали відповідно; $p < 0,05$). Нудота значно зменшилася в процесі лікування: на 3-тю добу — із 3 балів до 1 в 1-й групі, але залишилася 3 бали в 2-й групі; на 14-ту і 28-му доби — до 0 балів у 1-й групі, але залишилася 3 і 2 бали відповідно в 2-й. Блювання повністю припинилося в 1-й групі на 3-тю добу, а в 2-й — до 2 балів. Езофагеальні симптоми зникли на 14-ту добу лікування в усіх дітей 1-ї групи, але утримувалися у 16 % 2-ї ($p < 0,05$). Екстраезофагеальні симптоми на 14-ту добу лікування утримувалися у вірогідно меншій кількості дітей 1-ї групи (5 %), ніж 2-ї (11 %); повністю зникли у всіх дітей 1-ї групи через 28 діб, але утримувалися у 2 % дітей 2-ї.

За допомогою дихального тесту і тесту з випорожненнями виявлено інфікованість *H. pylori* у 24 % дітей 1-ї групи і 22 % дітей 2-ї. Ендоскопічно у всіх дітей обох груп у рефлюктаті шлунка і стравоходу виявляли домішки жовчі, ознаки ХГД, ДГР II–III, GERX I–II. «Закисленість» стравоходу згідно з результатами інтрагастральної рН-метрії спостерігалася у 20 % дітей 1-ї групи і 19 % 2-ї, за наявності дистального рефлюкс-езофагіту у 67 % дітей 1-ї групи і у 65 % дітей 2-ї, що могло бути зумовлено лужною дією жовчі. Ехографічно виявляли сладж жовчі, пристінковий холестаза, ехо-завісу у всіх дітей обох груп. У хворих із синдромом Жільбера маркери гепатитів В і С були негативними.

Обговорення

Динаміка основних клінічних симптомів була вірогідно швидшою ($p < 0,05$) в 1-й групі дітей, які додатково отримували суспензію «Урсофальку», вже на 3-тю добу лікування. В цій групі дітей на 3-тю добу лікування ми не спостерігали випадків блювання, водночас у дітей 2-ї групи вони ще спостерігалися. Езофагеальні і екстраезофагеальні симптоми також вірогідно ($p < 0,05$) швидше зникли в 1-й групі дітей, що збігається з даними літератури [7]. Ерадикація *H. pylori*, за даними дихального тесту і тесту з випорожненнями, була невірогідно вищою в 1-й групі (із 24 % дітей із *H. pylori* ерадикацію виявлено у 93 %), ніж у 2-ї (із 22 % дітей із *H. pylori* у 89 %), хоча, за даними літера-

тури, УДХК не пригнічує *H. pylori*, але модифікує картину гастриту. Це, можливо, відбувається за рахунок зменшення колонізації слизової оболонки *H. pylori* і сприяє погіршенню апоптозу [14].

Ендоскопічне поліпшення через 4 тиж зі зникненням жовчі в рефлюктаті шлунка і стравоходу виявлено через 4 тиж у 97 % дітей 1-ї групи і у 78 % 2-ї ($p < 0,05$). Сонографічна картина також мала позитивну динаміку через 4 тиж у 96 % дітей 1-ї групи (зникнення сладжу, пристінкового холестаза, ехозавіси) та у 63 % 2-ї ($p < 0,05$). Позитивною була і динаміка перебігу хвороби Жільбера у разі введення в комплекс лікування «Урсофальку», що збігається з даними літератури, оскільки виникнення на його тлі синдрому згущення жовчі є ризиком щодо ураження біліарної системи аж до жовчнокам'яної хвороби [6, 11].

Висновки

Введення суспензії «Урсофальку» в лікувальні схеми ХГД у поєднанні з ГДР і GERX на тлі гіпокінетичної ДЖВШ і синдрому Жільбера при жовчному рефлюкс-гастриті й рефлюкс-езофагіті сприяє підвищенню ефективності лікування, поліпшує якість життя дітей. Враховуючи, що хронічні інвалідизуючі хвороби дорослих працездатного віку починаються в дитинстві, цей метод лікування дітей може розглядатися як один із довготривалих заходів профілактики метаплазії стравоходу (стравохід Барретта) і шлунка, жовчнокам'яної хвороби у людей працездатного віку.

Список літератури

1. Белоусов Ю.В., Волошина Л.Г., Павленко Н.В. та ін. Захворювання органів травлення у дітей (стандарти діагностики та лікування).— Харків: Інжек, 2004.
2. Коржинський Ю.С., Сакалош Л.П., Квіт Д.І. та ін. Особливості клінічного перебігу гастроєзофагальної рефлюксної хвороби у дітей // ПАГ.— 2007.— № 4.— С. 92—93.
3. Корниенко Е.А., Милейко В.Е., Самокиш В.А., Нажиганов О.Н. Неинвазивные методы диагностики инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* // Педиатрия.— 1999.— № 1.— С. 37—41.
4. Лазебник Л.Б., Ильченко Л.Ю., Голованова Е.В. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения // *Consilium medicum*.— 2002.— № 6.— С. 324—326.
5. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // *Consilium medicum*.— 2003.— № 6.— С. 71—78.
6. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Практик. руковод.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Аросиной, Н.А. Мухина.— М.: Гэотар-Мед, 2002.
7. Banki F., Demeester S.R., Mason R.J. et al. Barrett's esophagus in females: a comparative analysis of risk factors in females and males // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— 100 (3).— P. 560—567.
8. Instruments for Clinical Health-Care Research. 3rd ed / Ed. by M. Frank-Stromborg, S.J. Olsen.— Jones and Bartlett Publishers, 2004.— P. 585—586.
9. Kawamura T., Koizumi F., Ishimori A. Effect of ursodeoxycholic acid on water immersion restraint stress ulcer of rats // *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*.— 1989.— 86 (10).— P. 2373—2378.
10. Pain: Clinical Manual, 2nd ed / Ed. by M. McCaffery, C. Pasero.— St. Louis, MO: Mosby, 1999.
11. Reizis A.R., Matanina N.V., Shmarov D.A. The apoptosis of peripheral blood mononuclear cells during viral hepatitis in children and its correlation by ursodeoxycholic acid // *Hepatology*.— 2005.— 42.— P. 116.
12. Sobala G.M., O'Connor H.J., Dewar E.P. et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa // *J. Clin. Pathol.*— 1993.— 46 (3).— P. 235—240.
13. Stefaniwsky A.B., Tint G.S., Speck J. et al. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis // *Gastroenterology*.— 1985.— 89 (5).— P. 1000—1004.
14. Thao T.D., Ryu H.C., Yoo S.H., Rhee D.K. Antibacterial and anti-atrophic effects of a highly soluble, acid stable UDCA formula in *Helicobacter pylori*-induced gastritis // *Biochem. Pharmacol.*— 2008.— 75 (11).— P. 2135—2146.
15. Vaezi M.F., Richter J.E. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterol.*— 1996.— 111.— P. 1192—1199.

Т.З. Марченко, Д.И. Квит, Ю.С. Коржинский, Я.В. Томкив,
Л.В. Заставна, В.Д. Шайдич, Г.З. Вивчаривская, Л.М. Горайская

Опыт использования сиропа «Урсофальк» при желчном рефлюкс-гастрите и желчном рефлюкс-эзофагите у детей

Изучали клинико-лабораторные, эндоскопические и эхографические показатели эффективности применения сиропа «Урсофальк» в комплексном лечении желчного рефлюкс-эзофагита и желчного рефлюкс-гастрита у 30 детей с хроническим гастродуоденитом, дуоденогастральным рефлюксом II степени, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью II—III степени и сопутствующей гипокINETической дискинезией желчевыводящих путей. Для сравнения обследовали 30 детей с этой же патологией, которые получали лишь протокольное лечение. Клинические синдромы значительно быстрее исчезли у пациентов первой группы. Улучшение эндоскопических и сонографических показателей наблюдалось у достоверно большего количества детей. Это способствует повышению качества лечения и жизни детей, профилактике метаплазии слизистой оболочки пищевода (пищевод Барретта) и желудка, желчнокаменной болезни в их дальнейшей «взрослой» жизни.

T.Z. Marchenko, D.I. Kvit, Yu.S. Korzhynsky, Ya.V. Tomkiv,
L.V. Zastavna, V.D. Shaydych, G.Z. Vivcharivska, L.M. Gorajska

Experience of the use of Ursofalk suspension in medical treatment of biliary reflux gastritis and biliary reflux esophagitis in children

The study has been held for the clinical, laboratory, endoscopic and ultrasound indices of efficiency of Ursofalk suspension in the complex treatment of biliary reflux esophagitis and biliary reflux gastritis in 30 children with chronic gastroduodenitis, duodenogastric reflux of the II degree, gastroesophageal reflux disease of the I-II degree and concomitant biliary hypokinetic dyskinesia. The group of comparison included 30 children with the same pathology, who received only protocol medical treatment. Clinical syndromes were removed significantly quicker in the children of the first group. The improvement of endoscopic and ultrasound indices was observed in the significantly greater number of these children. This promoted the improvement of quality of children's life, prophylaxis of mucosa metaplasia of esophagus (Barrett esophagus) and stomach, as well as gallstone disease in their adult life.

Контактна інформація

Марченко Тетяна Зіновіївна, к. мед. н., доцент кафедри педіатрії і неонатології
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69
Тел./факс (32) 294-16-24. E-mail: marchenkotz@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 10 серпня 2009 р.