

УДК 616.3-008-053.2:616.45-001.1/.3-035

**В.В. Бережний¹, М.Є. Маменко¹, Г.В. Дрох¹,
К.А. Боярська², Г.М. Кожина² О.М. Боголей², Л.П. Горбатова²**

Корекція психоемоційних порушень та стресового стану у дітей із функціональними гастроінтестинальними розладами

¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

² Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.2(82):76-84; doi 10.15574/SP.2017.82.76

Мета: вивчити ефективність та безпечність використання γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти гідрохлориду в комплексному лікуванні дітей молодшого шкільного віку з функціональною диспепсією (ФД).

Пацієнти і методи. Обстежено 80 дітей віком 6–12 років із ФД. Діти були розподілені на дві групи: основна група — 40 пацієнтів, які поряд із базисною терапією отримували γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти гідрохлорид (у вигляді препарату «Ноофен®100»); контрольна — 40 дітей, що отримували базисне лікування. Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні, психодіагностичні, імуноферментний аналіз (АКТГ, кортизол, норадреналін в плазмі та сечі, інсулін.), біохімічні (глюкоза, білірубін, АЛТ, АсАТ), статистичні.

Результати. У дітей з ФД було виявлено широкий спектр вегетодисфункціональних скарг (93%), високий рівень депресії (42%) та тривоги (61%), порушення сну (85%), зниження когнітивних функцій (86%). Про прояви стресового стану свідчило підвищення рівня кортизолу (597,6 нмоль/л), норадреналіну в крові (14,3 пг/мл) та сечі (111,4 мкг/добу), високий рівень глюкози (5,1 ммоль/мл) при відносно низькому вмісті інсуліну (8,2 мкМО/мл) та АКТГ (15,8 пг/мл). Після проведеного лікування у дітей, що отримували γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти гідрохлорид, було встановлено достовірне зменшення проявів ФД ($p=0,017$), зниження рівнів тривожності ($p=0,050$) та депресії ($p=0,033$), проявів вегетативних порушень ($p=0,003$) та порушень сну ($p=0,023$), покращання уваги ($p=0,041$) та пам'яті ($p=0,007$), зменшення активності симпатно-адреналової системи, що відбилося у зниженні рівнів кортизолу ($p=0,031$), норадреналіну в сечі ($p=0,037$) та в плазмі крові ($p=0,041$), підвищенні АКТГ ($p=0,042$).

Висновки. Використання препарату γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти гідрохлориду є безпечним та ефективним при комплексному лікуванні ФД.

Ключові слова: функціональні гастроінтестинальні розлади, функціональна диспепсія, стрес, лікування.

Psycho-emotional disorders and stress conditions correction in children with functional gastrointestinal disorders

V. Berezhniy¹, M. Mamenko¹, H. Drokh¹, K. Boyarska², H. Kozhyna², O. Boholey², L. Horbatova²

¹Shpyuk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Children's Clinical Hospital No. 1, Ukraine

To evaluate the efficacy and safety of γ -phenyl- β -aminobutyric acid in treatment of functional dyspepsia (FD) in primary school children.

Materials and methods. The study involved 80 children aged 6–12 years with FD. Children were distributed into two groups: the main group — 40 patients, who received basic therapy along with γ -phenyl- β -aminobutyric acid (Noophen®100) and control group — 40 children who received only basic scheme of treatment. Methods of examination: clinical, instrumental, psychological testing, ELISA (adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol, norepinephrine in blood serum and urine, insulin), biochemical markers (glucose, bilirubin, ALT, AST), statistics.

Results. Children with FD demonstrated clinical performance of autonomic dysfunction complaints (93%), high levels of depression (42%), anxiety (61%), sleep disorders (85%), reduced cognitive function (86%). High levels of stress condition were manifested by the increased levels of cortisol (597.6 nmol/L), norepinephrine in plasma (14.3 pg/ml) and in urine (111.4 mcg/day), high glucose levels (5.1 mmol/ml) and relatively low content of insulin (8.2 mcMO/ml) and ACTH (15.8 pg/mL). After the treatment with γ -phenyl- β -aminobutyric acid it was detected a significant decrease of FD symptoms ($p=0.017$), decreased levels of anxiety ($p=0.050$) and depression ($p=0.033$), lower manifestations of autonomic disorders ($p=0.003$), rare sleep disturbances ($p=0.023$), improved attention ($p=0.041$) and memory ($p=0.007$). Reduction of sympathoadrenal system activity was detected that was demonstrated by lower levels of cortisol ($p=0.031$), norepinephrine in urine ($p=0.037$) and plasma ($p=0.041$), higher levels of ACTH ($p=0.042$).

Conclusions. The γ -phenyl- β -aminobutyric acid usage in treatment of functional dyspepsia (FD) in primary school children may be recommended as effective and safe method.

Key words: functional gastrointestinal disorders, functional dyspepsia, stress, treatment.

Коррекция психоземotionalных нарушений и стрессовых состояний у детей с функциональными гастроинтестинальными расстройствами

В.В. Бережний¹, М.Є. Маменко¹, Г.В. Дрох¹, К.А. Боярська², Г.М. Кожина², О.М. Боголей², Л.П. Горбатова²

¹Національна медична академія післядипломного образования ім. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

²Киевская городская детская больница № 2, Украина

Цель: изучить эффективность и безопасность использования γ -амино- β -фенілмасляной кислоты гидрохлорида в комплексном лечении детей младшего школьного возраста с функциональной диспепсией (ФД).

Пациенты и методы. Обследовано 80 детей в возрасте 6–12 лет с ФД. Дети были разделены на две группы: основная группа — 40 пациентов, которые наряду с базисной терапией получали γ -амино- β -фенілмасляной кислоты гидрохлорид (в виде препарата «Ноофен®100»); контрольная — 40 детей, получавших базисное лечение. Методы исследования: общеклинические, инструментальные, психодиагностические, иммуноферментный анализ (АКТГ, кортизол, норадреналин в плазме и моче, инсулин.), биохимические (глюкоза, билирубин, АЛТ, АСТ), статистические.

Результаты. У детей с ФД был выявлен широкий спектр вегетодисфункціональних жалоб (93%), высокий уровень депрессии (42%) и тревоги (61%), нарушение сна (85%), снижение когнитивных функций (86%). О проявлениях стрессового состояния свидетельствовали повышение уровня кортизола (597,6 нмоль/л), норадреналина в крови (14,3 пг/мл) и в моче (111,4 мкг/сут), высокий уровень глюкозы (5,1 ммоль/мл) при относительно низком содержании инсулина (8,2 мкМО/мл) и АКТГ (15,8 пг/мл). После проведенного лечения у детей, получавших γ -амино- β -фенілмасляной кислоты гидрохлорид, было установлено достоверное уменьшение проявлений ФД ($p=0,017$), снижение уровней тревожности ($p=0,050$) и депрессии ($p=0,033$), проявлений вегетативных нарушений ($p=0,003$) и нарушений сна ($p=0,023$), улучшение внимания ($p=0,041$) и памяти ($p=0,007$), уменьшение активности симпатноадреналовой системы, что проявилось снижением уровня кортизола ($p=0,031$), норадреналина в моче ($p=0,037$) и в плазме крови ($p=0,041$), повышением уровня АКТГ ($p=0,042$).

Выводы. Использование препарата γ -амино- β -фенілмасляной кислоты гидрохлорида является безопасным и эффективным в комплексном лечении ФД.

Ключевые слова: функциональные гастроинтестинальные расстройства, функциональная диспепсия, стресс, лечение.

Вступ

Функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГІР) — група найбільш поширених патологічних станів у практиці дитячого гастроентеролога, педіатра, лікаря загальної практики. До ФГІР відносять широкий спектр розладів, що проявляються різноманітними асоціаціями клінічних симптомів, на яких, власне, й ґрунтується діагноз, оскільки у більшості випадків не вдається визначити чіткі морфологічні, біохімічні, імунологічні критерії діагностики [3].

З кінця 80-х років минулого сторіччя фахівці у галузі гастроентерології працюють над систематизацією та узагальненням накопичених знань щодо розвитку функціональних порушень ШКТ, що призвело до появи вже чотирьох переглядів так званих Римських класифікацій та Римських критеріїв (1994, 1999–2000, 2006, 2016) [4]. Майже від початку досліджень, одним з найсуттєвіших етіологічних чинників розвитку функціональних симптомів із боку ШКТ вважається стрес, який призводить до низки вегетодисфункціональних, гормональних та імунологічних зсувів в організмі людини, які й зумовлюють появу клінічних проявів захворювання.

Ще наприкінці 90-х років минулого сторіччя D.A. Grossman та співавт. (1999) публікують статтю під назвою «Психологічні аспекти функціональних гастроінтестинальних розладів», у якій не тільки формулюють загальну модель розвитку ФГІР, але й обговорюють концепцію церебро-інтестинальної взаємодії [15]. Автори вважають, що психологічні фактори суттєво впливають на фізіологію ШКТ, модулюють характер та інтенсивність клінічної симптоматики, поведінку хворого, зрештою саме від них залежать перебіг, прогноз захворювання і вибір терапевтичної тактики. Уже на цьому етапі найбільш авторитетні фахівці пропонують об'єднати знання та досвід, накопичені гастроентерологами, психіатрами, психофізіологами, для розробки шляхів психотерапевтичної та психофармакологічної корекції ФГІР. У II перегляді Римських критеріїв (1999) представлений новий напрям гастроентерології — нейрогастроентерологія, який займається вирішенням вищезазначених завдань [16].

Наступні два десятиріччя досліджень дозволили значно розширити уявлення про порушення моторики, протективні властивості слизового бар'єру, імунний статус, склад мікробіоти

кишечника, генетичні чинники, що впливають на розвиток ФГІР. Проте концепція порушення церебро-інтестинальної взаємодії у таких пацієнтів не тільки не була скасована, але й набула таких суттєвих підтверджень, що останній перегляд Римських критеріїв (IV, 2016) пропонує взагалі замінити термін «функціональні гастроінтестинальні розлади» на «порушення церебро-інтестинальної взаємодії» («disorders of gut-brain interaction») [13]. З огляду на значущість порушень центральної та вегетативної регуляції в генезі ФГІР, у якості засобів базисної терапії розглядаються саме препарати, що впливають на центральну нервову систему, а засоби корекції порушень функції органів системи травлення виконують завдання симптоматичної терапії [8].

Функціональна диспепсія (ФД) — функціональний гастроінтестинальний розлад, який є однією з домінант у Римських класифікаціях від початку їх створення. Він проявляється постійним або рецидивним болем у верхній частині живота та, згідно з Римськими критеріями IV, віднесений до групи В — гастродуоденальні розлади. Поширеність ФД, за даними різних досліджень, варіює від 1,4% до 30% [10]. Така розбіжність відображає відсутність універсальних критеріїв діагностики ФД, які, як відомо, ґрунтуються на сукупності клінічних ознак, що пояснює залежність отриманих даних від розуміння та оцінки батьками та дітьми сформульованих дослідниками питань при проведенні масштабних опитувань.

Останній перегляд Римських критеріїв залишив незмінним поділ клінічних варіантів функціональної диспепсії на епігастральний больовий синдром (ЕБС) та постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС). Зовсім незначні зміни, порівняно з іншими ФГІР, відбулися у формулюванні критеріїв діагностики, рекомендаціях щодо додаткових обстежень та терапії. Як і раніше, основу лікувальних заходів складають такі загальні рекомендації, як нормалізація способу життя, часте харчування невеликими порціями, з обмеженням надходження жирів, відмовою від вживання кави, алкоголю та тютюнокуріння. За можливості, пацієнту рекомендують уникати прийому НПВС. Серед фармакотерапевтичних засобів основою терапії пацієнта з ЕБС є антацидні та антисекреторні препарати, а при проявах ПДС — прокінетики [11].

У науковій літературі постійно дискутується питання про доцільність тривалого призна-

чення таким пацієнтам препаратів, які впливають на функцію центральної нервової системи. Терапія трициклічними антидепресантами (амітриптилін, іміпрамін) довела свою ефективність у складних випадках, але її широке використання обмежується значною кількістю побічних ефектів [16]. При функціональній диспепсії, як і при інших формах ФГР, розглядається доцільність проведення психотерапевтичної корекції, що потребує в умовах України активної підготовки відповідних фахівців та розвитку системи психотерапевтичної допомоги в цілому [4].

Отже питання пошуку ефективних засобів стресопротекції та корекції психоемоційних порушень у дітей із ФГР, зокрема із функціональною диспепсією, залишається актуальним.

Оскільки ряд досліджень продемонстрували збільшення активності збудливих амінокислот у дітей із ФГР, на особливу увагу в аспекті психокорекції заслуговують препарати γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) [10]. Гамма-аміномасляна кислота є природним метаболітом із функціями гальмівного нейромедіатора, який сприятливо діє на енергетику нейрона, нейродинаміку, мозковий кровообіг. Таким чином досягається поєднання заспокійливого і м'якого психостимулюючого ефектів. У чистому вигляді екзогенно введена ГАМК не проникає через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), що призвело до створення цілого ряду комплексних сполук. Найбільший інтерес для терапії ФГР становить γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти гідрохлорид, відомий під комерційною назвою «Ноофен»[®] («Олайнфарм») [1].

Ноофен[®] є похідним ГАМК і фенілетиламіну (γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти гідрохлорид). Даний метаболіт активно проникає через ГЕБ та стимулює ГАМК- β -рецептори (повільні гальмівні рецептори) нейронів, переважно кори головного мозку, гіпоталамусу і лімбіко-ретикулярної формації, тим самим посилюючи процеси гальмування, без седативної дії. Ноофен[®] усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх, емоційну лабільність, дратівливість, покращує сон. Активація ГАМК-ергічних процесів у корі головного мозку забезпечує також ноотропний, антигіпоксичний та антиамнестичний ефект Ноофену[®].

Ноофен[®] стимулює процеси навчання, покращує пам'ять, підвищує розумову працездатність. Вплив Ноофену на нейрони гіпоталамусу та на лімбіко-ретикулярний комплекс реалізує його вегетостабілізуючу дію [5]. Крім

того, β -фенілетиламін сприяє вивільненню і гальмуванню зворотного захоплення дофаміну, що визначає антиастенічну дію препарату [8]. Важливо, що 35-річний досвід широкого застосування у дитячій практиці довів безпечність Ноофену[®]. Препарат є малотоксичним, тому що містить природний метаболіт тканин мозку ГАМК та аналог природного моноаміну β -фенілетиламін, не накопичується в організмі, не викликає синдромів відміни і звикання, добре поєднується з будь-якими лікарськими засобами. Для дитини, що продовжує жити активним життям, важливо, що препарат не викликає надмірної садації та збудження [10]. Ноофен[®] 100 є формою випуску препарату, що містить 100 мг γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти гідрохлориду, та зареєстрований для використання у дітей від 3 до 14 років (реєстраційне свідоцтво № UA/3773/02/01 від 26.10.2015).

Мета: вивчити ефективність та безпечність використання γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти гідрохлориду в комплексному лікуванні дітей молодшого шкільного віку з функціональною диспепсією (ФД).

Матеріал і методи дослідження

Протягом 2015–2016 рр. було обстежено 80 дітей віком 6–12 років (35 хлопчиків та 45 дівчаток), які звернулися по допомогу до Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1 зі скаргами, що за Римськими критеріями III відповідали діагнозу «Функціональна диспепсія». Усім дітям був виконаний комплекс діагностичних процедур згідно з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги дітям із ФД (наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013) та локальним протоколом: загальноклінічне обстеження, проведення ФГДС, визначення антигену *H. pylori* в калі, УЗД для виключення супутньої патології.

Для оцінки динаміки клінічних проявів хвороби проводили їх ранжирування за спеціально розробленим запитальником, що заповнювався пацієнтами та передбачав оцінку кожного симптому за п'ятибальною шкалою, де за «0» приймалася відсутність даного симптому, а відмітка «5» позначала його максимальний прояв.

Оцінка психологічного стану дітей проводилася за методикою «Дитячий запитальник неврозів» В.В. Седнева, який складається із шести шкал: депресія, астенія, тривога, вегетативні розлади, порушення поведінки, порушення сну. За кожним напрямом дитина набирала від 0 до 20 балів. Кількість балів від 0

до 10 оцінювалась як норма, 11–15 балів — як середній рівень проявів, 16–20 балів — високий рівень клінічних проявів [7].

Оцінка якості життя проводилася за допомогою «Педіатричного запитальника якості життя» (Pediatric Quality of Life Inventory — PedsQL), який складається з 23 тверджень, що групуються за чотирма шкалами: здоров'я, емоційне та фізичне благополуччя, продуктивність праці, стосунки з оточуючими [12]. Інтенсивність порушень оцінювалась в балах: 0 — «ніколи не відчуваю», 1 — «майже ніколи», 2 — «іноді», 3 — «часто», 4 — «майже завжди».

Для оцінки пам'яті використовувалися методики «Пам'ять на числа» та «Оперативна пам'ять». Рівень уваги визначався за допомогою коректурної проби та методики Мюнстенберга [2].

Визначення рівнів кортизолу, адренкортикотропного гормону (АКТГ), інсуліну, норадреналіну в плазмі крові та норадреналіну в ранковій сечі проводили методом конкурентного твердофазового хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу за допомогою наборів реактивів торгової марки DRG (США).

Для оцінки ефективності лікувальних заходів діти були розділені на дві групи: основна та контрольна по 40 пацієнтів у кожній. Групи були порівнянними за статтю, віком, клінічними варіантами ФД та важкістю перебігу хвороби. Усі діти отримували лікування відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям із ФД (наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013) та локального протоколу (корекція режиму дня та харчування, антацидні, антисекреторні препарати, прокінетики) [6]. Діти першої групи у складі комплексного лікування отримували γ -аміно- β -фенілмасляної кислоти гідрохлорид у вигляді препарату «Ноофен®100» АО OlainFarm 1 пакетик 3 рази на добу протягом 21 дня.

Клінічна динаміка проявів у ході лікування оцінювалась на 3-й, 7-й, 10-й день та через місяць. Під час останнього візиту проводилось психологічне тестування та визначення рівня гормонів, що беруть участь у реалізації стресових впливів на організм дитини.

Статистичну обробку отриманих даних проводили із розрахунком параметричних і непараметричних критеріїв за допомогою стандартизованих засобів Microsoft Excel 2010 та пакету прикладних програм Statistica 10.0. У статті отримані дані наведені у вигляді відносних

величин та їхніх похибок ($M \pm m$), абсолютних величин, з яких розраховані відносні, у форматі n/N , де n — кількість випадків, а N — розмір відповідної групи. Оскільки кількісні показники мали переважно непараметричний характер розподілу, вони представлені у форматі $Me [QR: 25\%; 75\%]$, де Me — медіана, QR — квартильний розмах.

Результати дослідження та їх обговорення

Основною скаргою дітей, що взяли участь у дослідженні, був абдомінальний біль, який за визначенням є основним діагностичним критерієм функціональної диспепсії. Його інтенсивність була різною: від різкого нападopodobного у $32,5 \pm 2,3\%$ дітей (26/80) до відчуття дискомфорту в епігастрії у $67,5 \pm 1,5\%$ (54/80). Біль у животі супроводжувався печією у $37,5 \pm 2,2\%$ (30/80) пацієнтів, нудотою — у $33,5 \pm 2,3\%$ (27/80). На відчуття переповнення скаржилися $53,8 \pm 1,8\%$ (43/80) обстежених дітей, на швидке насичення — $58,8 \pm 1,4\%$ (47/80). Зіставлення скарг із Римськими критеріями III та IV дозволило встановити наявність синдрому епігастрального болю у $38,8 \pm 1,2\%$ (31/80) дітей, постпрандіального дистрес-синдрому — у $61,3 \pm 2,3\%$ (49/80) обстежених.

Крім того, обстежені діти та їхні батьки вказували на широкий спектр скарг, які характеризують порушення загального самопочуття та зниження якості життя: головний біль — $46,3 \pm 1,8\%$ (37/80), порушення сну — $61,3 \pm 1,3\%$ (65/80), швидку втомлюваність — $66,3 \pm 2,1\%$ (53/80), страх та тривогу — $67,5 \pm 1,4\%$ (54/80), часті зміни настрою — $82,5 \pm 1,1\%$ (66/80), зниження шкільної успішності — $72,5 \pm 0,9\%$ (58/80) випадків.

При анкетуванні пацієнтів за допомогою дитячого запитальника неврозів найчастіше відмічалися порушення за шкалами вегетативних розладів, тривоги, астенії та депресії. Так, максимальну кількість балів при оцінці порушень за вегетативною шкалою отримали $93,8 \pm 2,3\%$ (75/80) пацієнтів, при цьому середній бал вегетативних розладів складав $18,7 \pm 1,2$ бала з 20 максимальних. Рівень тривоги в середньому по вибірці оцінювався у $16,5 \pm 2,3$ бала, при цьому дуже високий рівень тривоги виявився у $38,8 \pm 1,5\%$ (31/80) обстежених дітей, а у $61,3 \pm 2,3\%$ (49/80) він відповідав середньому рівню проявів. Оцінка за шкалою депресії становила в середньому $14,5 \pm 2,5$ бала. Високі прояви депресії мали $41,3 \pm 2,3\%$ (33/80) хво-

рих, у всіх інших дітей її рівень можна було розцінити як середній. Максимальну кількість балів при оцінці рівня астенії отримали $17,6 \pm 2,7\%$ (22/80) обстежених при середній оцінці $14,4 \pm 1,5$ бала. За даними опитування порушення сну мали $85,0 \pm 1,1\%$ (68/80) дітей з оцінкою за відповідною шкалою $14,3 \pm 2,1$ бала.

Оцінка якості життя, проведена за допомогою запитальника PedsQL, продемонструвала наявність порушень фізичного функціонування у всіх обстежених дітей. Найвищий бал отримали твердження про відчуття болю — у $97,5 \pm 1,2\%$ (78/80) обстежених, відчуття слабкості — у $86,3 \pm 2,2\%$ (69/80), низький рівень енергії — у $81,3 \pm 2,4\%$ (65/80) дітей. Середній бал за даним блоком тверджень склав $3,3 \pm 0,9$ бала, що свідчить про високий рівень порушень. За даними опитування, діти мали часті порушення у сфері емоційного функціонування ($3,1 \pm 1,2$ бала). За даним блоком запитань найчастіше дітей турбувало почуття страху за своє здоров'я — у $91,3 \pm 1,6\%$ (73/80) випадків та порушення сну (погане засинання, неспокійний сон), які відмічали $77,5 \pm 2,2\%$ (62/80) пацієнтів. У обстежених дітей спостерігалися проблеми у школі. Середній показник за даним блоком опитування становив $3,8 \pm 0,8$ бала, що відповідає показнику «відчуваю проблеми дуже часто». Проблеми були пов'язані з пропуском уроків через нездужання у $88,8 \pm 2,7\%$ (71/80) хворих та через необхідність відвідування лікаря — у $66,3 \pm 1,7\%$ (53/80). Рівень проблем за блоком емоційного функціонування був оцінений у $2,7 \pm 1,3$ бала, що відповідає показнику «іноді відчуваю проблеми».

Психологічне тестування дозволило виявити у обстежених дітей широкий спектр порушень когнітивних функцій та психологічного стану. Так, тестування за методикою Мюнстенберга та проведення коректурної проби на початку лікування вказувало на низький рівень уваги. Рівень вибіркової уваги у дітей до лікування оцінювався у $7,5 \pm 2,1$ бала (при нормі понад 20 балів). Продуктивність та стійкість уваги до лікування в пацієнтів була на рівні $4,9 \pm 1,7$ бала, що свідчило про середній рівень зниження уваги (норма 7–10 балів). Рівень оперативної пам'яті у дітей за методикою «Оперативна пам'ять» оцінювався у $10,7 \pm 2,1$ бала (норма 20 балів і більше). Рівень короткочасної зорової пам'яті за методикою «Пам'ять на числа» становив $4,5 \pm 1,3$ бала (норма — від 7 балів і більше).

Відомо, що стресові впливи на організм людини призводять до низки дисгормональних зсувів, які, в свою чергу, є патогенетичним фактором порушення функціонування органів та систем. У обстежених дітей були виявлені підвищені рівні вмісту норадреналіну в добовій сечі та плазмі крові, який є одним із найбільш чутливих маркерів роботи симпато-адреналової системи та реакції організму на стрес. Медіана норадреналіну в добовій сечі знаходилася на рівні $111,4$ мкг/добу [QR: 108,4; 115,3] та дорівнювала $14,3$ пг/мл [QR: 13,1; 17,5] у плазмі крові, що вище нормативних значень. Рівень кортизолу в плазмі крові у пацієнтів також був підвищеним і складав $597,6$ нмоль/л [QR: 578,1; 608,3]. Відомо, що однією із фізіологічних функцій кортизолу в організмі є активація синтезу глюкози в гепатоцитах та зниження її розпаду в м'язах. Медіана концентрації глюкози в крові дітей до лікування наближувалася до верхньої межі норми — $5,1$ ммоль/мл [QR: 4,9; 5,5], при відносно низьких показниках інсуліну — $8,2$ мкМО/мл [QR: 6,4; 12,5]. За принципом негативного зворотного зв'язку підвищення рівня кортизолу в крові призводило до зниження секреції АКТГ, медіана концентрації якого в плазмі крові обстежених дітей становила $15,8$ пг/мл [QR: 13,9; 17,8], що свідчить на користь тривалої гіперпродукції кортизолу.

У ході лікування спостерігалася позитивна динаміка клінічних проявів захворювання, асоційованих із гастродуоденальною зоною, у всіх пацієнтів (табл. 1). Скарги на болі в животі, печію, відчуття переповнення, нудоту, швидке насичення мали тенденцію до зменшення і на 10-й день від початку лікування майже не турбували дітей обох груп. Але після припинення прийому препаратів, що впливають на секреторну та моторну функцію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, частина дітей відмічала поновлення гастроінтестинальних скарг. Однак у групі дітей, що отримували у складі комплексного лікування препарат Ноофен®, симптоматика функціональної диспепсії виявлялася із меншою частотою та була менш виразною. Так, середній показник інтенсивності абдомінального болю під час контрольного візиту на 31-й день лікування в основній групі не перевищував $0,7 \pm 0,8$ бала проти $3,2 \pm 1,7$ бала ($p=0,003$) у дітей групи контролю. Діти, що отримували корекцію психоемоційного стану, оцінили виразність постпрандіального синдрому у $0,3 \pm 0,4$ бала порів-

Таблиця 1

Динаміка скарг у процесі лікування (оцінка виразності симптомів у балах)

Показник	Основна група					Група контролю					P
	до лікування (M±m)	під час лікування (M±m)				до лікування (M±m)	під час лікування (M±m)				
		3-й день	7-й день	10-й день	31-й день		3-й день	7-й день	10-й день	31-й день	
Біль в епігастрії	3,2±1,7	1,4±1,7	0,1±0,2	0	0,7±0,8	2,5±1,5	1,5±0,9	0,4±0,8	0	1,7±0,8	p ₁ =0,003 p ₂ =0,062
Печія	1,6±1,4	0,5±0,1	0	0	0,3±0,7	1,5±1,6	0,7±0,8	0,3±0,5	0	1,1±0,9	p ₁ =0,001 p ₂ =0,045
Відчуття переповнення	2,7±1,6	0,7±0,3	0,1±0,2	0	0,3±0,4	3,7±1,6	1,4±0,9	1,0±0,7	0,7±0,5	2,1±1,1	p ₁ =0,037 p ₂ =0,038
Швидке насичення	1,8±1,6	0,4±0,3	0,1±0,2	0	0,2±0,4	3,2±1,2	1,0±0,9	0,5±0,7	0,3±0,5	1,9±0,8	p ₁ =0,038 p ₂ =0,008
Нудота	2,0±1,2	0,9±0,7	0,4±0,3	0	0,2±0,8	2,8±1,4	1,5±0,8	0,8±0,7	0	1,1±0,3	p ₁ =0,022 p ₂ =0,012
Головний біль	3,1±2,1	1,5±0,9	0,7±0,5	0,5±0,7	0,7±0,6	2,7±1,5	1,9±0,7	2,2±1,2	2,4±0,8	2,6±0,2	p ₁ =0,047 p ₂ =0,037
Порушення сну	3,5±1,2	1,1±0,8	0,3±0,4	0,3±0,5	0,4±0,5	3,2±1,2	3,0±0,9	2,4±1,1	2,2±1,2	2,6±1,2	p ₁ =0,040 p ₂ =0,035
Страх та тривога	3,3±1,04	1,8±0,8	0,5±0,4	0	0,4±0,7	3,1±0,4	2,0±0,8	1,8±0,9	1,5±0,7	2,5±0,2	p ₁ =0,028 p ₂ =0,042
Часті зміни настрою	3,2±1,3	1,7±1,1	0,4±0,4	0,3±0,6	0,3±0,5	3,2±1,0	2,8±0,9	2,8±1,1	2,1±1,1	3,1±0,3	p ₁ =0,001 p ₂ =0,006
Швидка стомлюваність	3,3±1,1	2,2±0,9	0,7±0,5	0,3±0,5	0,6±0,5	3,2±1,0	2,9±1,1	2,2±1,3	2,0±1,1	2,2±0,7	p ₁ =0,024 p ₂ =0,043

Примітка: p₁ – достовірність різниці в основній групі з базовим показником, p₂ – достовірність різниці між групами порівняння.

няно із 2,1±1,1 бала у групі контролю (p=0,038). Діти першої групи мали скарги на печію з інтенсивністю 0,3±0,7 бала проти 1,1±0,9 бала у другій групі (p=0,045). Нудота оцінювалась пацієнтами основної групи в 0,2±0,8 бала проти 1,1±0,3 бала у групі порівняння (p=0,012).

Більш показовим був ефект від застосування Ноофену® щодо вегетодисфункціональних проявів. У дітей першої групи майже від початку лікування суттєво зменшилися частота та виразність скарг на головний біль, порушення сну, відчуття страху та тривоги тощо (табл. 1). У той час як пацієнти групи контролю висловлювали ці скарги майже під час кожного контрольного огляду. Через місяць від початку лікування при анкетуванні дітей першої групи інтенсивність головного болю можна було оцінити у 0,7±0,6 бала проти 3,1±2,1 бала до лікування (p=0,047) та 2,6±0,2 бала у групі контролю (p=0,037). Скарги на порушення сну діти першої групи пред'являли з інтенсивністю в 0,4±0,5 бала проти 3,5±1,2 бала до лікування (p=0,040) та 2,6±0,2 бала наприкінці лікування у групі контролю (p=0,035). Частоту зміни настрою у дітей, що приймали Ноофен®, батьки оцінили у 0,3±0,5 бала проти 3,2±1,3 бала (p=0,001) до лікування та 3,1±0,3 бала у групі контролю (p=0,006). У дітей першої групи під час контрольного візиту порушення шкільної успішно-

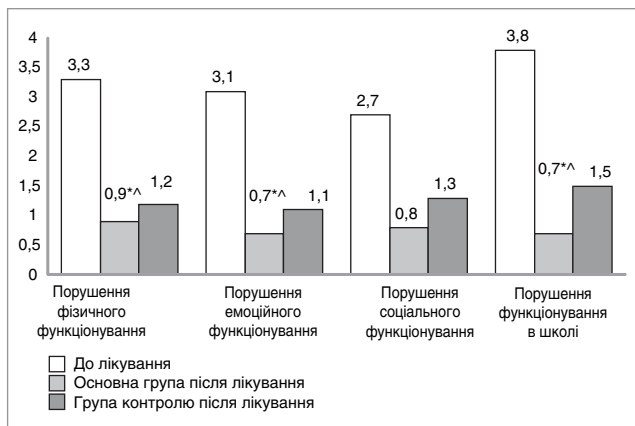
сті спостерігалися із частотою лише в 0,4±0,6 бала проти 3,3±1,1 бала (p=0,003) до лікування та 2,8±1,2 бала у групі контролю (p=0,038).

Контрольне анкетування за методикою «Дитячий запитальник неврозів» продемонструвало зниження оцінки за шкалою вегетативних порушень у дітей основної групи з 18,7±0,9 бала до 6,2±1,7 бала (p=0,003), що статистично менше, ніж у дітей групи контролю – 13,7±2,7 бала (p=0,008) (рис. 1). За шкалою астєнї середній показник зменшився до 9,0±2,1 бала проти 14,4±3,4 бала базового рівня (p=0,033) та 12,3±2,9 бала (p=0,048) групи порівняння.



Примітка: * – достовірність різниці з базовим показником, ^ – достовірність різниці між групами порівняння.

Рис. 1. Психологічний статус хворих на функціональну диспепсію в динаміці лікування («Дитячий запитальник неврозів» В. Седнева)



Примітка: * – достовірність різниці з базовим показником; ^ – достовірність різниці між групами порівняння.

Рис. 2. Динаміка показників якості життя дітей із функціональною диспепсією (запитальник PedsQL)

За шкалою тривоги оцінка становила $7,5 \pm 0,9$ бала проти $16,6 \pm 1,5$ бала на початку лікування ($p=0,017$) та $13,7 \pm 1,9$ бала у дітей, які отримували лише базисне лікування ($p=0,050$). Загалом, по всіх шкалах у дітей основної групи після проведеного лікування середня кількість балів не перевищувала 10, що свідчить про відсутність проявів даних порушень. У дітей групи контролю, незважаючи на деяку позитивну динаміку, оцінка психологічних змін за всіма шкалами і при контрольному обстеженні залишилася на рівні середньої інтенсивності порушень.

При тестуванні за запитальником PedsQL діти обох груп відмічали покращання якості життя. Так, порушення фізичного функціонування діти, що отримували Ноофен[®], мали з інтенсивністю в $0,9 \pm 1,3$ бала проти $3,3 \pm 0,9$ бала до лікування ($p=0,007$) та $1,2 \pm 0,9$ бала у пацієнтів контрольної групи ($p=0,043$). Порушення емоційного функціонування оцінювало-

ся у дітей основної групи в $0,7 \pm 1,2$ бала проти $3,1 \pm 1,3$ бала до лікування ($p=0,043$) та $1,1 \pm 0,9$ бала у дітей контрольної групи ($p=0,033$). Порушення функціонування в школі оцінювалося в $0,7 \pm 1,1$ бала проти $3,8 \pm 1,6$ бала до лікування ($p=0,016$) та $1,5 \pm 0,8$ бала у групі порівняння ($p=0,045$).

У дітей із функціональною диспепсією у ході лікування спостерігалось покращання когнітивних функцій. Після лікування у дітей, що отримували Ноофен[®], зріс рівень вибіркової уваги при оцінці за методикою Мюнстенберга до $19,2 \pm 1,3$ бала проти $7,7 \pm 1,9$ бала до лікування ($p=0,023$) та $6,6 \pm 1,4$ бала у групі контролю ($p=0,041$). Продуктивність та стійкість уваги за даними коректурної проби в основній групі оцінювалася в $7,7 \pm 0,8$ бала проти $5,1 \pm 1,7$ бала до лікування ($p=0,001$) та проти $5,5 \pm 1,7$ бала у дітей, що отримували виключно базисну терапію ($p=0,009$). Рівень короткочасної зорової пам'яті після лікування у дітей першої групи підвищився до $9,9 \pm 0,7$ бала проти $4,5 \pm 1,2$ бала ($p=0,047$) та досяг нормативного показника, що статистично краще, ніж в групі порівняння – $5,5 \pm 1,3$ бала ($p=0,038$). Показники оперативної пам'яті після лікування в основній групі оцінювалися в $19,4 \pm 1,2$ бала проти $10,1 \pm 2,4$ бала до лікування ($p=0,007$) та були значно вищими, ніж у групі контролю – $11,9 \pm 3,2$ бала ($p=0,013$).

Застосування в комплексній терапії дітей із функціональною диспепсією препарату Ноофен[®] сприяло зниженню продукції кортизолу корою наднирників (табл. 2). Рівень цього гормону в плазмі крові дітей основної групи після лікування становив $381,1$ нмоль/л [QR: 365,4; 387,0] проти $593,2$ нмоль/л [QR: 578,1; 608,3] до лікування

Таблиця 2

Ендокринний статус дітей із функціональною диспепсією у динаміці лікування

Показник	Основна група				Контрольна група				p ₁	p ₂
	до лікування		після лікування		до лікування		після лікування			
	Me	25%; 75%	Me	25%; 75%	Me	25%; 75%	Me	25%; 75%		
Кортизол у плазмі крові (нмоль/л)	593,2	578,1; 608,3	381,1	365,4; 387,0	595,8	583,4; 612,0	588,5	581,0; 598,5	0,046	0,031
Норадреналін у сечі (мкг/добу)	111,4	108,4; 115,3	83,9	82,1; 86,7	114,3	109,2; 118,7	107,9	104,0; 113,6	0,008	0,037
Норадреналін у плазмі крові (пг/мл)	14,3	13,1; 17,5	8,2	7,1; 9,4	14,6	13,0; 16,4	12,9	11,9; 14,5	0,050	0,041
АКТГ у плазмі крові (пг/мл)	15,7	13,9; 17,8	20,7	19,7; 21,8	16,2	15,2; 17,8	16,5	14,9; 18,2	0,007	0,042
Інсулін у плазмі крові (мкОД/мл)	8,8	6,4; 12,5	13,8	9,8; 14,5	7,5	5,8; 11,3	9,8	7,4; 12,6	0,078	0,239

Примітка: p₁ – достовірність різниці в основній групі із базовим показником, p₂ – достовірність різниці між групами порівняння.

($p=0,032$) та був статистично нижчим, ніж у групі контролю — 588,5 нмоль/л [QR: 581,0; 598,5] ($p=0,046$). У відповідь на стабілізацію синтезу кортизолу відбулося підвищення концентрації АКТГ в плазмі крові: 20,7 пг/мл [QR: 19,7; 21,8] у дітей першої групи проти 15,7 пг/мл [QR: 13,9; 17,8] до лікування ($p=0,043$) та 16,5 пг/мл [QR: 14,9; 18,2] в групі порівняння ($p=0,008$). Крім того, нормалізація продукції кортизолу дозволила знизити концентрацію цукру в крові пацієнтів основної групи до середини коридору референтних значень — 4,3 ммоль/мл [QR: 3,9; 5,3], що було меншим, ніж до лікування — 5,2 ммоль/мл [QR: 4,9; 5,5] та в групі порівняння — 5,1 ммоль/мл [QR: 4,7; 5,5], але різниця не мала статистичної значущості. При цьому інсулін залишався на стабільному рівні.

Зменшилась активність симпато-адреналової системи: рівень норадреналіну в плазмі крові у дітей основної групи під час контрольного дослідження знизився до 8,2 пг/мл [QR: 7,1; 9,4] з 14,3 пг/мл [QR: 13,1; 17,5] до лікування ($p=0,041$) та був нижчим, ніж в групі контролю — 12,9 пг/мл [QR: 11,9; 14,5] ($p=0,050$). Концентрація норадреналіну в добовій сечі пацієнтів, що отримували Ноофен®, становила 83,9 мкг/добу [QR: 82,1; 86,7], що статистично менше, ніж до лікування — 111,4 мкг/добу [QR: 108,4; 115,3] ($p=0,037$),

та нижче, ніж у групі контролю — 107,9 мкг/добу [QR: 104,0; 113,6] ($p=0,008$).

Висновки

1. У дітей із ФД постійною складовою клінічної картини, поряд із гастродуоденальними скаргами, є психоемоційні порушення, які виникають унаслідок стресових впливів, модифікують перебіг захворювання, суттєво впливають на результати терапії та прогноз.

2. Включення до комплексної терапії ФД препарату «Ноофен»® дозволяє суттєво знизити частоту вегетодисфункціональних проявів, зменшити рівень тривожності, депресії, астенії, покращити розумову та фізичну працездатність, якість життя пацієнтів.

3. Стабілізація психоемоційного статусу пацієнта на фоні використання препарату «Ноофен»® сприяє швидкому усуненню скарг з боку ШКТ та попереджає повернення симптомів після закінчення базисного лікування.

4. Використання препарату «Ноофен»® призводить до стабілізації гормонального фону дитини за рахунок зниження продукції кортизолу та гормонів симпато-адреналової системи, які реалізують стресові впливи на організм дитини.

5. Використання препарату «Ноофен»® не викликало побічних ефектів та добре переносилось обстеженими дітьми, що свідчить про високий рівень безпеки такого терапевтичного підходу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Возняк А. В. Ефективність препарату «НООФЕН®» у комплексному лікуванні вегетативної дисфункції у дітей / А. В. Возняк // Современная педиатрия. — 2013. — № 6 (54). — С. 81—87.
2. Козляковський П. А. Загальна психологія: навчальний посібник: в 2 т. / А. П. Козляковський. — Миколаїв: Вид-во МДГУ ім. П. Могили, 2004. — Т. II. — 2004. — 240 с.
3. Майданник В. Г. Римські критерії III (2006) діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей / В. Г. Майданник // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2007. — № 3. — С. 5—13.
4. Майданник В. Г. Римські критерії IV (2016): що нового? / В. Г. Майданник // Міжнародний журн. педіатрії, акушерства та гінекології. — 2016. — № 1 (Т. 6). — С. 8—18.
5. Нагорна Н. В. Эффективность Ноофена в коррекции нарушений психоэмоционального статуса у детей с вегетососудистой дисфункцией / Н. В. Нагорна, Г. В. Дубова, О. В. Бордюгова // Современная педиатрия. — 2012. — № 7(47). — С. 47—51.
6. Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення: наказ МОЗ України від 29.01.2013 № 59 [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
7. Седнев В. В. Детский опросник невротозов (ДОН): методические указания / В. В. Седнев, З. Г. Збарский, А. К. Бурцев. — Донецк, 1997. — 8 с.
8. Сергієнко О. І. Значення психологічного фактора у розвитку функціональних розладів гастродуоденальної зони [Електронний ресурс] / О. І. Сергієнко, О. В. Безсонова // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология (тематический номер). — 2011. — № 382. — Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21852>. — Назв з екрану.
9. Степанов Ю. М. Психосоматические аспекты и функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта / Ю. М. Степанов // Здоров'я України. — 2008. — С. 32—33.
10. Хайтович М. В. Порушення когнітивних функцій у дітей з вегетативними дисфункціями та їх корекція Ноофеном / М. В. Хайтович // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2002. — № 5. — С. 84—86.

11. Шептулин А. А. Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра / А. А. Шептулин // Российский журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2016. — № 26 (4). — С. 124—128.
12. Creemens J. Factors influencing agreement between child self-report and parent proxyreports on the Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL) generic core scales / J. Creemens, C. Eiser, M. Blades // Health Qual. Life Outcomes. — 2006. — Vol. 4. — P. 58.
13. Drossman D. A. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction / D. A. Drossman, W. L. Hasler // Gastroenterology. — 2016. — Vol. 150 (6). — P. 1257—61.
14. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D. A. Drossman // Gastroenterology. — 2006. — № 130 (5). — P. 1377—1390.
15. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders / Drossman D. A., Creed F. H., Olden K. W. [et al.] // Gut. — 1999. — Vol. 45 (Suppl. 2). — P. 25—30.
16. Rome II. The functional gastrointestinal disorders. Diagnosis, pathophysiology and treatment: a multinational consensus / Drossman D. A., Corazziari E., Talley N. J. [et al.]. — 2nd ed. McLean, VA : Degnon Associates, 2000. — P. 1—764.

Сведения об авторах:

Бережной Вячеслав Владимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-16-70.

Маменко Марина Евгеньевна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии № 2 НМАПО имени П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044)-412-16-70.

Дрох Г.В. — аспирант каф. педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-16-70.

Боярська К.А. — зав. отделением общей педиатрии КМДКБ №1. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Кожина Г.М. — врач-гастроэнтеролог детский КМДКБ №1. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Боголей О.М. — врач биолог-иммунолог КМДКБ №1. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Горбатова Л.П. — врач биолог-иммунолог КМДКБ №1. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Статья поступила в редакцию 28.02.2017 г.

НОВОСТИ

Учёные предложили, как не мучить малышей прививками

Ученые из США разработали метод, который позволит делать новорожденным малышам меньшее количество прививок.

Как известно, дети весьма восприимчивы к разным инфекциям. При этом они не очень хорошо реагируют на большинство вакцин, ведь у иммунной системы еще не выделяется мощных антител. Об этом сообщает издание Eurek Alert. Согласно статистике, из всех существующих вакцин только вакцинация БЦЖ (против туберкулеза), против полиомиелита и гепатита В работает на новорожденных. Последние две вакцины требуются вводить в нескольких дозах. Но реально все свести к разовой прививке, считают специалисты.

Сотрудники Бостонского детского госпиталя придумали, как добиться сильного иммунного ответа. Они предлагают добавлять в вакцины адьюванты — соединения, усиливающие иммунную реакцию. Таким образом удастся не только сократить число прививок, но и расширить список эффективных вакцин. Адьюванты позволят прививать против пневмококка, коклюша или даже респираторно-синцитиального вируса.

Уже было проведено два эксперимента на обезьянах. Результат также оказался впечатляющим. Сейчас ученые работают над созданием высокостабильной формулы, собирают данные о безопасности, учитывая особенности новорожденных.

Источник: med-expert.com.ua