

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Российский Государственный Медицинский Университет
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Обменно-воспалительные заболевания билиарного тракта у детей (алгоритмы диагностики и лечения)

Учебно-методическое пособие

под редакцией

Л.А. Харитоновой, А.М. Запруднова

Москва
2010

УДК 616.366-008-053.2(07)

ББК 57.33я7

О-19

Рецензенты:

Заведующая кафедрой детских болезней № 2 педиатрического факультета ГОУ ВПО «Российский Государственный Медицинский Университет», доктор медицинских наук, профессор Ю.Г. Мухина.
Заместитель директора Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии доктор медицинских наук, профессор П.Л. Шербаков

Авторы:

Профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета усовершенствования врачей РГМУ, доктор медицинских наук Л.А. Харитонов; заведующий кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета усовершенствования врачей РГМУ доктор медицинских наук, профессор А.М. Запруднов; доцент, кандидат медицинских наук Л.В. Богомаз; ассистент кафедры, кандидат медицинских наук О.Н. Царькова; ассистент кафедры Т.М. Косарева; Ю.Е. Алексева; Е.Ф. Кочетова; К.А. Шакорян; Р.Р. Курамшин.

Обменно-воспалительные заболевания билиарного тракта у детей (алгоритмы диагностики и лечения) : учеб.-метод. пособие / [Л. А. Харитонов и др.] ; под ред. Л. А. Харитоновой, А. М. Запруднова ; Гос. образоват. учреждение высш. проф. образования «Российский Гос. Мед. Ун-т Федерального агентства по здравоохранению и соц. развитию». — М. 2010. — 40 с. : ил. ISBN 978-5-903274-34-5.

Пособие, посвященное обменно-воспалительным заболеваниям билиарного тракта у детей, предназначено врачам-педиатрам, работающим в первичном звене здравоохранения. В доступной форме изложены современные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики, клинических проявлений и лечения обменно-воспалительных заболеваний билиарного тракта у детей. Особое внимание посвящено вопросам питания и рациональной фармакотерапии.

**Обменно-воспалительные заболевания билиарного тракта у детей
(алгоритмы диагностики и лечения)**

Сдано в набор 01.12.2009. Подписано в печать 27.01.2010.

Формат 60x90/16. Бумага мелованная 115 г/м².

Гарнитура Newton. Печать офсетная.

Тираж 5000 экз.

Предпечатная подготовка и печать ООО «4ТЕ АРТ».

Введение

В последние годы отмечается устойчивая тенденция к росту болезней билиарного тракта у детей. После острых респираторных заболеваний это наиболее частая причина обращаемости к врачу-педиатру. Поводом для таких обращений в детском возрасте обычно являются различные так называемые дисфункциональные расстройства сфинктера Одди и/или желчного пузыря, ранее именуемые как дискинезии желчевыводящих путей. По мнению многих авторов, в дальнейшем будет сохраняться тенденция к росту как функциональных, так и органических заболеваний билиарной системы.

В настоящее время значительно расширились представления об этиологии и патогенезе заболеваний билиарного тракта. Изучены механизмы желчеобразования и желчевыделения. С помощью молекулярной физиологии определены внутриклеточные процессы секреции желчи гепатоцитами. Описаны транспортные системы, участвующие в переносе основных компонентов желчи. Дополнены знания о механизмах литогенеза. Доказано, что желчный пузырь является не только резервуаром для хранения желчи, но обладает всасывающей, секреторной, двигательной, гормонопродуцирующей и другими функциями. Нарушение одной или нескольких функций желчного пузыря приводит к развитию патологических состояний функционального или органического характера, сопряженных с билиарной системой. Так, утрата желчного пузыря в связи с холецистэктомией отражается на процессах пищеварения и сопровождается зачастую нарушениями всасывания (малабсорбции) или переваривания (малассимиляции) пищи. Последние обычно обусловлены дисфункцией поджелудочной железы с дефицитом ферментов (малдигестией). В связи с вышеизложенным, наметилась тенденция к переоценке устоявшихся взглядов на исключительно воспалительный генез заболеваний билиарного тракта у детей.

Не менее дискуссионным является вопрос о роли инфекции в генезе болезней билиарного тракта. Следует учитывать, что сама желчь обладает выраженными цитолитическими свойствами и способна разрушать любые клеточные элементы, включая вирусы, бактерии и простейшие. Наши многолетние исследования в области изучения пато- и морфогенеза болезней билиарного тракта позволяют высказать мнение, что распространение инфекции восходящим, гематогенным и ретроградным (в результате рефлюкса) путями приводит к развитию гнойного и флегманозного холецистита лишь на той стадии, когда желчный пузырь теряет свою буферную функцию. Инфицирование последнего является вторичным по отношению к развитию патологического процесса в самой стенке желчного пузыря. В связи с этим острый холецистит (холангит, холецистохолангит) следует отнести к осложненному течению хронического холецистита, включая калькулезный. Накопленные данные в области изучения этиопатогенеза заболеваний билиарного тракта у детей определили современную структуру заболеваний билиарного тракта у детей.

В настоящее время среди болезней билиарного тракта в детском возрасте лидируют аномалии и пороки развития, а также обменно-воспалительные заболевания

желчных путей. Среди них желчнокаменная болезнь (ЖКБ) у детей не только не является казуистикой, а составляет большую медицинскую и социальную проблему. Стал диагностироваться холестероз желчного пузыря. Не менее важную проблему составляет билиарный сладж. Все это привело к необходимости пересмотра алгоритмов диагностики и лечения заболеваний билиарного тракта в детском возрасте.

Критическое переосмысление опыта диагностики и лечения заболеваний билиарного тракта у взрослых, современный подход к проблеме, а также собственный опыт изучения патогенетических особенностей, клинического течения, диагностических методов исследования, лечебной тактики и вопросов профилактики обменно-воспалительных заболеваний желчных путей (билиарный сладж, холестероз желчного пузыря, желчнокаменная болезнь) у детей послужили основой написания представленной рукописи.

Обменно-воспалительные заболевания билиарного тракта у детей

Эпидемиология. Официальной статистики по распространенности ЖКБ в общей популяции детей России нет. Дети до 3 лет, мальчики и девочки, болеют одинаково часто; от 4 до 7 лет мальчики болеют в 2 раза чаще, чем девочки. В возрасте от 8 до 9 лет соотношения мальчиков к девочкам становятся 1:1, в 10–12 лет — 1:2, а в подростковом возрасте — 1:3. Практически у трети детей холелитиаз сочетается с холестерозом желчного пузыря (ХЖП). Однако до проведения холецистэктомии ХЖП определяется только у 5% детей.

Классификация ЗБТ в детском возрасте является до настоящего времени спорной и условной. Появление новых технологий и внедрение в медицинскую практику интраскопических методов исследования существенно расширили представления о структуре болезней билиарного тракта. Общность патогенеза этих заболеваний позволили по-иному представить современную структуру болезней БТ у детей:

- Аномалии развития ЖВП
- Дисфункциональные расстройства сфинктера Одди и желчного пузыря
- Обменно-воспалительные болезни:
 - Желчнокаменная болезнь
 - Холестероз желчного пузыря
- Воспалительные:
 - Холецистит
 - Холангит
 - Холецистохолангит
 - Оддит
- Паразитарные
- Опухолевые

Представленная рабочая классификация, с нашей точки зрения, наиболее точно отражает этиопатогенетические механизмы формирования патологического процесса на всем протяжении желчных путей, позволяет наиболее точно проводить дифференциальную диагностику, определять лечебно-профилактические мероприятия.

Так, например, трактовка ЖКБ, как обменно-воспалительного заболевания, указывает на ведущую роль обменных процессов в генезе формирования патологического процесса в стенке ЖП у детей. Исключение из воспалительных заболеваний ЖП калькулезного холецистита характеризует особенности развития воспаления в его стенке: не исключая сам факт воспаления, указывает на отсутствие признаков острого и хронического инфекционного процесса.

Паразитарные инвазии, включая лямблиоз, согласно современным исследованиям следует выделять в отдельные заболевания, поскольку их прямое влияние на развитие воспалительного процесса в стенке ЖП не доказано.

Наконец, опухолевые процессы гепатобилиарной зоны нередко встречаются и у детей. Причина их неясна и требует дальнейшего изучения. Одной из причин формирования гепатоцеллюлярного рака у взрослых признана холецистэктомия. Последнее должно настораживать детских хирургов относительно абсолютных показаний к выполнению холецистэктомии при ЖКБ в детском возрасте.

Этиопатогенез обменно-воспалительных заболеваний билиарного тракта у детей

Наши многолетние исследования в области изучения пато- и морфогенеза болезни БТ позволяют высказать мнение, что изменения в желчном пузыре при обменно-воспалительных заболеваниях протекают в стерильной желчи и носят стадийный характер (рис. 1).

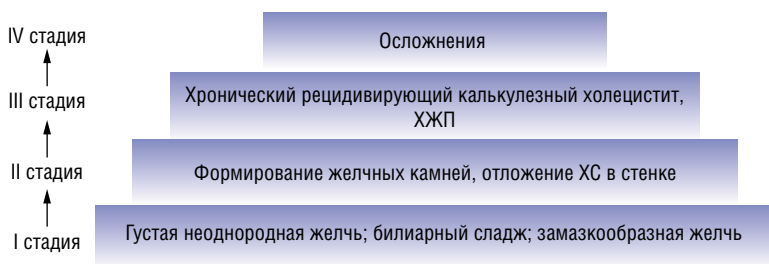


Рис. 1. Стадии развития патологического процесса в желчном пузыре

Примечание: ХС – холестерин; ХЖП – холестероз желчного пузыря.

Так, исследование пузырной желчи, полученной в стерильных условиях во время проведения холецистэктомии показало, что у всех без исключения детей с холелитиазом, холестерозом, полипозом, аномалиями и пороками развития ЖП

желчь была стерильна независимо от возраста ребенка и длительности заболевания. Одновременно обращал на себя внимание тот факт, что показатели летучих жирных кислот, являющихся маркерами инфекций (кишечной палочки, вирусного гепатита и др.), были увеличены от 5 до 20 норм. При этом в анамнезе у этих детей часто встречались хронический тонзиллит, вирусный гепатит, а также дизбактериоз, энтеробиоз и лямблиоз кишечника.

Не менее важным доказательством первичного развития асептического воспаления в стенке ЖП у детей с заболеваниями БТ являются постоянно проводимые нами на протяжении более чем пятнадцати лет морфогистохимические исследования стенки ЖП у детей с желчнокаменной болезнью или, как это принято называть во взрослой практике, – калькулезным холециститом и холестерозом желчного пузыря. В половине случаев у детей имеет место хронический катаральный холецистит. Нередко выявляются признаки образования эрозий и язв на поверхности слизистой оболочки (СО). Эти процессы сопровождаются истощением СО и наличием пролежней на месте прилегания камня. Признаков острого калькулезного холецистита выявить не удалось ни при ЖКБ, ни при холестерозе желчного пузыря.

Обращает на себя внимание тот факт, что морфологическая картина ЖП не зависела от возраста ребенка и сопутствующих заболеваний, включая лямблиоз, энтеробиоз, вирусный гепатит и др. В единичных случаях при обменно-воспалительных заболеваниях БТ в СО ЖП выявляются частично кальцифицированные цисты аскарид. Вероятно, попадающие вследствие дуоденобилиарного рефлюкса в желчь микроорганизмы и паразиты погибают под воздействием цитолитических свойств желчи. Однако попавшие в желчь микроорганизмы и паразиты могут являться ядром будущего конкремента, чаще всего – билирубиновых (рис. 2).

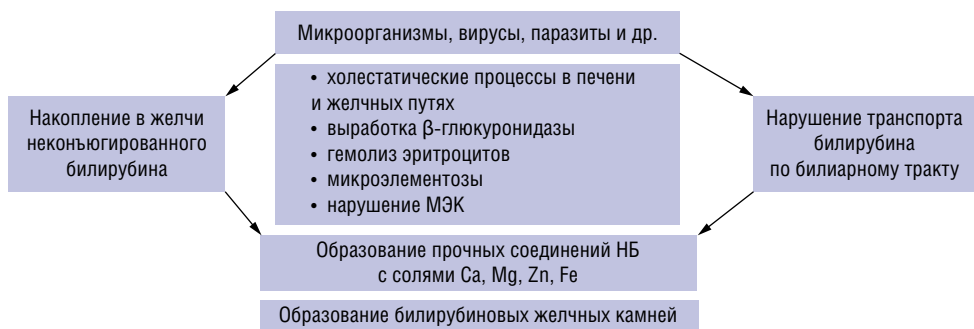


Рис. 2. Патогенез билирубинового литиаза

Примечание: МЭК – микроэкология кишечника.

Глистные инвазии, паразиты, особенно лямблии, поражая кишечник, в частности двенадцатиперстную кишку (ДПК), способствуют развитию отека или

спазма большого дуоденального соска, дуоденостазу, обуславливающих, в свою очередь, гипертензию в билиарной системе с замедлением оттока желчи. Поэтому лечение глистных и паразитарных инвазий является своего рода профилактикой манифестации заболеваний билиарного тракта.

Не находит своего подтверждения и роль бактериальной флоры как сенсибилизирующего фактора. На фоне общей алергизации организма, при увеличении практически у трети наблюдаемых нами детей уровня иммуноглобулина Е (IgE), истинная сенсибилизация к инфекционным алергенам не определялась. Редко выявляется истинная атопия и сенсибилизация к пищевым антигенам (белку коровьего молока), тогда как бронхиальной астмой страдает 15% детей. Очевидно, алергический и аутоалергический компоненты так же, как и микроорганизмы, вторично включаются в патогенетические звенья как функциональных, так и воспалительных заболеваний билиарного тракта и являются одним из триггеров обменно-воспалительных заболеваний билиарного тракта у детей (рис. 3).



Рис. 3. Триггеры обменно-воспалительных заболеваний билиарного тракта у детей

Примечание: АБ – антибиотики; ЛС – лекарственные средства; ЗБТ – заболевания билиарного тракта.

В генезе ЗБТ у детей немаловажная, а вполне, вероятно, ведущая роль принадлежит буферной функции желчного пузыря. Изменение координированной работы сфинктерного аппарата двенадцатиперстной кишки и желчных путей, находящихся под регулирующим влиянием нейроэндокринной системы, способствует формированию рефлюксов (дуоденобилиарный, билиарно-печеночный) и др. Воздействие протеолитических ферментов двенадцатиперстной кишки способствует развитию асептического холецистита. Нарастающее давление в общем желчном протоке приводит к формированию внутрпеченочного холестаза. Одновременно

происходит дестабилизация желчи и изменение нормального кровотока на всем протяжении билиарного тракта. Снижаются окислительные процессы. Нарушается проницаемость клеточных мембран и биохимизма в самих клетках. Нарушается транспорт и утилизация холестерина. В слизистой оболочке ЖП нарастает секреция мукоидных субстанций и замедляется выведение муцина. Эти изменения способствуют формированию холестериновых желчных камней (рис. 4).



Рис. 4. Механизмы формирования холестериновых желчных камней

У детей формирование таких патологических изменений в БТ усугубляется высокой частотой аномалий и пороков развития желчного пузыря и протоковой системы на всем ее протяжении, выявляющихся практически у каждого второго ребенка. Анатомо-топографическая взаимосвязь общего желчного и Вирсунгова протоков обуславливает одновременное изменение деятельности поджелудочной железы вплоть до развития ее экзокринной недостаточности. Нарушается гидролиз и утилизация холестерина, фосфолипидов и желчных кислот. Последнее приводит к дестабилизации желчных мицелл. Создаются условия для кристаллизации ХС с последующим образованием холестериновых и смешанных желчных камней (рис. 5).

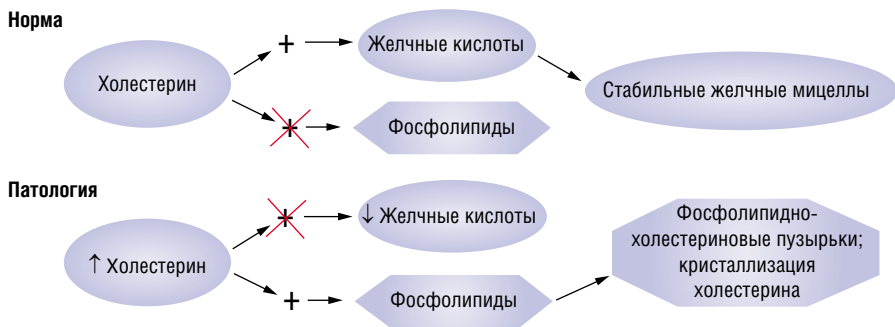


Рис. 5. Патогенез холестеринового литиаза

Таким образом, органические изменения в стенке ЖП при обменно-воспалительных ЗБТ у детей обусловлены едиными патогенетическими механизмами. Наиболее значимыми среди них являются обменные нарушения, изменения буферной функции

ЖП и наследственная предрасположенность. Однако на ранней стадии развития патологического процесса эти изменения могут быть обратимыми (рис. 6).



Рис. 6. Этиологические факторы развития патологического процесса при обменно-воспалительных заболеваниях билиарного тракта у детей

Наиболее часто встречающиеся причинно-значимые факторы и триггеры формирования обменно-воспалительных ЗБТ у детей обобщены в таблице 1.

Таблица 1. Причинно-значимые факторы и триггеры формирования заболеваний билиарного тракта у детей

Причина	Заболевания билиарного тракта							
	Обменные				Воспалительные (холецистит)			
	ЖКБ		ХЖП		Острый		Хронический	
	взрос- лые	дети	взрос- лые	дети	взрос- лые	дети	взрос- лые	дети
Генетические маркеры	+	+	-	-	-	-	-	-
Аномалии БТ	+	+	-	-	+	+	+	+
Гипотония ЖП	+	+	+	+	-	-	+	+
Гипертония ЖП	+	+	-	-	+	+	-	-
ДФО	+	+	-	-	+	+	+	+
Нарушения питания	+	+	+	+	+	+	+	+
Гиподинамия	+	+	+	+	+	+	+	+
Нарушения синтеза ФЛ, ХС, ЖК	+	-	+	+	-	-	-	-
Нарушения транспорта ФЛ, ХС, К	+	+	+	+	-	-	-	-
Паразитарные инвазии	±	±	±	±	+	+	+	+
Сопутствующие заболевания ЖКТ	+	+	+	±	+	+	+	+

Примечание: ДСО – дисфункция сфинктера Одди; ХС – холестерин, ЖК – желчные кислоты; ЖП – желчный пузырь; ФЛ – фосфолипиды; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ХЖП – холестероз желчного пузыря; ЖКБ – желчнокаменная болезнь.

Нарушение

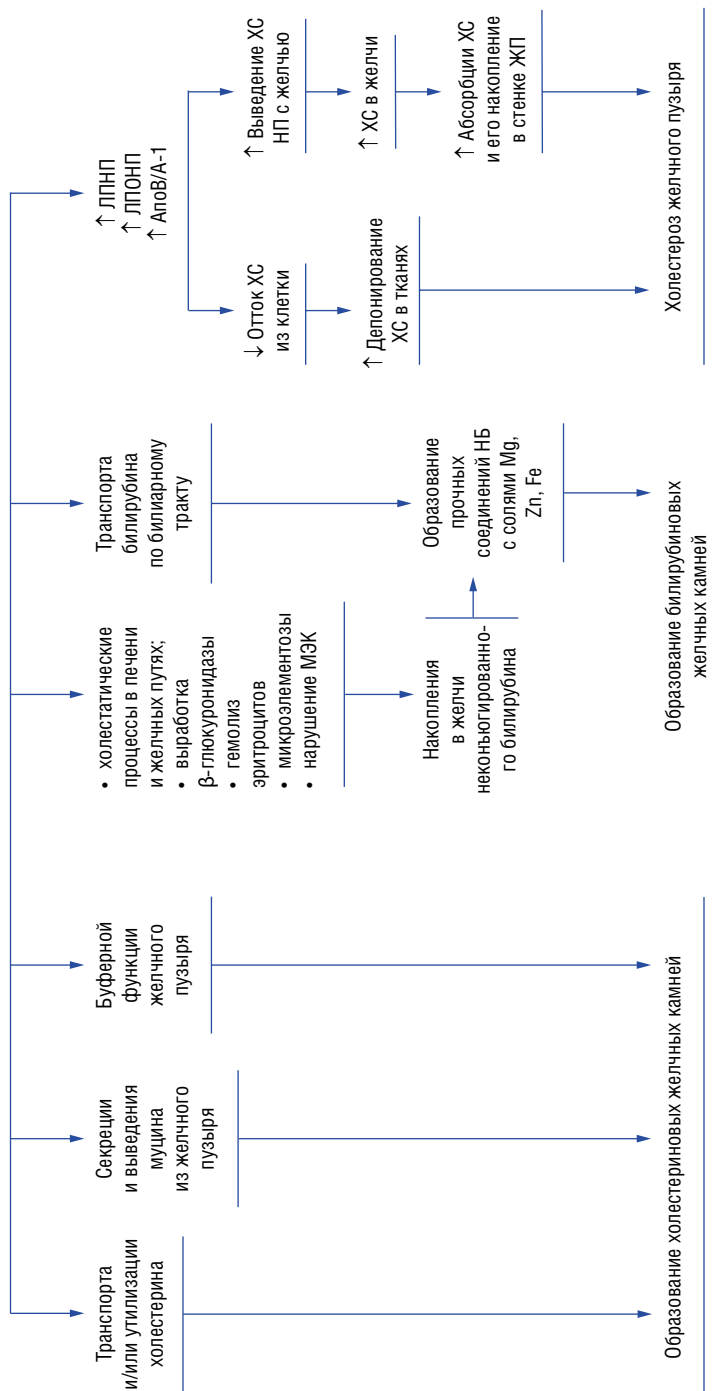


Рис. 7. Патология обменно-питательных заболеваний билиарного тракта у детей

Обращает на себя внимание общность патогенетических механизмов, определяющих органические изменения в стенке ЖП при обменно-воспалительных заболеваниях БТ у детей (рис. 7).

Очевидно, именно этим обусловлен тот факт, что только у 10–15% детей с функциональными изменениями и органическими заболеваниями желчных путей патологический процесс в желчном пузыре не сопровождается калькулезом либо холестерозом желчного пузыря.

Клиническая картина. Особенности патогенеза обменно-воспалительных (ОВ ЗБТ) у детей определяют особенности клинической картины. У детей крайне редко выявляются классические симптомы острого холецистита/холангита. Тем не менее, у них, как и у взрослых, можно выделить несколько вариантов клинического течения заболеваний желчных путей:

- латентное течение;
- болевая форма с типичными желчными коликами;
- диспепсическая форма;
- под маской других заболеваний.

Латентное течение заболевания встречается у большинства детей. Заболевание длительно протекает бессимптомно, со временем появляются ноющие боли в животе. Такие клинические проявления ОВ ЗБТ обусловлены наиболее часто формирующейся гипотонией ЖП, сопровождающейся постепенным нарастанием холестатических процессов.

Особого внимания заслуживают дети с болевой формой, у которых приступ «острого живота» напоминает по характеру клинических проявлений желчную колику. В большинстве случаев приступ сопровождается рефлекторной рвотой, в редких случаях – иктеричностью склер и кожных покровов, обесцвеченным стулом. Однако желтушное окрашивание кожных покровов и видимых слизистых не свойственно детям с заболеваниями желчных путей. При появлении их можно предполагать нарушение пассажа желчи, а при одновременном наличии ахолического кала и темной мочи – механическую желтуху. Приступы типичной желчной колики встречаются у 5–7% детей.

Болям предшествуют прием жирной пищи, физическая нагрузка. Ранние боли наблюдаются непосредственно после погрешности в диете, носят приступообразный характер. Они обычно связаны с нарушением пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку (ДПК). Обусловлены наличием аномалий развития ЖП, а также нарушением деятельности сфинктеров пищеварительной системы. Поздние боли, напротив, бывают тупыми, ноющими и связаны с наличием изменений в желудке и ДПК (гастроуденит, язвенная болезнь и др.).

Имеется зависимость характера клинической картины от особенностей вегетативной нервной системы (ВНС). У ваготоников заболевание протекает с приступами острых болей, тогда как у детей с симпатикотонией имеет место длительное

течение заболевания с преобладанием тупых, ноющих болей. Кроме того, при повышении тонуса симпатического звена ВНС резко снижается сократительная способность желчного пузыря. Это приводит к застою желчи, нарушению пассажа ее в ДПК, изменению процессов пищеварения и обострению сопутствующих заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. У детей с ваготонией, провоцирующими факторами болевого приступа могут быть психоэмоциональные перегрузки, стресс и др.

Характер болевого синдрома у детей с различным исходным вегетативным тонусом (ИВТ) можно объяснить особенностями влияния на двигательную функцию желчевыводящих путей (ЖВП) того или иного отдела вегетативной нервной системы. Известно, что симпатический отдел ВНС оказывает тормозящее влияние на сократительную способность ЖП, приводя тем самым к замедлению его опорожнения и спазму сфинктера Одди. В результате, в клинической картине преобладают симптомы гипомоторной дискинезии желчевыводящих путей. Парасимпатический отдел, наоборот, стимулирует сокращение мускулатуры ЖП и расслабляет сфинктер Одди.

Диспепсическая форма – наиболее частое клиническое проявление ОВ ЗБТ в детском возрасте. Практически у всех детей нарушается деятельность сфинктерного аппарата пищеварительного тракта в виде дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюксов, которые сочетаются с заболеваниями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Все это обуславливает разнообразие и неспецифичность диспепсических проявлений в виде изжоги, тошноты запоров и др. симптомов.

Общность патогенеза, неспецифичность клинических проявлений ОВ ЗБТ в детском возрасте определили необходимость разработки диагностического алгоритма.

Диагностика. Приоритетными в педиатрической практике являются неинвазивные вмешательства. Как стартовый скрининг-метод следует использовать *ультрасонографию*. Исследование необходимо проводить в полном объеме, с обязательной оценкой сократительной способности желчного пузыря. Выявленные аномалии развития ЖП в сочетании с нарушением сократительной функции, при наличии определенных клинических проявлений, позволяют на начальном этапе диагностики предположить более грубые изменения БТ.

Конкременты в ЖП регистрируются в виде эхопозитивных включений и сопровождаются снижением эхогенности, так называемой «акустической дорожкой». Мягкие холестериновые желчные камни могут не давать акустической тени. В этом случае дифференциация полипов от фиксированного на задней стенке желчного пузыря конкремента либо осадка в виде сгустка, а также изменений стенки, обусловленных холестерозом желчного пузыря, значительно затруднено. Дифференцировать полип от холестероза, билиарного сладжа и холестеринового

камня позволяет наблюдение за больным в динамике. Осадок характеризуется низкой эхогенностью, располагается на задней стенке желчного пузыря, образует горизонтальный уровень и смещается при изменении положения тела, полип и холестероз желчного пузыря имеют тенденцию к росту. Истинные полипы имеют ножку и растут в полость желчного пузыря равномерно, холестероз диффузно заполняет полость желчного пузыря (рис. 8).

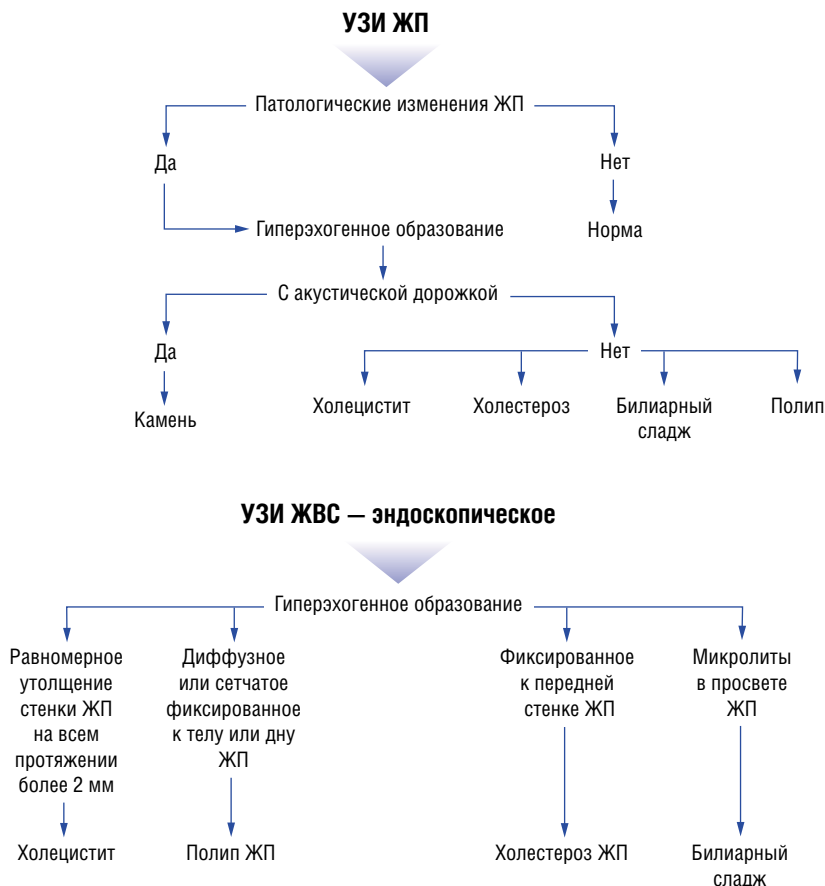


Рис. 8. Алгоритм ультразвуковой диагностики заболеваний билиарного тракта у детей

В спавшемся желчном пузыре или при резко уменьшенном его объеме единичные и множественные холестериновые полипы, кальцинированная стенка желчного пузыря, густая эхогенная взвесь также могут быть приняты за конкременты. Для дифференцировки этих состояний у взрослых с успехом используется эндоскопическая ультрасонография, которая в том числе с высокой степенью достоверности позволяет диагностировать холедохолитиаз. У детей в связи с длительностью этого исследования и техническими трудностями в настоящее время оно

не нашло широкого применения. Все это обуславливает направление ребенка для углубленного обследования в специализированный стационар или центр (рис. 9).

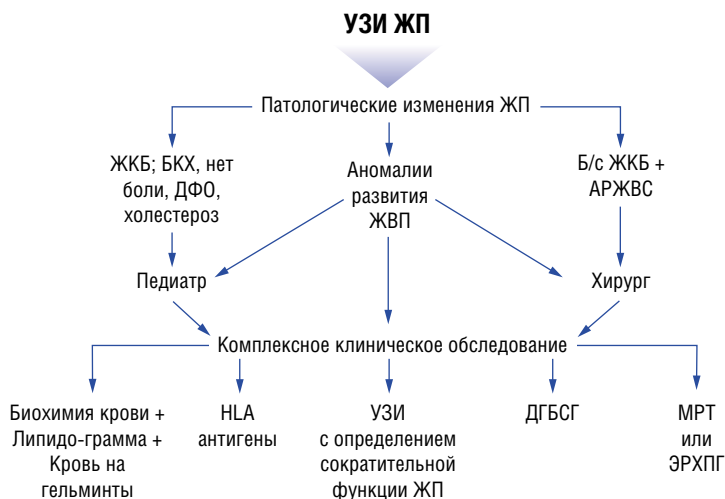


Рис. 9. Алгоритм диагностики заболеваний БТ на госпитальном этапе

Примечание: БТ – билиарный тракт. ЖКБ – желчнокаменная болезнь. БКХ – бескаменный холецистит. ДФО – дисфункция сфинктера Одди. ЖВП – желчевыводящие пути. АРЖВС – аномалии развития желчевыводящей системы. УЗИ – ультразвуковое исследование. ЖП – желчный пузырь. ДГБСГ – динамическая гепатобилиарная скintiграфия. МРТ – магнито-резонансная томография. ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

В условиях стационара выполняется *магнитно-резонансная томография* (МРТ). По диагностической значимости МРТ не уступает «золотому» стандарту диагностики ЗБТ – эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). При определенной подготовке (премедикация) исследование возможно выполнить у ребенка любого возраста. Выполнение МРТ позволяет исключить необходимость выполнения компьютерной томографии (КТ) и ЭРХПГ. Однако при МРТ не видны «молодые» холестериновые конкременты и не определяются признаки диффузного ХЖП, тогда как признаки утолщения стенки ЖП при холециститах прослеживаются на всем ее протяжении, хорошо видны кальцифицированные конкременты и полипы. Эти данные позволяют с высокой точностью и специфичностью дифференцировать между собой холецистит, холестероз, ЖКБ и полипы.

Еще один метод медицинской интраскопии, который на протяжении длительного времени используется в диагностике ЗБТ – это радионуклидная диагностика – *динамическая гепатобилисцинтиграфия* (ДГБСГ). Радиоизотопное исследование с использованием короткоживущих изотопов технеция (Tc^{99m}) связано со

способностью печени поглощать радиоактивные вещества и выделять их вместе с желчью в систему внепеченочных желчных ходов, где они фиксируются с помощью специальных приборов. Исследование физиологично, не требует специальной подготовки больного. Важным положительным фактором его является низкая лучевая нагрузка, равная или даже ниже дозы облучения при проведении одного стандартного рентгеновского снимка.

С помощью ДГБСГ достоверно диагностируются нарушения концентрационной и сократительной способности желчного пузыря, явления холестаза, стриктуры и сужения внепеченочных желчных ходов, и что очень важно – нарушения деятельности сфинктеров билиарного тракта – Одди, Люткенса, Мирizzi. Метод позволяет определять как поглотительную, так и выделительную функции печени. Отслеживать пассаж желчи по билиарному тракту с оценкой всех имеющихся препятствий. Но дифференцировать природу блока (камень, стеноз, фиброз) с помощью ДГБСГ не удается.

Интраскопические исследования дополняются биохимическими исследованиями сыворотки крови. Наиболее показательным из них при обменно-воспалительных заболеваниях БТ является определение липидного комплекса (рис. 10).

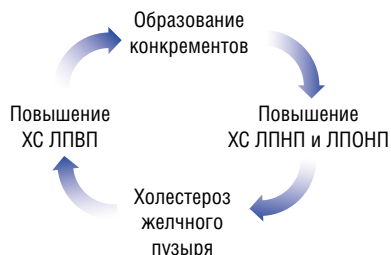


Рис. 10. Влияние обмена холестерина на изменения в желчном пузыре

В случаях повышения уровня ЛПВП в сыворотке крови и триглицеридов формируются холестериновые и смешанные желчные камни. Увеличение ЩФ, ГГТ, триглицеридов, непрямой фракции билирубина свидетельствует в пользу билирубинового литиаза. Повышение ЛПНГ и ЛПОНП чаще свидетельствует в пользу холестероза желчного пузыря.

Для исключения паразитозов выполняется исследование сыворотки крови на гельминты и лямблии.

Таким образом, диагностический алгоритм у детей с ЗБТ представляет собой комплекс интраскопических исследований, дополняющих по информативности друг друга:

- Ультрасонография – скрининг-метод для выявления дополнительных включений и оценки структуры и функции желчного пузыря;

- Магнитно-резонансная томография – оценка анатомо-топографического состояния желчевыводящих путей, включая внутриспеченочные желчные ходы; дифференцировка образований – камень, полип, киста, холестероз, холецистит.
- Динамическая гепатобиллисцинтиграфия – определение функциональной способности печени, желчного пузыря и сфинктеров желчевыводящей системы.

После выполнения диагностического алгоритма определяется терапевтическая тактика.

Лечение. Существует два диаметрально противоположных подхода: консервативное и хирургическое лечение. Выбор лечебной тактики определяется характером заболевания и возрастом ребенка. Так, дети с холестерозом ЖП, билиарным сладжем, наличием конкрементов в желчном пузыре на фоне тяжелых соматических заболеваний и пороков развития других органов (врожденный порок сердца, гемолитические анемии, сахарный диабет и др.) должны лечиться консервативно, тогда как холедохолитиаз, болевая форма ЖКБ и пороки развития желчных путей являются абсолютным показанием для хирургического лечения (рис.10). Однако следует стремиться к выполнению планового оперативного вмешательства. Выполнение холецистэктомии в острый период зачастую бывает причиной как интра-, так и постоперационных осложнений и ухудшает прогноз (рис. 11).

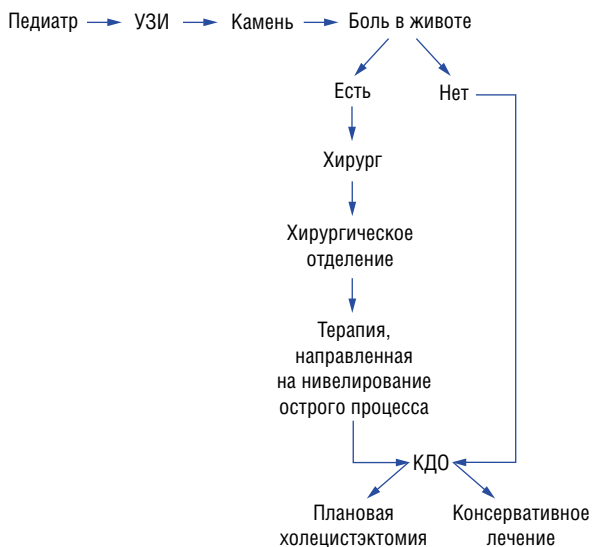


Рис. 11. Алгоритм лечебной тактики при обменно-воспалительных заболеваниях у детей

Консервативная терапия включает в себя выполнение общережимных моментов, соблюдение диеты и рациональное использование лекарственных средств (ЛС), физиотерапию, лечебную физкультуру и массаж.

Общережимные моменты. При обострении ЖКБ показана госпитализация ребенка. Прием пищи должен быть регламентирован. Просмотр телевизионных

передач и компьютерные игры ограничиваются до 2 часов в сутки. Исключительное значение имеет создание спокойной и доброжелательной обстановки. Физические нагрузки, включая спортивные соревнования, ограничиваются. Это связано с возможностью провоцирования болей в животе. Однако полное исключение физических упражнений, прогулок на свежем воздухе недопустимо из-за опасности развития гипокинетического синдрома. В связи с этим лечебно-охранительный режим включает:

- достаточный по продолжительности сон. Для детей дошкольного возраста 11–12 ч в сутки, для школьников – 10 ч;
- рациональное сочетание лечебных процедур с учебой и отдыхом
- максимальное пребывание на свежем воздухе;
- диетическое 4–5-разовое питание, правильное распределение пищи по калорийности.

В период обострения или неполной клинической ремиссии заболевания ребенка показан щадящий режим на 5–10 дней, который предусматривает ограничение двигательной активности, проведение обследования, назначение медикаментозных средств, физиолечения, ЛФК, массажа по методике щадящего воздействия.

При исчезновении болевого синдрома и улучшении общего самочувствия ребенка переводят на тонизирующий режим. В это время проводят основные восстановительные мероприятия, увеличивают интенсивность физиотерапевтических и климатических процедур, нагрузку на занятиях ЛФК.

Тренирующий режим подготавливает ребенка к активной жизни в быту и незначительно отличается от режима здоровых детей. Увеличивается двигательная нагрузка, предпочтение отдается подвижным играм, ребенок включается в полноценное выполнение школьной программы.

Диета предусматривает назначение диеты № 5. Следует учитывать, что если ребенок получает бальнео- или физиолечебные процедуры, то энергетические затраты ребенка увеличиваются. Поэтому диета должна содержать все необходимые ингредиенты, а калорийность повышена на 10% по сравнению с возрастной нормой.

Суточный рацион детям дошкольного возраста составляет 2600–3000 ккал, младшего школьного возраста – 3000–3500 ккал, старшего школьного возраста – 3500–3800 ккал. Питание распределяется на 4–5 приемов, чтобы обеспечить периодичность выделения желчи и панкреатического сока; при этом завтрак и обед составляют 60% общей калорийности. Перерыв в приеме пищи не должен превышать 3–4 часа.

Пищу готовят на пару, варят или запекают.

Белок детям до 11 лет дают из расчета 3,7 г/кг массы тела, старше 11 лет – 3,1 г/кг в сутки, при этом 60% белка должно быть животного происхождения. До 11 лет жир дают из расчета не более 3,5 г/кг массы в сутки, после 11 лет – 3 г/кг.

Количество углеводов увеличивают на 10–15% сверх физиологической нормы. До 11 лет углеводы назначают из расчета 17 г/кг массы тела в сутки, старше 11 лет – 15 г/кг. Не менее 30% всего состава жира в пище должно быть представлено растительными маслами, являющимися источником полиненасыщенных жирных кислот, оказывающих холеретическое и липотропное действие.

Увеличивают содержание пищевых волокон, представленных в основном в продуктах растительного происхождения (табл. 1). Добавляют витамины: аскорбиновую кислоту, тиамин, витамин А.

Дети с сопутствующими хроническим гастритом, гастродуоденитом, а также дошкольники получают второй завтрак: молоко, кефир, сок, витаминизированный напиток и др.

При дисфункции ЖП с повышением тонуса сфинктеров назначается полноценная диета с максимальным ограничением жиров (тугоплавких – бараний, гусиный, внутренний жир) и продуктов, усиливающих процессы брожения и гниения в кишечнике (цельное свежее молоко, сдобное тесто, консервы и др.).

Продукты должны быть разнообразными, полноценными по химическому составу, достаточными по калорийности, с высоким содержанием витаминов А, С, группы В, а также растительной клетчатки и жидкости, что способствует лучшему оттоку желчи и опорожнению кишечника. Пищу следует принимать небольшими порциями 5–6 раз в день.

Исключаются: мясные, грибные и рыбные бульоны, зеленые щи, жирные сорта говядины, баранины, свинины, птицы, рыбы, жиры (говяжий, бараний, свиной, гусиный, комбинированный), а также жареные блюда, оладьи, блины, свежий выпеченный черный и белый хлеб, изделия из сдобного и слоеного теста, яичные желтки, консервы, колбасы, копчености, горчица, перец, хрен, уксусная эссенция любой концентрации, лук, чеснок, шавель, редис, горох, грибы, какао, шоколад, мороженое, яблоки-антоновка, клюква.

Рекомендуются: хлеб серый, грубый, ржаной подсушенный, печенье не сдобное, сахарное. Супы на овощном отваре, овощи различные, крупы (гречневая, овсяная), макаронные изделия, фруктовые супы. Нежирные сорта мяса и птицы в отварном виде, запеченные с предварительным отвариванием, тушеные с удалением сока. Нежирные сорта рыбы (треска, судак, окунь, навага, щука и др.) в отварном или запеченном виде. Белковый омлет, 1 раз в неделю 1 яйцо. Сметана в блюдах, творог обезжиренный в натуральном, запеченном виде, сыры до 30% жирности, кисломолочные однодневные нежирные продукты (кефир, простокваша и др.). Овощи в сыром, отварном, печеном виде. Лук добавляют после отваривания. Фрукты все, кроме кислых. Напитки: отвар шиповника, некислые соки, лучше разбавленные пополам с водой, чай с молоком или лимоном, кофе с молоком, компоты из сухофруктов. Нельзя употреблять очень холодную и очень горячую пищу.

При гипомоторных нарушениях ЖП в рационе ребенка обязательно должны присутствовать овощи и фрукты, богатые пищевыми волокнами (курага, клубника, малина, овсяная мука, сушеный шиповник и др.), которые снижают уровень холестерина и триглицеридов в организме, литогенность желчи. Применяют пшеничные отруби. Они богаты солями магния, этими же свойствами обладают гречневая, овсяная крупы и морская капуста. Из лекарственных препаратов единственным зарегистрированным в России средством является Мукофальк® , действующим веществом которого является псиллиум (оболочка семян подорожника овального *Plantago ovata*). Американская ассоциация диетологов рекомендует рассчитывать потребление пищевых волокон посредством добавления цифры 5 к возрасту ребенка. К примеру, ребенок в возрасте 4 лет должен получать 9 г пищевых волокон, а в 17 лет – 22 г.

Лекарственные средства. Среди лекарственных средств (ЛС) в лечении ОВ ЗБТ у детей используют препараты для:

1. купирования боли,
2. восстановления буферной функции желчного пузыря,
3. растворения желчных камней,
4. нормализации липидного обмена,
5. регуляции процессов желчевыделения и желчеобразования (рис. 12).

Препаратом выбора при обменно-воспалительных заболеваниях билиарного тракта является урсодеоксихолевая кислота (Урсофальк®). Последняя, будучи нетоксичной, встраивается в мембрану гепатоцита, стабилизирует ее структуру и защищает печеночную клетку от повреждающего действия токсичных солей желчных кислот (хенодеоксихолевой, деоксихолевой и холевой кислот). Урсодеоксихолевая кислота, увеличивая кишечно-печеночную циркуляцию желчных кислот, индуцирует пассаж желчи и выведение токсичных желчных кислот через кишечник, что позволяет нивелировать холестатические процессы. Способность экранировать неполярные желчные кислоты (хенодеоксихолевую) с образованием смешанных (нетоксичных) мицелл предотвращает формирование литогенной желчи. Влияние на синтез и секрецию холестерина в печени и всасывание его в кишечнике способствует вымыванию холестерина из желчных конкрементов. Этим обусловлена возможность применения урсодеоксихолевой кислоты в педиатрической практике при ЖКБ, БС, ХЖП, а также в случаях сочетания последних с рефлюкс-эзофагитами, гастритами и дисфункциями желчевыводящих путей.

У детей с осадком в желчном пузыре (ЖП) применение УДХК позволяет предотвратить формирование точек кальцинации. Однако нивелирование осадка возможно лишь при отсутствии у этих детей аномалий развития протоковой системы, сфинктерного аппарата желчных путей и при сохраненной функции желчного пузыря. Урсодеоксихолевая кислота (Урсофальк®) при БС назначается



Рис. 12. Алгоритм патогенетической терапии при обменно-воспалительных заболеваниях билиарного тракта у детей

Примечание: ЖП – желчный пузырь; ЛС – лекарственные средства; ПП – протонная помпа; ПТ – пищеварительный тракт

длительным курсом (6–12 мес.) из расчета 10–15 мг/кг/сутки, причем 1/3 суточной дозы принимают утром натощак за 30 мин. до еды и 2/3 суточной дозы – перед сном. Детям до 3 лет назначают per os Урсофальк® в виде суспензии, от 4 лет

и старше – в виде капсул, покрытых специальной оболочкой. Терапевтический эффект и побочное действие препарата контролируются в первые 3 месяца каждые 4 недели по активности ферментов крови – АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ и ультразвуковыми исследованиями желчных путей с периодичностью 1 раз в 3 мес.

При литолизе желчных камней и холестерозе желчного пузыря УДХК подавляет реабсорбцию гепатотоксичных эндогенных желчных кислот в тонкой кишке (вторичные желчные соли), замещая их в пуле нетоксичной урсодеоксихолевой кислотой. Кроме того, УДХК уменьшает цитотоксическое действие агрессивных липофильных желчных кислот, снижает насыщенность желчи холестерином, повышает растворимость холестерина в желчи посредством образования с ним кристаллов, а также обладает холеретическим действием. Средняя доза при лечении ЖКБ и ХЖП составляет 10–20 мг/кг массы тела. Принимают УДХК непрерывно не менее 24 мес.

Обогащенная урсодеоксихолевой кислотой желчь должна длительно контактировать с поверхностью камней и тучными клетками слизистой оболочки ЖП. Это оказывается возможным только при сохраненной проходимости пузырного протока и нормальной сократительной функции желчного пузыря. При локализации камней в желчных протоках показания к применению урсодеоксихолевой кислоты отсутствуют.

Оптимальным лекарственным препаратом урсодеоксихолевой кислоты является Урсофальк®. Урсофальк® производится в Германии с 1979 года и является референтным препаратом УДХК в Европейском союзе. Другие лекарственные средства, содержащие урсодеоксихолевую кислоту, являются аналогами и могут иметь различия как по эффективности действия, так и по побочным реакциям.

Также важно отметить, что только Урсофальк® выпускается в специальной лекарственной форме для детей в виде суспензии. Наличие такой официальной формы позволяет применять УДХК в детском возрасте, начиная с первых дней жизни и до момента, когда ребенок может самостоятельно проглатывать капсулы. Ибо деление капсул и применение порошка УДХК в детском возрасте нецелесообразно: высокие абразивные свойства УДХК приводят к разрушению зубной эмали, травматизации слизистых оболочек пищевода и желудка, вплоть до образования эрозий и язв. Риск развития побочных эффектов от приема внутрь порошка УДХК значительно превышает его терапевтический эффект. В случае отсутствия суспензии Урсофалька следует прекратить лечение, если ребенок не в состоянии проглотить капсулу.

Лекарственные средства, регулирующие буферную функцию желчного пузыря и моторику сфинктера Одди

В случаях, когда ЖКБ, БС И ХЖП протекают на фоне дисфункций ЖП и сфинктера Одди (СФО), в терапию подключают холеспазмолитики (при гипертонусе), при гипотонии – холекинетики. Спазмолитики устраняют пато-

логический спазм гладкомышечных клеток стенок желчного пузыря, желчных протоков и сфинктера Одди. Возможно назначение спазмолитиков любых фармакологических групп. При острых болях целесообразно применение препаратов с коротким периодом достижения максимально действующей концентрации в сыворотке крови: быстродействующих нитратов (сублингвально), холиноблокаторов и ингибиторов фосфодиэстеразы I типа для парентерального введения.

Быстродействующие нитраты (нитроглицерин) зарекомендовали себя как наиболее эффективные ЛС для купирования тяжелых приступов боли, связанных с дисфункциями БТ, особенно это касается сфинктера Одди. Молекулы нитратов, взаимодействуя со специфическими рецепторами (тиольными SH-группами) образуют нитрозотиолы, стимулирующие синтез циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) внутри клетки. Последний обуславливает снижение концентрации цитозольного кальция и расслабление гладких мышечных клеток.

Из холинолитических средств, обладающих наибольшим спазмолитическим эффектом, выделяют атропин и экстракт белладонны, содержащие атропин. Однако они имеют множество нежелательных системных эффектов, ограничивающих их широкое применение в терапии ЗБТ у детей. В эту же группу спазмолитиков относят платифиллин. Специфические особенности его состава, обуславливают антихолинергическое и прямое миотропное влияние. Активность препарата в 5–10 раз ниже, чем у атропина, побочные эффекты более значительны, вплоть до развития судорог, одышки, снижения артериального давления. В практике используются спазмолитин, метацин и гастрочепин. Доказано выраженное негативное воздействие их на сердечно-сосудистую систему. В целом холинолитические средства обладают достаточно сильным спазмолитическим эффектом. Выраженное антисекреторное действие определяет основную сферу их применения при купировании болевого синдрома, возникающего в результате острого экссудативного воспаления желчного пузыря или поджелудочной железы (острый холецистит, холангит, панкреатит и др.).

При ЖКБ, БС и ХЖП воспаление носит хронический рецидивирующий характер, боли, как правило, обусловлены спазмом гладкой мускулатуры сфинктера Одди. В этих случаях эффективны спазмолитики растительного происхождения холагол, хофитол, гепабене. При тяжелых, длительно не купирующихся болях применяют наркотические анальгетики (промедол). Необходимо избегать употребления кодеина и морфиноподобных препаратов.

Для предупреждения развития приступов абдоминальной боли миотропные спазмолитики применяют длительно внутрь. Назначаются ингибиторы фосфодиэстеразы IV типа, блокаторы Na^+ -, Ca^+ . Лекарственные средства назначают курсами в течение 1–2 мес. Наиболее изученным сегодня является дротаверина хлорид. Привлекательна его селективность действия на гладкие миоциты желудочно-кишечного тракта. Последнее в 5 раз выше, чем у другого препарата этой группы – папаверина. К существенным недостаткам дротаверина относятся: одновременное снижение сократительной активности желудочно-кишечного тракта, подавление секреции

пищеварительных желез, проявление системного эффекта. Для ограничения риска описанных выше нежелательных реакций необходимо использовать препараты нового поколения с изолированным спазмолитическим действием на различные отделы желчевыводящих путей (мебеверин, гимекромон, гепабене и др.).

Потенциал благоприятных эффектов препаратов этого класса огромен и не исчерпывается только спазмолитическим действием. Действие гимекромона напоминает биологические эффекты холецистокинина. Гимекромон оказывает избирательное спазмолитическое действие на сфинктер Одди и сфинктер желчного пузыря, обеспечивает отток желчи в двенадцатиперстную кишку, снижает давление в билиарном тракте, практически не влияет на гладкие миоциты другой локализации.

В последние годы накоплен положительный опыт применения блокаторов натриевых каналов, представителем которых является мебеверин. Релаксирующий эффект мебеверина обусловлен двойным механизмом его биологического действия. Мебеверин, являясь блокатором быстрых натриевых каналов клеточной мембраны миоцита, купирует патологический спазм и препятствует развитию атонии гладкой мускулатуры. Отсутствие рефлексорной гипотонии позволяет применять препарат у детей с гипер- и гипомоторной дискинезиями желчного пузыря. Препарат не имеет побочных эффектов. Мебеверин обладает пролонгированным действием и принимается два раза в сутки.

Гепабене, обладающий спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру желчного пузыря и сфинктера Одди, наиболее эффективен в случаях сочетания ЖКБ, БС и ХЖП с гипомоторной дисфункцией сфинктера Одди и желчного пузыря.

На фоне снижения сократительной функции желчного пузыря наиболее эффективен хофитол. Преимуществом хофитола перед аналогами является возможность применения его у детей раннего возраста за счет наличия детской официальной формы в каплях. Кроме того, препарат обогащен витаминно-минеральным комплексом, включая селен, а также пищевыми волокнами — инулином. Эти составляющие и определяют его области применения. Хофитол наиболее эффективен при холестериновом литиазе: ЖКБ в сочетании с алиментарно-конституциональным ожирением, холелитиазе в сочетании с мочекаменной болезнью и дисметаболическими нефропатиями, а также при холестерозе желчного пузыря и его сочетании с холелитиазом.

Так как при наличии аномалий развития БТ (сифонопатии, стенозы и стриктуры общего желчного протока, кисты холедоха и др.) усиление сократительной функции желчного пузыря может приводить к обструкции желчных ходов конкрементом с последующим приступом острых болей в животе. Все это нередко ведет к необходимости экстренного оперативного вмешательства.

Практикуемое при ЖКБ назначение желчегонных препаратов, по нашему мнению и мнению многих авторов, нередко приносит больше вреда, чем пользы. Это касается средств не только с холекинетической, но с холеретической актив-

ностью. Назначение холеретиков противопоказано при наличии конкрементов в общем желчном протоке и любом его сужении. Исключение здесь составляют такие препараты, как ровахол, роватин, энуратин, олиметин, содержащие растительные масла. Их положительный эффект связан не столько с желчегонным, как со спазмолитическим и противовоспалительным действием. Кроме того, монотерпены усиливают действие средств, вызывающих растворение камней. Назначение монотерпенов рекомендуется сочетать с литолитическими средствами, а после успешного литолиза их назначают длительно с профилактической целью.

Гепатопротекторы и стабилизаторы клеточных мембран. Длительный литолиз желчных камней, нивелирование билиарного сладжа и холестероза желчного пузыря приводят к необходимости одновременно с УДХК назначать препараты, повышающие устойчивость печени к патологическим воздействиям. Препаратами выбора у детей являются ЛС, содержащие флавоноиды – препараты расторопши пятнистой, где основным действующим веществом является силибинин. Последний взаимодействует со свободными радикалами, прерывает процесс перекисного окисления липидов, предотвращая тем самым разрушение клеточных структур и ускоряя регенерацию гепатоцитов. В детской практике предпочтение отдается гепатопротекторам комбинированного действия, содержащим в своем составе флавоноиды (силибинин), алкалоиды (хелидонин) и эфирные масла (куркума). Такая комбинация позволяет получить одновременно с гепатопротективным эффектом анальгетическое, холекинетическое, противовоспалительное и спазмолитическое действия. Назначение этих лекарственных средств с учетом функционального состояния желчевыводящих путей позволит уменьшить количество одномоментного приема ЛС и избежать полипрогмазии.

При назначении гепатопротекторов очень важно учитывать их преимущественное влияние на процессы образования желчи. Различают несколько этапов формирования желчи:

1. Печеночно-клеточный – захват из крови компонентов желчи, синтез, конъюгация и внутриклеточный транспорт;
2. Каналикулярный – транспорт солей желчных кислот и анионов (формирование первичной желчи);
3. Дуктулярный – секреция воды и бикарбонатов эпителием желчных протоков при стимулирующем действии секретина.

Нарушение формирования желчи на первом этапе, как правило, обусловлено некрозом гепатоцитов и/или блокадой внутриклеточных белков-переносчиков при вирусном и токсическом поражении печени, а также длительным внутривнутрипеченочным холестазом, обусловленным аномалиями и пороками развития внутри и внепеченочных желчных ходов. В этих случаях гепатопротекторы комбинированного действия, усиливающие процессы желчеобразования, могут способствовать усилению холестатических процессов.

Формирование первичной желчи на каналикулярном этапе может быть нарушено за счет целостности билиарного полюса гепатоцита; изменения состава желчных кислот; блокадой белков-переносчиков. Внутриканаликулярное перемещение вновь синтезированных и поглощенных гепатоцитами желчных кислот осуществляется с помощью белка устойчивости ко многим лекарствам – multidrug resistance protein (MRP), – обеспечивает перенос двухвалентных, сульфатированных или глюкоронизированных конъюгатов желчных кислот. Препаратом выбора в этих случаях является адеметионин. Однако его применение в педиатрической практике ограничено.

Следует также отметить, что урсодеоксихолевая кислота сама по себе, согласно данным последних исследований, активирует экспрессию и интеграцию MRP-2 и насос выведения желчных кислот в канальцевых мембранах, стимулируя таким образом экскрецию желчных кислот с желчью, а также стимулирует базолатеральный MRP-3, что увеличивает дисперсию солей желчных кислот в систему энтерогепатической циркуляции. Кроме того, УДХК обладает также иммуномодулирующим действием за счет лиганд-независимой активации глюкокортикоидных рецепторов (рис. 13).

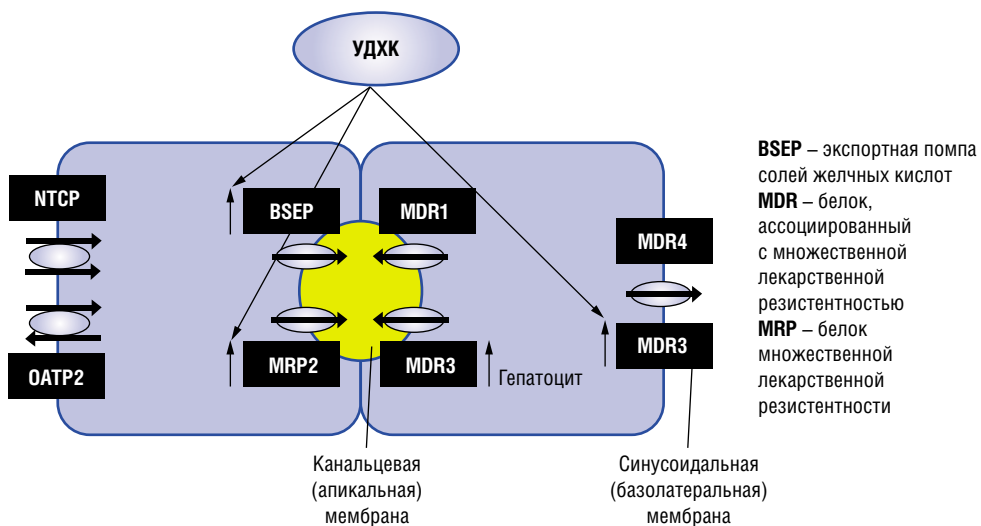


Рис. 13

Насос выведения желчных кислот переносит одновалентные желчные кислоты, например, таурохолевую. Вслед за желчными кислотами выделяются вода и электролиты. Ток желчи в этих случаях может нарушаться за счет уменьшения диффузии воды. Поскольку количество диффундируемой воды прямо пропорционально концентрации желчных кислот, увеличивая их концентрацию, можно увеличить объем каналикулярной желчи – эффективны препараты желчных кислот (урсодеоксихолевая кислота) или желчегонные средства.

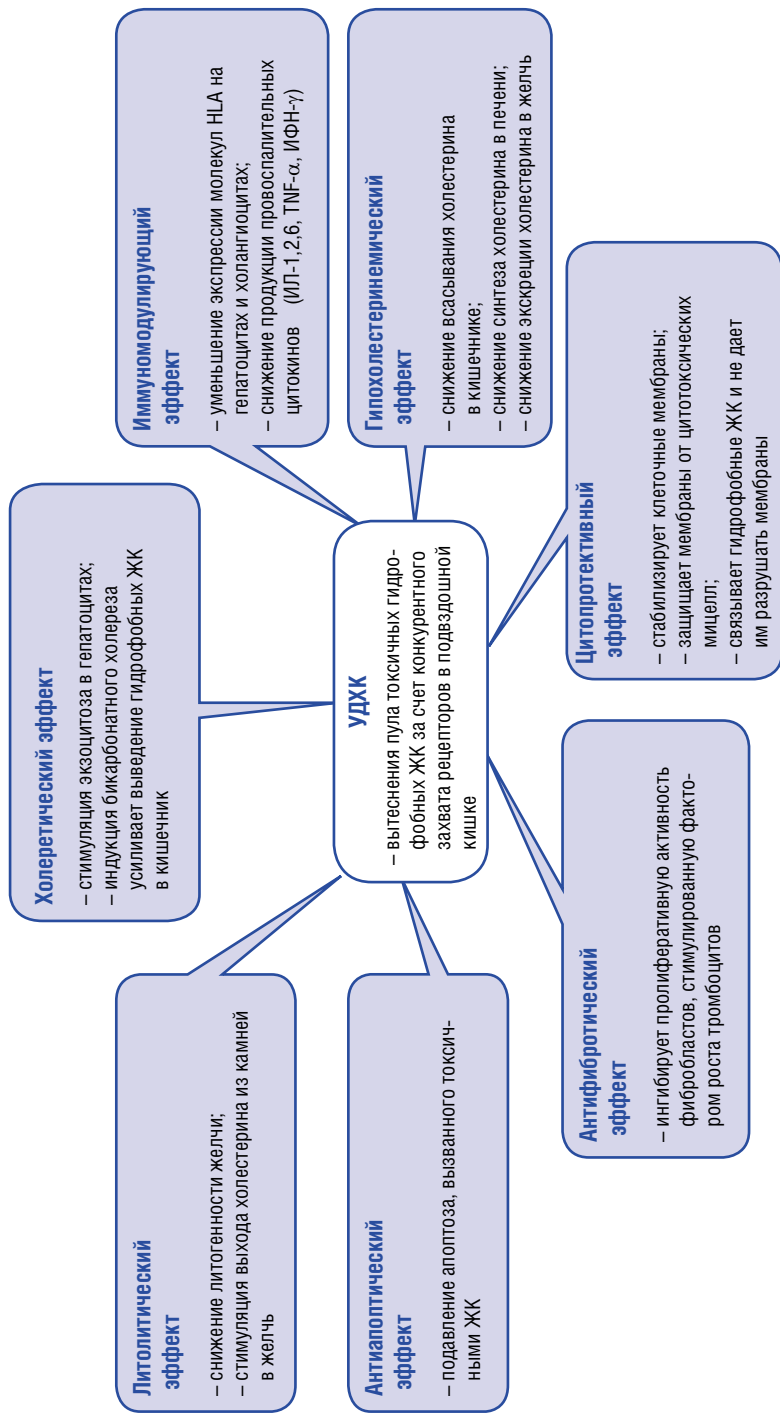


Рис. 14

Повреждение желчных протоков, обусловленное повышенным всасыванием токсичных желчных кислот (первичная и вторичная желчные соли), на этапе их энтерогепатической циркуляции либо повышенного синтеза приводит к нарушению формирования дуктулярной желчи. Качественный состав дуктулярной желчи влияет не только на процессы пищеварения, но и определяет, в определенной степени, формирование внепеченочной (пузырной) фракции желчи. При нарушениях на дуктулярном этапе применяются препараты, содержащие растительные стиролы и алкалоиды.

На следующем пузырьном этапе причиной патологических состояний и нарушений биохимизма желчи являются изменения моторно-эвакуаторной функции различных отделов билиарного тракта. Так, дисфункциональные расстройства сфинктера Одди (ДФО) и желчного пузыря (ДРЖП) сопровождаются нарушением буферной функции последнего. Концентрированная желчь длительное время задерживается в желчном пузыре, создаются условия для кристаллизации холестерина и образования конкрементов. В таком случае назначаются гепатопротекторы комбинированного действия.

Важно отметить, что урсodeоксихолевая кислота (Урсофальк®), помимо литолитического и холеретического действия, обладает еще целым рядом гепатопротективных механизмов, связанных как с устранением детергентного действия гидрофобных желчных кислот, так и с прямым воздействием на процессы воспаления и апоптоза гепатоцитов. Механизмы гепатопротективного действия УДХК представлены на рис. 14.

Влияние гепатопротекторов на различные этапы формирования желчи представлено в табл. 2.

Таблица 2. Препараты, обладающие гепатопротективным действием

Препарат	Механизм действия	Области применения	Побочные эффекты, противопоказания
Урсodeоксихолевая кислота (Урсофальк)	Холеретический, цитопротективный за счет уменьшения детергентного действия гидрофобных желчных кислот, антиапоптотический (подавление активации каскада каспаз в митохондриях), противовоспалительный (снижение синтеза и экспрессии противовоспалительных цитокинов)	Гепатиты с внутрипеченочным и внепеченочным холестаазом	Редко послабляющее действие

Легалон (карсил, дурикол, соматрон и др.) – группа флаваноидов (силимарин)	Антиоксидантное: тормозит ПОЛ. Стимулирует синтез белка, нормализует обмен фосфолипидов	Токсические поражения печени, в\п холестаза на фоне пороков развития ГБТ	Послабляющее действие
Силибор – группа флаваноидов расторопши пятнистой	Антитоксическое	Состояния, обусловленные некрозом гепатоцитов	Кожные аллергические реакции
Катерген (цианиданол, гепанорм и др.) – группа флаваноидов, по хим. структуре близкая к силибинину	Стабилизирует клеточные мембраны и лизосомы гепатоцитов	Компенсированный цирроз печени, хронический гепатит, в\п холестаза	Тяжесть в области желудка, изжога, позывы на рвоту
Билигнин (содержит лигнин)	Связывает желчные кислоты в кишечнике, уменьшает их обратное всасывание и способствует их выведению с калом	Холестатические гепатиты, цирроз, внутрипеченочный холестаза	Нарушается всасывание жирорастворимых витаминов А и Д
Лив-52 (соки и отвары тысячелистника, цикория, сенны восточной, черного паслена и др.)	Стабилизация мембран печеночных клеток	Нарушения печеночно-клеточных функций, обусловленных некрозом гепатоцитов	Диспепсические явления. Эпидермальный некроз у больных с острым алкогольным гепатитом
Розанол (розовое масло)	Спазмолитическое и антибактериальное действие	ЖКБ, МКБ, дисфункциональные нарушения желчного пузыря	Противопоказан при острых воспалительных заболеваниях моче- и желчевыводящих путей
Гептрал (адеметионин)	Холеретическое, холекинетическое и антидепрессивное, детоксикационное регенерирующее, антиоксидантное действия	Хронический бескаменный холецистит, холангит, внутрипеченочный холестаза, токсические поражения	Противопоказан детям до 18 лет
Гепабене (экстракт дымянки расторопши)	Нормализует количество секретируемой желчи на диктулярном этапе, расслабляет гладкую мускулатуру желчных протоков и сфинктера Одди	Дисфункциональные расстройства сфинктера Одди, состояния после холецистэктомии, холециститы	Противопоказания. Острые воспалительные заболевания печени и желчных путей
Хофитол	Гиполипидемическое, холекинетическое. Антиоксидантное – диктулярный этап. Усиление клубочковой фильтрации	Нарушения всасывания и синтеза липидов. Гипомоторная ДЖП	Противопоказания: ЖКБ – болевая форма на фоне аномалий и пороков развития БТ
Примечание: БТ – билиарный тракт; ГБТ – гепатобилиарный тракт; ЖП – желчный пузырь; ЖКБ – желчнокаменная болезнь; ПОЛ – перекисное окисление липидов			

Таким образом, преимущественной точкой приложения растительных гепатопротекторов является дуктулярный и пузырный этапы формирования желчи. Очевидно, именно этим обусловлено нарастание активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ) у детей с ЖКБ в сочетании с портальной гипертензией, пороками развития ОЖП на фоне применения Гепабене, Хофитола и др. гепатопротекторов растительного происхождения. Назначение УДХК в сочетании с эссенциальными фосфолипидами позволяет избежать этих побочных эффектов.

Лекарственные средства, влияющие на холестериногенез

Усилению секреции холестерина желчью в детском возрасте способствуют ожирение, искусственное вскармливание, высококалорийная диета. У больных с ожирением запасы желчных солей достаточны, но желчь перенасыщена холестерином из-за усиленного поступления в нее холестерина. Изменения процессов полостного и мембранного пищеварения приводят к насыщению желчи холестерином даже при нормальной его выработке в печени. Этим, очевидно, можно объяснить крайне редкое повышение уровня холестерина в крови у детей с холелитиазом. Образованию холестериновых желчных камней способствует и нарушение транспорта холестерина. Поскольку холестерин нерастворим в воде, его прохождение по желчным путям осуществляется в результате образования сложного органического соединения из холестерина, желчных кислот и фосфолипидов. В случаях избытка холестерина и/или недостатка желчных кислот холестерин вступает в соединение с фосфолипидами — создаются условия для формирования желчных камней. В этих случаях эффективны препараты гиполипидемического действия, способствующие уменьшению всасывания холестерина в кишечнике — холестирамин, урсодоэксихолевая кислота. Особенностью механизма их действия является угнетение абсорбции холестерина в кишечнике, подавление его синтеза в печени и понижение секреции в желчи.

Кроме того, транспорт холестерина и фосфолипидов по желчным путям осуществляется с помощью липопротеинов. Основными из них являются: хиломикроны, транспортирующие в основном экзогенные триглицериды; липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), переносящие в основном эндогенные триглицериды; липопротеины низкой плотности (ЛПНП), транспортирующие холестерин и эфиры холестерина; липопротеины высокой плотности (ЛПВП), переносящие холестерин и фосфолипиды. Липопротеины очень низкой плотности передают эндогенные триглицериды и холестерин в периферические ткани, посредством превращения их в липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Липопротеины высокой плотности, напротив, мобилизуют холестерин из тканей.

Влиять на синтез липопротеинов и обмен холестерина могут вещества, оказывающие гиполипидемическое действие:

1. связывающие желчные кислоты (секвестранты желчных кислот — холестирамин и др.);

2. никотиновая кислота и ее производные;
3. статины (ловастин, симвастатин и др.);
4. фибраты, производные фиброевой кислоты (клофибрат, безафибрат и др.);
5. другие гиполипидемические лекарственные средства (ЛС);
6. препараты растительного происхождения (Мукофальк®).

Основное действие препаратов никотиновой кислоты заключается в угнетении секреции ЛПОНП и снижении образования ЛПНП с одновременным повышением ЛПВП (ксантинола никотинат, никотиновая кислота). Препараты эффективны при гиперхолестерин- и гипертриглицеридемии и могут быть показаны при холестерозе желчного пузыря. Однако их применение в педиатрической практике ограничено.

Фибраты (производные фиброевой кислоты) уменьшают транспорт холестерина и триглицеридов липопротеинами, усиливают распад холестерина. Однако они могут приводить к формированию желчных камней.

Группа статинов ингибирует выработку ГМГ–КоА редуктазы, катализирующей начальные и промежуточные стадии синтеза холестерина, тем самым обеспечивается их гиполипидемическое действие. Однако применение статинов ограничено у детей до 18 лет.

Увеличение литогенности желчи может быть обусловлено изменением деятельности печеночной клетки и ее органелл. В настоящее время допускается гепатогенное происхождение холелитиаза как врожденного, так приобретенного характера. Очевидно, именно этими причинами обусловлено возникновение холестериновых желчных камней у детей, матери которых во время беременности принимали глюкокортикоиды, и у детей, часто употребляющих в раннем возрасте метронидазол, эритромицин, ванкомицин и др. лекарственные средства. Последние значительно снижают конверсию холестерина в последующие продукты его обмена. Содержание холестерина остается высоким, а при истощении компенсаторных возможностей организма развивается гиперхолестеринемия или «холестериноз». В этих случаях в терапию необходимо включать препараты α -липовоевой кислоты (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика α -липовоевой кислоты

Препарат	Механизм действия	Области применения
α -липовоевая кислота	Антиоксидантное, желчегонное, гепатопротективное, липотропное, гиполипид- и гипохолестеринемическое, дезинтоксикационное действия, регулирует липидный и углеводный обмены, в том числе метаболизм холестерина, обладает слабым ганглиоблокирующим и гипотензивным действиями	Атеросклероз, сахарный диабет, ожирение, гиперхолестеринемия, гепатит, ЖКБ, интоксикации, отравления солями тяжелых металлов и др.

Однако применение гиполипидемических средств этой группы ограничено в детской практике. Последнее обусловлено побочными эффектами этих лекарственных средств, среди которых наиболее значимыми являются нарушения метаболизма глюкозы, сопровождающиеся гипогликемией; аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, а также диспепсия, судороги и диплопия (табл. 4).

Таблица 4. Побочные эффекты и противопоказания к применению α -липовоевой кислоты

Препарат	Побочные эффекты	Противопоказания	Взаимодействия
α -липовоевая кислота	Гипогликемия Анафилаксия Крапивница Повышение внутричерепного давления Судороги и диплопия	Гиперчувствительность. Беременность, кормление грудью, гиперацидность, язвенная болезнь	Не совместимы с растворами глюкозы, фруктозы, Рингера. Усиливает эффект гиполипидемических препаратов, ослабляет эффект циспластина

В детской практике наиболее целесообразным является применение гиполипидемических средств растительного происхождения, обладающих одновременно липотропным, антисептическим и гепатопротективным действиями. Назначаются ЛС из листьев артишока, например – хофитол.

Кроме того, в последние годы придается большое значение гиполипидемическому действию ЛС из семян подорожника овального – Мукофальк–*Plantago ovata*, psyllium.

Гидрофильные волокна, связывая в кишечнике соли желчных кислот, способствуют снижению уровня холестерина в крови. Обращает на себя многообразие механизмов действия Мукофалька на холестериновый обмен (рис. 15).

В связи с этим по своим гиполипидемическим свойствам Мукофальк® сопоставим со статинами и фибратами (табл. 5).

Таблица 5. Эффективность различных антигиперлипидемических препаратов*

Лекарственные средства	ЛПНП, %	Триглицериды, %	ЛПВП, %
Статины	18–55	7–30	5–15
Никотинаты	5–25	20–50	15–35
Фибраты	5–20	20–50	10–20
Секвестранты желчных кислот	17–30	0–5	3–5
Рыбий жир	0–5	0–5	0–5
Фитостеролы	10–15	0–5	0–5
Псиллиум (<i>Plantago ovata</i>) (Мукофальк)	10–15	0–5	0–5

* Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia – current therapies and future agents. Expert Opin Pharmacother. 2003 Nov;4(11):1901-38

По влиянию на уровень ЛПНП Мукофальк® не уступает фитостеролам, рыбьему жиру и фибратам, метаболизму триглицеридов и ЛПВП. Кроме последних, сопоста-



- **Адсорбция холестерина и желчных кислот и усиленное выведение их с калом**
- **Для поддержания пула ЖК, выводимых с калом, происходит усиленный синтез их из холестерина, уменьшая его количество в желчи**
- **Изменения качественного состава ЖК: свободные ЖК связываются больше, чем конъюгаты, что приводит к снижению индекса литогенности**
- **Изменения метаболической активности и популяционной численности родов микроорганизмов, принимающих участие в 7-альфа-дегидроксировании ЖК**

Рис. 15. Механизмы антигиперлипидемического действия Мукофалька (*Plantago ovata*)

вим с секвестрантами желчных кислот. Прием Мукофалька из расчета 10 г в день позволяет снизить уровень общего холестерина на 14,8%, а ЛПНП на 20,2% (рис. 16).

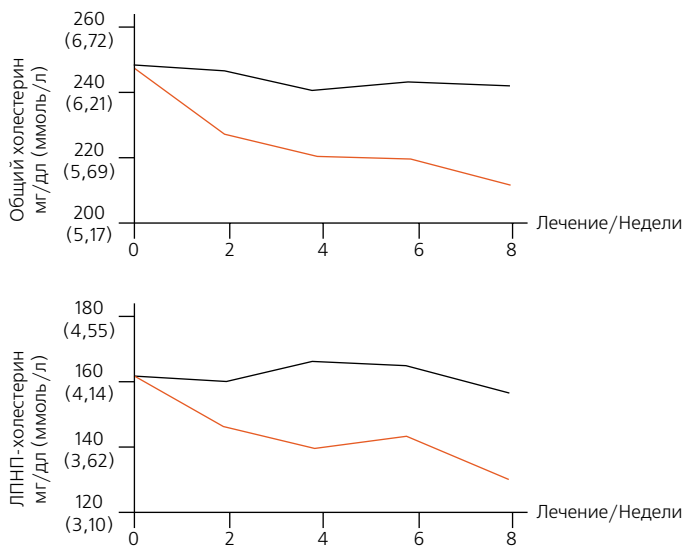


Рис. 16. Клиническая эффективность Мукофалька (*Plantago ovata*) при гиперхолестеринемии*

Примечание: Мукофальк® –

10 г в день, 8 недель – снижение уровня общего холестерина на 14,8%; снижение уровня ЛПНП на 20,2%

*Anderson JW et al. Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophilic muciloid for hypercholesterolemic men. Arch Intern Med. 1988 Feb;148(2):292-6

Такие свойства Мукофалька позволяют считать его препаратом выбора не только при холестириновой ЖКБ, но и при холестерозе желчного пузыря.

Лечение сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта. Заболевания билиарного тракта у большинства детей протекают на фоне хронических эзофагитов, гастритов, гастродуоденитов, синдрома раздраженной тонкой и толстой кишки. Нередко сопровождаются глистными инвазиями, в частности лямблиозом. Все это усугубляет течение основного заболевания и ухудшает прогноз. В связи с этим коррекция изменений, обусловленных сопутствующими заболеваниями пищеварительного тракта является патогенетически обоснованной при выполнении терапевтических мероприятий при обменно-воспалительных заболеваниях билиарного тракта у детей. Сочетанный характер гастроэнтерологических заболеваний создает немалые трудности при выборе лекарственных средств. По-прежнему невелик арсенал ЛС для лечения болезней пищевода. Наиболее часто применяемыми при рефлюкс-эзофагитах являются препараты, регулирующие пропульсивную деятельность не только пищевода, но также желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) – препаратом выбора является препульсид (цизаприд). В настоящее время при лечении рефлюкс-эзофагитов и гастритов используется урсodeоксихолевая кислота. Цитопротективный эффект УДХК описан во многих исследованиях. При эрозивных поражениях желудка и ДПК используются антациды, холинолитики и др.

По показаниям применяются антацидные препараты – алюминий-, магний- и висмутсодержащие. Следует помнить, что ионы алюминия тормозят, а ионы магния стимулируют кишечную моторику. Эти эффекты должны учитываться при коррекции диспепсических расстройств. Не менее важным являются изученные побочные эффекты антацидов. Так, алюминий и магний, содержащие антациды (Алмагель), могут приводить к образованию камней в почках. При аккумуляции алюминия в мембранах клубочков не исключается развитие почечной недостаточности. В связи с этим следует ограничить применение алюминийсодержащих антацидов у детей с заболеваниями билиарного тракта, протекающими на фоне дисметаболических нефропатий.

Несмотря на то, что антисекреторным средствам принадлежит приоритет при лечении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, многие из них обладают побочными эффектами, не позволяющими их рекомендовать в широкую педиатрическую практику. Механизмы действия H₂-рецепторов гистамина и блокаторов протонной помпы пока еще изучены недостаточно, поэтому препараты этих групп должны применяться по особым показаниям и под контролем врача при эндоскопически уточненном диагнозе.

Учитывая, что воспалительный процесс в стенке желчного пузыря является асептическим – антибактериальная терапия при неосложненных формах ЗБТ у детей не показана. Следует помнить также, что антибиотики могут быть про-

торами формирования точек кальцинации при БС, ЖКБ и холестерозе желчного пузыря. При лямблиозе желчных путей и гельминтозах показана противопаразитарная терапия по установленным схемам.

Однако даже тщательный отбор детей для литолитической терапии и правильно подобранный комплекс лекарственных средств позволяет добиться успеха только лишь у каждого четвертого ребенка и не гарантирует от рецидивов камнеобразования, приступов желчной колики и осложнений ЖКБ. Большинство рецидивов камнеобразования, как правило, развиваются на первом году после литолиза и в последующие 5 лет после прекращения приема урсодеооксиголевой кислоты. К осложнениям ЖКБ можно отнести: закупорку пузырного протока мелкими конкрементами, обтурационную желтуху, холангит, панкреатит, обызвествление конкрементов.

Профилактика рецидивов билиарного сладжа, камнеобразования и холестероза желчного пузыря включает в себя:

1. Прием урсодеооксиголевой кислоты по прерывистой схеме еще 2 года после окончания литолиза.

2. Дробное питание – не менее 4 раз в день.

3. Прием достаточного количества жидкости.

4. Снижение массы тела.

5. Контроль УЗИ каждые 3 месяца на протяжении 2 лет после успешного литолиза.

При лечении рецидивов возвращаются к исходной схеме.

Прогноз и медикосоциальная значимость заболеваний билиарного тракта у детей

Прогноз при ЗБТ у детей в целом можно считать благоприятным. Дисфункциональные расстройства, как правило, купируются. Холестероз и холестериновые конкременты ЖП у младенцев, детей раннего возраста и подростков быстро растворяются и практически не дают рецидивов камнеобразования.

Прогноз осложняется необходимостью оперативного вмешательства при наличии у детей пороков развития или билирубиновых камней в желчных путях. Однако проведение планового оперативного вмешательства является также успешным. После операции дети ведут обычный образ жизни, возвращаются к занятиям спортом. Им показан активный образ жизни. Все это улучшает прогноз.

В подростковом возрасте, при отрицательном опыте консервативной терапии следует отложить хирургическое вмешательство до 16 лет, за исключением случаев «острого» живота. В этот возрастной период на фоне нейроэндокринной перестройки само хирургическое вмешательство является триггером для манифестации наследственных заболеваний. Все это в значительной степени ухудшает прогноз.

Общность патогенеза, отсутствие, в отличие от взрослых, специфической клинической картины заболевания, позволяющей выявлять и дифференцировать их между собой на ранней стадии, приводят к инвалидизации больных уже в детстве и ставят ЗБТ у детей в ранг социально значимых болезней.

Наиболее эффективным путем совершенствования профилактики и лечения ЗБТ является включение в диспансерные осмотры детей ультразвукового исследования брюшной полости и соблюдение схем диспансерного наблюдения на различных этапах ведения больных (рис. 17).

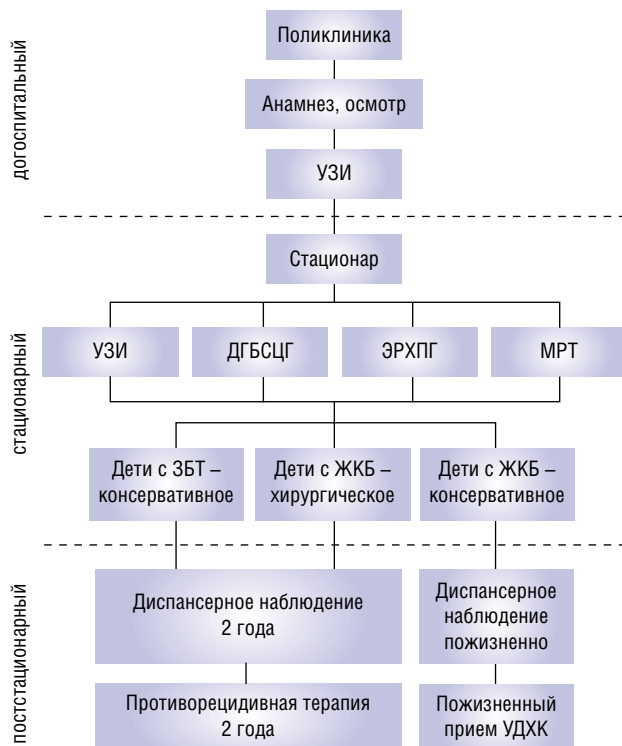


Рис. 17. Алгоритм поэтапной тактики ведения детей с ЖКБ

Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование; ЖКБ – желчнокаменная болезнь; ДГБСЦГ – динамическая гепатобилиарная скintiграфия; ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография; МРТ – магнитно-резонансная томография; УДХК – урсоедоксихолевая кислота; ЗБТ – заболевания билиарного тракта.

Список литературы

1. Гринберг Н., Иссельбахер К. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Внутренние болезни по Р. Харрисону. — М.: Практика, 2002. — С. 2073—2075.
2. Демидов В.Н., Сидорова Г.П. Желчный пузырь // В кн.: Клиническая ультразвуковая диагностика: Руководство для врачей / Под ред. проф. Н.М. Мухарлямова. — М.: Медицина, — 1987. — С. 254—262.
3. Жаров А.Р. Патологическая анатомия и патогенез желчнокаменной болезни у детей с абактериальной желчью: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — М., 2000. — 23 с.
4. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Билиарная патология у детей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. — 376 с.
5. Запруднов А.М. Заболевания билиарного тракта у детей: аномалии развития, дисфункциональные расстройства // Рос. вестн. перинатол. и педиатр, 2005. — № 5. — С. 36—42.
6. Иванченкова Р.А., Свиридов А.В., Грачев С.В. Холестероз желчного пузыря: современный взгляд на патогенез, клинику, диагностику и лечение. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. — 200 с.
7. Избранные лекции по гастроэнтерологии // Под ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 88 с.
8. Ильченко А.А., Морозов И.А., Хомерики С.Г., Орлова Ю.Н. Холестероз желчного пузыря. М.: ГЭОТАР-Медиа, — 2007. — 232 с.
9. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. — М.: Анахарсис, 2004. — 200 с.
10. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. — М.: Анахарсис, 2009. — 184 с.
11. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. — М.: Геотар-Мед, 2001. — 264 с.
12. Шпренглер Л.В. Нарушения антиоксидантной защиты у детей с билиарной патологией и методы коррекции: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Казань, 2001. — 32 с.