

УДК 616.366-003.7-053.2:616-003.236

Ю.В. Марушко, Ю.И. Тодыка

Опыт использования урсодезоксихолевой кислоты у детей с нарушением коллоидного состава желчи

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. В данной статье проведен анализ мировой литературы с изучением тенденций терапевтических подходов к ведению пациентов детского возраста с билиарным сладжем. Изучена эффективность применения препарата урсодезоксихолевой кислоты на фоне цефтриаксон-ассоциированного сладжа.

Ключевые слова: дети, желчнокаменная болезнь, урсодезоксихолевая кислота, билиарный сладж, цефтриаксон.

Введение

Актуальность проблемы заболеваний жёлчного пузыря у детей, связанных с нарушением коллоидного состава желчи, в том числе и холелитиаза, возрастает в последнее время и сегодня не является приоритетом «медицины взрослых».

Проведенный нами анализ данных мировой литературы показал, что в настоящий момент происходит накопление клинического опыта диагностики и лечения желчнокаменной болезни (ЖКБ) у детей, изучается патогенез и провоцирующие факторы возникновения нарушений физико-химических свойств желчи у детей, приводящих к литогенезу. И поскольку ЖКБ и билиарный сладж у детей всё ещё считается казуистической редкостью, нет достаточного количества масштабных эпидемиологических исследований по данным состояниям, а существующие исследования ограничены количеством пациентов.

По данным исследований, ЖКБ в структуре детской гастроэнтерологической патологии составляет 0,5–1% среди всех госпитализированных больных. Есть данные о встречаемости ЖКБ в Украине среди детей — 0,2 на 1000 детского населения [1]. С.Н. Мехтиев и соавт. (2007) при изучении распространённости билиарного сладжа у взрослых выявили данный феномен у 192 (48%) из 400 обследованных пациентов с различной гастроэнтерологической патологией [5].

Группа ученых под руководством Isabel Wesdorp в 2000 году провела масштабное ретроспективное исследование. Они изучили 4200 абдоминальных сонограмм пациентов в возрасте от 0 до 18 лет с билиарным сладжем и холелитиазом, находившихся на лечении в The Emma Children's Hospital (Amsterdam) в период с 1988 по 1998 гг. Средний возраст пациентов составлял 10,5 лет. Гендерных различий встречаемости нарушения коллоидного состава желчи и холелитиаза у детей в возрасте до 11–12 лет не выявлено, а с наступлением полового созревания заболеваемость преобладала у девочек — 4:1, что соответствует таковым тенденциям у взрослого населения [10]. В то же время Л.А. Харитоновна (2006) сообщает об имеющихся половых особенностях встречаемости холелитиаза в детском возрасте: они отсутствуют в возрасте до 3-х лет, от 4 до 7 лет мальчики болеют в 2 раза чаще, чем девочки, в 10–12 лет соотношение заболевших мальчиков к девочкам составляет 1:2, а в подростковом возрасте — 1:3 [7].

Вопрос места билиарного сладжа — нарушения коллоидного состава желчи, выявляемого ультрасонографически, — в структуре ЖКБ также остаётся дискуссионным. Большинство авторов рассматривают билиарный сладж как предстadium формирования ЖКБ [1,18]. Тогда как некоторые авторы полагают, что билиарный сладж у детей, то есть нарушение физико-химического состояния

желчи, не может рассматриваться как гарантийный прогностический фактор ЖКБ, поскольку в ряде случаев может купироваться самостоятельно без лечебного вмешательства [16]. Тем не менее, уже в 1974 г. D.M. Small предложил классификацию ЖКБ, в которой I стадия болезни предполагала наличие генетических, биохимических и метаболических дефектов, приводящих к перенасыщению холестерином желчи. Подобная предклиническая, досимптомная или латентная стадия развития болезни, в основе которой лежат нарушения физико-химических свойств желчи, приводящие к её литогенности, указывалась и в классификациях ЖКБ Х.Х. Мансурова (1982), Ю.М. Дедереры и соавт. (1983), классификации клинических форм ЖКБ по С.А. Дадвани и соавт. (2000); в рабочей классификации ЖКБ И.И. Дегтяревой и И.Н. Скрыпник (2000) выделялась форма «хронический холецистит с наличием литогенных свойств желчи» (физико-химическая стадия холестеринового или смешанного калькулёза) [8].

Следует отметить, что в России используется в основном классификация ЖКБ, разработанная в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии (г. Москва), которая была рекомендована III съездом Научного общества гастроэнтерологов России (2003) для применения в клинике, согласно которой: I стадия ЖКБ является начальной, или предкаменной:

А. Густая неоднородная желчь.

Б. Формирование билиарного сладжа:

— с наличием микролитов;

— с наличием замазкообразной желчи;

— сочетание замазкообразной желчи с микролитами [1,4].

На данный момент в Украине переработаны протоколы диагностики и лечения ЖКБ у детей, подготовлен проект приказа Министерства здравоохранения Украины, в котором за основу классификации ЖКБ у детей взята классификация Х.Х. Мансурова (2002). Согласно этой классификации выделяется I стадия болезни как начальная (предкаменная) — с наличием густой неоднородной желчи, или микролитов [6]. При этом билиарный сладж рассматривается именно как первая, предкаменная стадия ЖКБ, что даёт основания врачу-педиатру рассматривать даже бессимптомный билиарный сладж как состояние, требующее лечебного вмешательства.

В качестве этиологических причин ЖКБ и билиарного сладжа у детей рассматривают следующие факторы: наследственная предрасположенность, прогрессирующие заболевания печени, ожирение, длительное тотальное парентеральное питание, быстрая потеря массы тела, беременность. Сообщается о связи между нарушением физико-химического состава желчи и приёмом цефтриаксона, окреотида, а также о возникновении литогенных

нарушений состава желчи у реципиентов донорских органов [16].

Особое внимание практического врача привлекает влияние цефтриаксона на формирование билиарного сладжа у детей, поскольку данный препарат достаточно широко используется педиатрами Украины в лечении респираторных и других инфекционных заболеваний у детей. Ещё в 1992 Y.S. Kim et al. определяли формирование цефтриаксон-зависимого билиарного сладжа как модель нарушения физико-химического состава желчи, формирующегося вследствие диссонанса процессов экскреции гепатоцитами билиарных липидов и анионов, а также физико-коллоидным состоянием кальция и кальций-чувствительных анионов. Таким образом, авторы указывали на сочетанную патофизиологию формирования цефтриаксон-зависимого сладжа, состоящую из факторов продукции биохимически патологической желчи печенью и непосредственно «пузырного» фактора, заключающего в себе условия для возникновения преципитации кальциевых солей цефтриаксона, которые возникают в желчном пузыре [15].

При изучении возникновения билиарного сладжа у детей, получавших цефтриаксон, в исследование, проведенное A. Palanduz et al. (2000), было включено 114 детей с тяжёлым течением инфекции. У 20 (17%) из них при ультразвукографии, проводившейся до назначения цефтриаксона и на 1-е, 5-е, 7-е, 10-е, 14-е сутки (после отмены препарата), были выявлены признаки билиарного сладжа, причём у всех этих детей не было выявлено каких-либо «пузырных» симптомов [17].

M. Alehossein et al. (2008) опубликовали результаты исследования 14 детей, у которых были обнаружены камни в жёлчном пузыре, при этом все дети получали накануне цефтриаксон в дозе от 50 до 100 мг/кг/сут внутривенно, других возможных факторов риска формирования холелитиаза не обнаружено. Средний возраст детей составил 4,5 года, наблюдалось 11 мальчиков и 3 девочки. У всех детей холелитиаз носил бессимптомный характер и был выявлен во время ультразвукового обследования органов брюшной полости. Практически у всех детей после отмены цефтриаксона происходило полное разрешение литиаза [9].

Терапевтические подходы к холелитиазу подобны таковым у взрослых, целью терапии является нормализация коллоидного состава желчи, функционального состояния гепатобилиарной системы в целом, устранение холелитиаза. Основными лечебными подходами являются консервативное медикаментозное лечение и хирургический метод лапароскопической холецистэктомии, что зафиксировано в проекте приказа МЗ Украины 2012 года [6]. В основе медикаментозной терапии на начальной стадии ЖКБ с наличием густой неоднородной желчи предлагаются, наряду с диетотерапией, холеретики, холекинетики, литолитики курсом длительностью 1,5–2 месяца. На начальной стадии ЖКБ с микролитиазом рекомендуются холеретики, литолитики курсом 6–12 месяцев. К литолитикам относят препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Ранее УДХК использовалась только для диссоциации холестериновых камней в жёлчном пузыре, однако были замечены другие её позитивные эффекты на реологические свойства желчи; гепатопротекторные (посредством влияния на мембрану гепатоцита); иммуномодуляторный; бикарбонатопосредованное увеличение объёма желчи [11,14].

По данным литературы, УДХК успешно используется не только для лечения ЖКБ, но и других заболеваний гепатобилиарной системы у детей, в том числе и внутри-

печёночного холестаза различного генеза (при муковисцидозе, гепатите); в послеоперационном периоде после хирургического лечения билиарной атрезии; в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при наличии желчного рефлюкс-гастрита и/или эзофагита; при холестерозе желчного пузыря [2,3,10,12]. Препараты УДХК отличаются высокой эффективностью, хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности.

В данной статье мы приводим наш собственный опыт использования УДХК у детей, у которых вследствие приёма цефтриаксона наблюдалось формирование билиарного сладжа. Основанием для такой работы послужил анализ исследований вышеуказанных авторов.

Целью исследования было изучить эффективность применения препарата УДХК у детей, у которых вследствие приёма цефтриаксона наблюдалось формирование билиарного сладжа.

Материал и методы исследования

Под наблюдением было 26 пациентов, находившихся на стационарном лечении в ДКБ №5 г. Киева с различными инфекционными заболеваниями (инфекция дыхательных путей, мочевыделительной системы), которые получали цефтриаксон в суточной дозе 60–100 мг/кг в течение 7–10 дней. Среди них было 15 мальчиков и 11 девочек в возрасте от 3-х до 15 лет с выявленным билиарным сладжем в конце терапии цефтриаксоном. Средний возраст детей составил 7,8 года. При выявлении билиарного сладжа дети были разделены на две группы в зависимости от проводимых лечебных мероприятий. Всем детям было назначено лечебное питание. Основную группу составили 16 детей, получавших УДХК (Урсофальк); пациенты группы сравнения (10 детей) препарата УДХК не получали.

Нарушение физико-химического состава желчи (билиарный сладж) диагностировалось с помощью ультразвукографии органов брюшной полости. Согласно проекту протокола МЗ Украины (2012), билиарный сладж определяется как эхогенная легко смещаемая взвесь в жёлчном пузыре; неоднородная желчь с эхогенными сгустками; пристеночное её расположение; микролиты — гиперэхогенные мелкие структуры (от 3 до 5 мм), не дающие акустической тени. Кроме того, нами оценивалась форма и объём желчного пузыря, состояние его стенки, состояние внутрипечёночной билиарной системы, холедоха. Исследование проводилось строго натощак после ночного голодания. Ультразвукография органов брюшной полости проводилась при поступлении, на 7–10-й день терапии цефтриаксоном, а также через 1–1,5 месяца после её окончания.

Всем детям также проводилось общеклиническое и биохимическое лабораторное исследование крови, позволяющее оценить состояние гепатобилиарной системы, определялся холестерин сыворотки крови.

УДХК в виде суспензии (Урсофальк суспензия) назначалась детям основной группы по окончании терапии цефтриаксоном в суточной дозе 10 мг/кг массы тела, разделённой на два приёма, в течение 1 месяца.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Microsoft Excel'03, Statistica 7,0. Проводился вариационный, корреляционный анализ, оценивалась достоверность статистических показателей (p).

Результаты исследования и их обсуждение

Жалобы на боли в животе предъявляли 12 (46,2%) из 26 обследованных детей, которые у 5 (19,2%) сопровождались рвотой и проявлениями ацетонемического синдрома. Ранее страдали патологией органов желудочно-кишечного

**УРСОФАЛЬК® суспензия –
лекарственная форма
урсодезоксихолевой кислоты,
созданная для детей**



- Большие капсулы
трудно проглотить
- Трудно подобрать
оптимальную дозу



- Приятная на вкус
- Нет проблем при приеме
- Четкий подбор дозы
по массе тела



Alpen Pharma Group

www.dralfarma.de

DR. FALK. PHARMA GmbH



Leinewebers 5
Postfach 6529
79041 Freiburg
Germany

Представительство "АльпенФарма АГ"

04075 Киев, Пушча-Ворскла, ул. Лесная, 30-А,
тел. (044) 401 81 03, 401 81 04, 401 84 31
факс (044) 401 81 01
www.alpenpharma.ua
www.alpenpharma.com

Таблица

Динамика ультрасонографических показателей гепатобилиарной системы у детей с билиарным сладжем

Показатель	По окончании терапии цефтриаксоном		Через 1 месяц	
	1 группа (n=16)	2 группа (n=10)	1 группа (n=16)	2 группа (n=10)
Эхогенная взвесь	13 (81,3%)	8 (80,0%)	0*	3 (30,0%)
Замаскообразная желчь	3 (18,8%)	2 (20,0%)	0*	1 (10,0%)
Аномалия формы желчного пузыря	4 (25,0%)	3 (30,0%)	3 (18,8%)	3 (30,0%)
Уплотнение стенки желчного пузыря	8 (50,0%)	4 (40,0%)	0*	3 (30,0%)
Признаки внутрипеченочного холестаза	7 (43,8%)	3 (30,0%)	0*	1 (10,0%)

Примечание: * – критерий достоверности $p \leq 0,05$ относительно динамики эхографических показателей

тракта 11 (42,3%) детей: дискинезия желчного пузыря была установлена у 7 (26,9%) детей, хронический гастродуоденит – у 2 (5,2%), панкреатопатии – у 3 (6,3%). Однако билиарный сладж был выявлен у всех детей впервые.

В общем анализе крови у 20 (76,9%) пациентов были выявлены изменения в виде лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево, ускорения скорости оседания эритроцитов, что соответствовало течению основного инфекционно-воспалительного заболевания.

По данным динамического биохимического лабораторного исследования, проведенного при поступлении в стационар и по окончании терапии цефтриаксоном, у 4 (15,4%) пациентов было выявлено достоверное повышение аланинаминотрансферазы, у 2 из них оно сопровождалось незначительным повышением значения общего билирубина (до 24 мкмоль/л) за счёт непрямой его фракции. Ещё у 2 детей определялось повышение значения общего билирубина (до 25 мкмоль/л) без сочетания с изменением других показателей. Таким образом, в динамике было выявлено, что у 6 (23,1%) детей имелись изменения печёночных проб, что может объясняться негативным влиянием цефтриаксона на гепатобилиарную систему.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, проведенном при поступлении в стационар, признаков билиарного сладжа не наблюдалось. По окончании терапии цефтриаксоном были выявлены эхографические признаки нарушения коллоидного состава желчи в виде: эхогенной легко смещаемой взвеси – у 21 (80,8%) пациента, густой замаскообразной желчи – у 5 (19,2%) пациентов. Микролитиаза и холелитиаза не выявлено. Кроме того, у 7 (26,9%) пациентов определялась аномалия формы желчного пузыря в виде его деформации (перегиба) и/или перетяжек. У 12 (46,2%) больных отмечалось уплотнение и незначительное утолщение стенки желчного пузыря от 2 до 3 мм. Признаки умеренной гепатомегалии были выявлены у 6 (23,1%) пациентов, перибиллиарная инфильтрация – у 7 (26,9%), уплотнение стенки общего желчного протока – у 2 (5,2%) детей. Эти дополнительные признаки (гепатомегалия, перибиллиарная инфильтрация, уплотнение стенки общего желчного протока) расценивались как признаки цефтриаксон-ассоциированного внутрипечёночного холестаза (М. Alehossein, 2008, [9]), поскольку других возможных причин данных ультразвуковых феноменов у обследуемых детей не установлено.

При анализе влияния дозы и метода вводимого цефтриаксона на формирование сладжа было установлено, что все дети, включенные в исследование, получали цефтриаксон парентерально в дозе 80–100 мг/кг/сут, что может свидетельствовать о возможной «дозозависимости» цефтриаксон-ассоциированного билиарного сладжа.

Через месяц все дети подверглись контрольному клиническому и ультразвуковому исследованию гепатобилиарной системы. У всех детей наблюдалась положительная клиническая картина – купировался болевой синдром, только у 2 детей контрольной группы сохранялась болезненность при пальпации в точке жёлчного пузыря. Следует отметить, что отклонения биохимических показателей (аланинаминотрансферазы, общего билирубина) были в пределах нормальных при контрольном исследовании у детей обеих групп.

При ультразвуковом обследовании установлено, что в основной группе детей билиарный сладж был полностью устранён, не определялись признаки внутрипечёночного холестаза, хотя и сохранялась выявленная аномалия формы жёлчного пузыря (табл.).

Как видно из таблицы, у пациентов основной группы, получавшей УДХК (Урсофальк суспензия) в течение месяца произошёл полный регресс ультразвуковых симптомов, связанных как с внутрипечёночным, так и с внепечёночным холестазом. Нормализовалось физико-химическое состояние желчи и улучшилось состояние стенки желчного пузыря. У 1 ребёнка при контрольном ультразвуковом исследовании не определялось аномалии формы желчного пузыря, что, возможно, связано с гипердиагностикой данного феномена при первичном исследовании в связи с наличием в просвете желчного пузыря эхопозитивной взвеси и нарушением его моторики. У части детей группы сравнения персистировали выявленные изменения при контрольном обследовании – признаки билиарного сладжа сохранялись в 40,0% случаев, что является несомненным фактом необходимости медикаментозного вмешательства у данного контингента пациентов.

Выводы

1. Нарушение физико-коллоидного состояния желчи – синдром билиарного сладжа – у детей является актуальной проблемой, поскольку расценивается как начальная стадия формирования желчнокаменной болезни.
2. Установлено, что одним из провоцирующих факторов формирования билиарного сладжа у детей может быть назначение цефтриаксона курсом 7–10 дней в высоких дозах.
3. Выявление цефтриаксон-ассоциированного билиарного сладжа, по нашему мнению, непременно требует медикаментозного вмешательства, направленного на улучшение реологических свойств желчи. Назначение препарата урсодезоксихолевой кислоты Урсофальк суспензии показало высокую эффективность в разрешении как внутри-, так и внепечёночного холестаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. В. Желчнокаменная болезнь у детей как проявление липидного дистресс-синдрома / Ю. В. Белоусов, Е. В. Шутова // Здоров'я України. — 2012. — трав. — С. 47—49. — (Тематичний номер).
2. Досвід застосування сиропу «Урсофальк» при жовчному рефлюкс-гастриті й жовчному рефлюкс-езофагіті у дітей / Т. З. Марченко, Д. І. Квіт, Ю. С. Коржинський [та ін.] // Сучасна гастроентерол. — 2009. — № 5 (49). — С. 70—73.
3. Ермоленко Н. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты при холестерозе желчного пузыря у детей / Н. Ермоленко, Л. Харитонова, Л. Якимова // Врач. — 2011. — № 12. — С. 69—72.
4. Ильченко А. А. Классификация желчнокаменной болезни / А. А. Ильченко // Тер. арх. — 2004. — № 2. — С. 75—79.
5. Мехтиев С. Н. Билиарный сладж: нерешенные вопросы / С. Н. Мехтиев, В. Б. Гриневич, Ю. А. Кравчук [и др.] // Леч. врач. — 2007. — № 6. — С. 24—27.
6. Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей : проект наказу МОЗ України [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120417_pp.html. — Назва з екрану.
7. Харитонова Л. А. Желчнокаменная болезнь у детей / Л. А. Харитонова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 1. — С. 61—71.
8. Щербинина М. Б. Современная классификация желчнокаменной болезни / М. Б. Щербинина // Здоров'я України. — 2011. — листоп. — С. 22—23. — (Тематичний номер).
9. Ceftriaxone Induced Biliary Pseudolithiasis in Children: Report of 14 Cases / M. Alehossein, K. Sotoudeh, S. Nasoohi [et al.] // Iran J Pediatr. — 2008. — Vol. 18 (1). — P. 31—37.
10. Clinical Presentations and Predisposing Factors of Cholelithiasis and Sludge in Children / I. Wesdorp, D. Bosman, A. de Graaff [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — Vol. 31 (4). — P. 411—417.
11. Decreased number of activated macrophages in gallbladder muscle layer of cholesterol gallstone patients following ursodeoxycholic acid / Guarino M. P. L., Carotti S., Morini S. [et al.] // Gut. — 2008. — Vol. 57, Issue 12. — P. 1740.
12. Dinler G. Ursodeoxycholic acid therapy in children with cholestatic liver disease / Dinler G., Koçak N., Yüce A. [et al.] // Turk. J. Pediatr. — 1999. — Vol. 41 (1). — P. 91—98.
13. Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia / Willot S., Uhlen S., Michaud L. [et al.] // Pediatrics. — 2008. — Vol. 122 (6). — P. 1236—1241.
14. Festi D. Clinical efficacy and effectiveness of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver diseases / D. Festi, M. Montagnani, F. Azzaroli // Curr Clin Pharmacol. — 2007. — Vol. 2 (2). — P. 155—177.
15. Kim Y. S. Gall- bladder sludge: lessons from ceftriaxone / Y. S. Kim, M. F. Kestell, S. P. Lee // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1992. — Vol. 7 (6). — P. 618—621.
16. Ko C. W. Biliary Sludge / C. W. Ko, J. H. Sekijima, S. P. Lee // Annals of Internal Medicine. — 1999. — Vol. 130, № 4 (Part 1). — P. 301—311.
17. Sonographic assessment of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children / Palanduz A., Yalçın I., Tongu E. [et al.] // J. Clin. Ultrasound. — 2000. — Vol. 28 (4). — P. 166—168.
18. Swischuk L. E. Imaging of the Newborn, Infant, and Young Child. Fifth Edition / L. E. Swischuk. — 2003. — Philadelphia, USA : Lippincott Williams & Wilkins. — 1100 p.

Досвід використання урсодезоксихолевої кислоти у дітей з порушеннями колоїдного складу жовчі

Ю.В. Марушко, Ю.І. Тодика

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Резюме. У даній статті проведено аналіз світової літератури з вивченням тенденцій терапевтичних підходів до ведення пацієнтів дитячого віку з біліарним сладжем. Вивчено ефективність застосування препарату урсодезоксихолевої кислоти на тлі цефтриаксон-асоційованого сладжу.

Ключові слова: діти, жовчнокам'яна хвороба, урсодезоксихолева кислота, біліарний сладж, цефтриаксон.

Experience using ursodeoxycholic acid in children with disorders of the colloidal composition of bile

Yu.V. Marushko, Yu.I. Todyka

A.A. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Summary. In this paper, an analysis of the world literature with the study of trends in therapeutic approaches to management of pediatric patients with biliary sludge. The efficacy of the drug ursodeoxycholic acid against ceftriaxone associated sludge.

Key words: children, gall-stone disease, Ursodeoxycholic acid, biliary sludge, ceftriaxone.

Сведения об авторах:

Марушко Юрий Владимирович — д-р мед. н., проф. каф. педиатрии №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. 483-91-96

Тодика Юлия Игоревна — канд. мед. н., ассистент каф. педиатрии №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г.

Статья поступила в редакцию 22.08.2014 г.