

© М.І. Кінаш, В.Ф. Лобода, А.Б. Кабакова, Л.І. Добровольська, О.Р. Шило, 2011

УДК 616.366-003.7-053.2]-616-092-08

М.І. КІНАШ, В.Ф. ЛОБОДА, А.Б. КАБАКОВА, Л.І. ДОБРОВОЛЬСЬКА, О.Р. ШИЛО
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль; Тернопільська обласна клінічна дитяча комунальна лікарня, Тернопіль

ЖОВЧОКАМ'ЯНА ХВОРОБА У ДІТЕЙ: ОСНОВНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЛІКУВАННЯ

Показана ефективність і обґрунтована доцільність застосування Урсофальку як препарату вибору патогенетичної терапії у дітей з жовчокам'яною хворобою при рентгеннегативному холелітіазі на тлі шлунково-кишкової патології. Переносимість препарату у всіх пацієнтів була добра, побічних реакцій не спостерігали.

Ключові слова: жовчокам'яна хвороба у дітей, урсофальк, жирні кислоти, урсодеоксіхолоїєва кислота, холелітіаз

Вступ. Поширеність захворювань гепатобілярної системи серед патологій органів травлення у дітей складає приблизно 10 %, на сьогодні відмічається її невпинний ріст з кожним роком. Так, зокрема, поширеність жовчокам'яної хвороби (ЖКХ) у дітей в Україні в 2008 році складала 0,16, в 2009 – 0,2 на 1000 дитячого населення [1, 4].

Формування холелітіазу – процес тривалий та багатостадійний, причому утворенню каменів передують порушення фізико-хімічних властивостей жовчі під впливом факторів внутрішнього і зовнішнього середовища.

Жовч є складною колоїдною системою, оптично гомогенною міцелярною рідиною, яка приблизно на 80 % складається з води, на 6 % – з неорганічних і на 14 % – з органічних компонентів. При цьому 60 % органічних сполук жовчі становлять жовчні кислоти (ЖК): хенодеоксіхолоєва (35 %), холоєва (35 %), деоксіхолоєва (25 %), урсодеоксіхолоєва (4 %), літохолоєва (1 %). Жовчні кислоти поділяють на гідрофобні (ліпофільні) і гідрофільні. До першої групи належать холоєва, деоксіхолоєва і літохолоєва, а до другої – урсодеоксіхолоєва і хенодеоксіхолоєва. Гідрофобні ЖК мають важливий вплив на процеси травлення (емульгування жирів, стимуляція панкреатичної ліпази, утворення міцел з жирними кислотами та ін), стимулюють вихід в жовч холестерину і фосфоліпідів, знижують синтез альфа-інтерферону гепатоцитами, а також мають виражену детергентну дію. Гідрофільні ЖК також володіють травними ефектами, але знижують кишкову абсорбцію холестерину, його синтез в гепатоциті і надходження в жовч, зменшують детергентну дію гідрофобних ЖК, стимулюють вироблення гепатоцитами альфа-інтерферону. Оптимальне співвідношення гідрофільних та гідрофобних ЖК забезпечує нормальний перебіг процесів травлення, а також «здоровий» стан печінки і жовчовивідних шляхів [3, 5, 6].

Основними чинниками формування холелітіазу у дітей є: дисхолія печінкового генезу, холе-

стаз і запалення. Внаслідок генетичного або набутого дефекту порушується співвідношення основних компонентів жовчі, які синтезуються в печінці – печінка продукує літогенну жовч. Застій жовчі сприяє посиленню всмоктування води і водорозчинних емульгованих речовин, в результаті чого концентрація холестерину і білка в жовчі підвищується, а жовчних кислот – знижується, внаслідок чого розвивається дисхолія. Нарешті, при запаленні концентрація жовчних кислот у жовчі знижується внаслідок їх посиленого всмоктування. Крім того, спостерігається гіперпродукція слизовою оболонкою жовчного міхура муцину і кальцію, які складають основу для утворення кристалів [3,9]. Процес розвивається переважно на фоні гіпокінезії жовчного міхура і дистонії сфінктерів Одді та Люткенса (як за гіпертонічним, так і за гіпотонічним типом).

Виявити ранні прояви холелітіазу можливо за допомогою сонографії печінки та жовчного міхура шляхом оцінки однорідності вмісту в жовчному міхурі. При цьому ступінь неоднорідності вмісту відображає стадійність процесу холелітіазу [2, 5].

«Сладж» – зависть дрібних частинок, які мають вигляд низько амплітудного ехосигналу, без акустичної тіні, вони представляють собою лецитинхолестеринові структури, близькі до рідкокристалічних, а також кристали моногідрату холестерину, частинки оповиті муцином і пов'язані з ним структурно.

«Жовчний осад» характеризується точковими ехоструктурами підвищеної акустичної щільності без акустичної тіні, що представляють собою білірубінатово- кальцієві гранули і кристали моногідрату холестерину, що характерно для фізикохімічної стадії ЖКХ на тлі дискінезії за гіпокінетичним типом.

«Пластівці жовчі» – неоднорідні гіперехогенні включення без чітких контурів в порожнині жовчного міхура, що складаються з рідкокристалічних структур, твердо кристалічних струк-

тур і муцину, що характерно для фізикохімічної стадії ЖКХ на тлі хронічного холециститу з гіпокінетичною дискінезією.

Основними ознаками жовчокам'яної хвороби вважають наявність в просвіті жовчного міхура чи жовчних шляхів гіперехогенного включення (включень), що змінюються при зміні положення хворого, наявність акустичної тіні за дорзальною поверхнею каменя, збільшення розмірів жовчного міхура; порушення евакуаторної функції жовчного міхура [2, 6].

Основним завданням лікаря-педіатра чи сімейного лікаря повинно стати вчасне діагностування (на фізико-хімічній стадії) процесу холелітіазу, жовчокам'яної хвороби та корекція складу і синтезу жовчі.

Мета дослідження. Оцінити ефективність та безпечність препарату «Урсофальк» в якості патогенетичної терапії у дітей хворих на жовчокам'яну хворобу.

Матеріали і методи. Під спостереженням перебувало 19 дітей віком від 9 до 17 років, які на стаціонарно лікувалися в Тернопільській обласній клінічній дитячій комунальній лікарні. Верифікація діагнозу ЖКХ проводилась на основі клінічних симптомів, анамнезу хвороби та життя (особливу увагу приділяли спадковому анамнезу), даних лабораторних та інструментальних методів обстеження, зокрема ультразвукового дослідження печінки та жовчного міхура, оглядової рентгенографії черевної порожнини. В якості патогенетичної терапії застосовували Урсофальк фірми Dr. Falk Pharma GmbH; Німеччина, який випускається в капсулах по 250 мг урсодеоксіхолової кислоти (УДХК), а також в формі суспензії, яка містить 250 мг УДХК в 5 мл.

Завдяки властивостям УДХК знижувати літогенність жовчі, утворюючи рідкі кристали з молекулою холестерину, відбувається розчинення холестеринових каменів, а пригнічення його синтезу і секреції в печінці та всмоктування в кишки попереджує процеси холелітіазу.

З урахуванням добового ритму синтезу холестерину найефективнішим є одноразовий прийом препарату в добовому дозуванні на ніч [6]. Препарати УДХК призначалися з розрахунку 10-15 мг/кг маси тіла/добу. Тривалість процесу розчинення холестеринових жовчних каменів за допомогою Урсофальку складає в педіатричній практиці від 3 до 24 місяців залежно від їх розмірів (за нашими спостереженнями). Якщо через 12 місяців не буде відзначено зменшення розмірів жовчних каменів, ставиться питання про хірургічне втручання. У перші 3 місяці ефективність терапії контролюється щомісячно з визначенням гамма-глутамілтранспептидази, аспартамінотрансферази, аланінамінотрансферази,

лужної фосфатази, сонографії жовчовивідних шляхів з періодичністю 1 раз в 3 місяці. Надалі ультразвукове дослідження жовчовивідних шляхів слід проводити з періодичністю 1 раз на 6 місяців. Дітям до 3 років призначають рег ос Урсофальк® в вигляді суспензії, від 4 років і старше (якщо діти можуть ковтнути капсулу) – у вигляді капсул, покритих спеціальною оболонкою. Поділ капсул і застосування порошку УДХК в дитячому віці недоцільно: високі абразивні властивості УДХК призводять до руйнування зубної емалі, травматизації слизових оболонок стравоходу і шлунку, аж до утворення ерозій і виразок [8].

При застосуванні Урсофальку з метою літотичної дії та отримання позитивного результату дотримувалися таких вимог:

- суворе дотримання пацієнтом дієти № 5, збагаченої харчовими волокнами;
- впевненість в холестериновому генезі каменів (камені рентгеннегативні при проведенні оглядової рентгенографії);
- початок терапії до настання кальцифікації конкрементів;
- малий розмір (до 15 мм) одного конкременту (у випадку великої кількості дрібних конкрементів вони не повинні займати більше половини об'єму жовчного міхура);
- збереження скорочувальної здатності жовчного міхура і прохідності проток;
- безперервність лікування протягом всього курсу.

Ефективність терапевтичної дії Урсофальку оцінювали за зменшенням клінічних проявів та розмірів конкрементів на основі сонографії. Безпечність і переносимість препарату оцінювали за наявністю або відсутністю побічних реакцій (діареї, алергічних реакцій, індивідуальної непереносимості).

Результати досліджень та їх обговорення. У всіх дітей хворих на ЖКХ виявлені холестеринові конкременти за допомогою ультразвукового дослідження гепатобіліарної системи (рис. 1), що підтверджувалося оглядовою рентгенографією органів черевної порожнини (камені рентгеннегативні). Розміри конкрементів варіювали від 0,6 до 15,0 мм. Жовчний міхур був збільшений у розмірах у 11 (57,9 %) дітей, у всіх пацієнтів діагностували його деформації.

Найчастішою фоновою патологією органів травлення були: хронічний гастродуоденіт (47,4 %), дуоденогастральний рефлюкс (26,3 %), диспанкреатизм (21,1 %) і синдром подразненої кишки (10,5 %). У всіх хворих було діагностовано інтоксикаційний, диспепсичний та больовий синдроми. Всі обстежені мали скарги на загальну слабкість, поганий настрій, зниження працездатності.



Рис.1 Ультразвукова картина жовчокам'яної хвороби у 16-річної дівчини Д.

Швидка втомлюваність спостерігалася у 73,7 %, нудота – у 57,9 % блювання – у 26,3 %, зниження апетиту – у 42,1 %, гіркота в роті – у 73,7 %. Болі носили ниючий характер, помірної інтенсивності, посилювалися після прийому їжі з локалізацією у правому підребер'ї в 63,2% випадках, переймоподібного характеру з локалізацією в правому підребер'ї та іррадіацією в спину чи праву лопатку – у 36,8%. При об'єктивному обстеженні у дітей печінка виступала з-під краю

правої ребрової дуги на 1-2,5 см, м'якоеластична, край гострий поверхня гладка. У всіх дітей визначався позитивний симптом Ортнера. В біохімічному аналізі крові у 6 (31,6 %) дітей був підвищений рівень загального білірубину за рахунок як прямого, так і непрямого, у 11 (57,9 %) – спостерігали підвищення лужної фосфатази.

Динаміку проведеного лікування Урсофальком оцінювали через 1, 3, 6, 9 місяців (табл. 1).

Таблиця 1

Позитивна динаміка клінічних та параклінічних симптомів у дітей хворих на жовчо-кам'яну хворобу, які отримували «Урсофальк»

Симптом	до лікування	Через 1 місяць	3 місяці	6 місяців	9 місяців
Загальна слабкість	19 (100 %)	3 (15,8 %)	–	–	–
Поганий настрій	19 (100 %)	7 (36,8 %)	2 (10,5 %)	–	–
Зниження працездатності	19 (100 %)	9 (47,4 %)	3 (15,8 %)	–	–
Швидка втомлюваність	14 (73,7 %)	2 (10,5 %)	–	–	–
Нудота,	11 (57,9 %)	–	–	–	–
Блювання	5 (26,3 %)	–	–	–	–
Гіркота в роті	14 (73,7 %)	–	–	–	–
Болі в правому підребер'ї	19 (100 %)	5 (26,3 %)	2 (10,5 %)	–	–
Гіпербілірубінемія	6 (31,6 %)	3 (15,8 %)	–	–	–
Гепатомегалія	19 (100 %)	5 (26,3 %)	–	–	–
Наявність конкрементів		19 (100 %)	16 (84,2 %)	6 (31,6 %)	2 (10,5 %)
зменшення розмірів	19 (100 %)	7 (36,8 %)	16 (84,2 %)	6 (31,6 %)	2 (10,5 %)
відсутні		–	3 (15,8 %)	13 (68,4 %)	17 (89,5 %)

У ході спостережень побічної дії препарату «Урсофальк» у вигляді алергічних реакцій, випадків індивідуальної непереносимості, розладів з боку шлунково-кишкового тракту не зареєстровано.

Висновки. 1. Для уточнення структури конкрементів жовчного міхура у дітей рекомендовано проводити оглядову рентгенографію черевної порожнини (холестеринове каміння – рентгеннегативне).

2. З метою розчинення холестеринових каменів в комплексну терапію жовчокам'яної хвороби дітям необхідно включати препарат «Урсофальк».

3. При застосуванні «Урсофальку» як засобу патогенетичної терапії жовчо-кам'яної хвороби необхідно дотримувалися таких вимог: а) суворе дотримання пацієнтом дієти № 5, збагаченої харчовими волокнами; б) впевненість в холестерино-

вому генезі каменів; в) початок терапії до настання кальцифікації конкрементів; г) малий розмір (до 15 мм) одного конкременту (у випадку великої кількості дрібних конкрементів вони не повинні займати більше половини об'єму жовчного міхура); д) збереження скорочувальної здатності жовчного міхура і прохідності проток; е) безперервність лікування впродовж усього курсу.

4. Позитивна дія «Урсофальку» полягає в пригніченні синтезу холестерину та його всмоктування в кишечнику, а також в здатності утворювати рідкі кристали з молекулою холестерину, тим самим розчиняти каміння і знижувати літогенний індекс жовчі.

5. Переносимість препарату у всіх пацієнтів була добра, побічних реакцій не спостерігалось

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоусов Ю.В. Педиатрическая гастроэнтерология. Клинические лекции / Белоусов Ю.В. — Харьков: Факт, 2007. — 376 с.
2. Белоусов Ю.В. Физикохимическая стадия холелитиаза у детей: диагноз и возможности коррекции / Белоусов Ю.В., Шутова Е.В. // Современная педиатрия. — 2009. — № 6(28). — С.76—79.
3. Галкин В.А. Современные представления о патогенезе холелитиаза как основе принципов профилактики билиарной патологии / Галкин В.А. // Терапевтический архив. — 2003. — № 1. — С. 6—9.
4. Запруднов А.М. Особенности желчнокаменной болезни в детском возрасте / Запруднов А. М., Харитонов Л. А. — Фрайбург: Д'р Фальк Фарма ГмБХ, 2002. — 52 с.
5. Ильченко А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа / Ильченко А.А., Вихрова Т.В. // Клиническая медицина. — 2003. — № 8. — С. 17—22.
6. Холестаза и пути его коррекции в педиатрической практике: применение урсофалька / Мухина Ю.Г., Бельмер С.В., Дегтярева А.В., Гасилина Т.В. // Фарматека. — 2005. — № 1. — С. 10—16.
7. Харитонов Л.А. Холелитиаз у детей – вопросы выбора терапевтической тактики / Харитонов Л.А. // Российский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11, № 13. — С. 86—89.
8. Чернега Н.В. Дисфункция билиарного тракта у детей и их коррекция / Чернега Н.В., Денисова М.Ф., Беба Ю.В. // Современная педиатрия. — 2010. — № 3 (31). — С. 116—119.
9. Beuers U. Mechanisms of action of ursodeoxycholic acids / Beuers U., Rust C., Paumgartner G. // Cholestatic liver diseases; [ed. by Manns M.P. et al.]. — Dordrecht, 1998. — P. 262—270.

M.I. KINASH, V.F. LOBODA, A.V. KABAKOVA, L.I. DOBROVOLSKA, O.R. SHYLO

Ternopil' State Medical University by I.Ya. Gorbachevsky, Ternopil'; Ternopil' Regional Clinical Children Municipal Hospital, Ternopil'

GALLSTONE DISEASE AT CHILDREN: MAIN ASPECTS OF PATHOGENESIS AND TREATMENT

The effectiveness and expediency of “Ursofalk®” as drug of choice at pathogenetic therapy of children with gallstone disease with roentgen-negative calculi and co-existing gastro-intestinal pathology were shown and justified in present study.

The tolerability of the drug in all patients was good, adverse reactions were not observed.

Keywords: children, gallstone disease, Ursofalk, fatty acids, ursodeoxycholic acid, cholelithiasis

Стаття надійшла до редакції: 13.06.2011 р.