

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ УРСОДЕОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ХОЛЕСТЕРОЗЕ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ У ДЕТЕЙ

Н. Ермоленко¹, Л. Харитоновна², доктор медицинских наук,
Л. Якимова¹

¹«ООО Андреевские больницы – Неболит», ²Детская городская
больница № 21, Москва; РНИМУ им. Н.И. Пирогова
E-mail: luba2k@mail.ru

Появление ультразвуковых аппаратов с высокой разрешающей способностью позволило выявлять холестероз желчного пузыря (ХЖП) на ранних стадиях, проследить особенности его клинического течения. Вместо холецистэктомии (общепринятый метод лечения ХЖП) авторы применили у пациентов детского возраста урсодеоксихолевую кислоту. Полученные результаты подтвердили преимущества консервативной терапии у детей с ХЖП. Предложен алгоритм ведения таких больных.

Ключевые слова: холестероз желчного пузыря, дети, урсодеоксихолевая кислота.

Первые сведения о холестерозе желчного пузыря (ХЖП) появились более 150 лет назад, но заболевание остается малоизученным. Если раньше оно считалось редким, то в настоящее время ХЖП выявляют у каждого 5-го ребенка с холелитиазом; во многих случаях заболевание является диагностической находкой при выполнении холецистэктомии. Появились работы о возможности диагностирования в детском возрасте ХЖП при УЗИ – трансабдоминальной (ТАУЗИ) и эндоскопической (ЭндоУЗИ) ультрасонографии. Однако клиничко-патогенетические механизмы формирования патологического процесса при ХЖП у детей не изучены; нуждаются в уточнении вопросы терапевтической тактики у них.

Обоснованием к назначению УДХК как базисного лекарственного средства (ЛС) при ХЖП стал факт изменения при приеме желчных кислот (ЖК) соотношения холатохолестеринового коэффициента в перенасыщенной холестерином желчи в сторону увеличения холатов. В результате снижается абсорбция холестерина стенкой желчного пузыря (ЖП), которая может быть обусловлена как уменьшением его концентрации в желчи, так и включением холестерина в мицеллярную форму транспорта [4].

С другой стороны, УДХК увеличивает кишечно-печеночную циркуляцию ЖК, индуцирует пассаж желчи и выведение токсичных ЖК через кишечник, что позволяет нивелировать холестатические процессы. Препараты ЖК при ХЖП применяют в тех же дозах, что и при желчнокаменной болезни (ЖКБ); УДХК назначают длительным курсом – Урсофальк (Dr.Falk Farma, Германия) – от 6 до 24 мес [4, 5].

В настоящее время монотерапию УДХК применяют редко, а чаще ее сочетают с гепатопротекторами, нормализующими состояние клеточной мембраны гепатоцитов. У детей рекомендуются гепатопротекторы комбинированного действия.

Одним из таких препаратов является ЛС из листьев артишока – Хофитол [6, 7].

Основные компоненты Хофитола – цинарин, кофейная и хинная кислоты, флавоноиды, секвитерпелактон, инулин. Хофитол увеличивает выработку коферментов гепатоцитами, оказывает влияние на метаболизм липидов, холестерина и кетонных тел, стимулирует биосинтез белков и фосфолипидов. Хофитол наиболее эффективен при холестериновом литиазе, а также при сочетании ЖКБ с алиментарно-конституциональным ожирением. Препарат можно назначать детям с первых дней жизни. Принимают его перед едой, 3 раза в день [1, 8].

Следующая группа ЛС, необходимых при лечении ХЖП, – гипополипидемические препараты, однако их применение в детской практике ограничено побочными эффектами. В последние годы придается большое значение гипополипидемическому действию ЛС Мукофальк (Dr. Falk Farma, Германия) из семян подорожника блошного. Гидрофильные волокна, связывая в кишечнике соли ЖК, способствуют снижению уровня холестерина в крови. По гипополипидемическим свойствам Мукофальк сопоставим со статинами и фибратами [5]; такие свойства Мукофалька позволяют считать его препаратом выбора не только при холестериновой ЖКБ, но и при ХЖП.

В случаях, когда ХЖП протекает на фоне дисфункций ЖП и сфинктера Одди, в терапию включают холеспазмолитики (при гипертонусе), при гипотонии – холекинетики. В настоящее время используют препараты нового поколения с изолированным спазмолитическим действием на различные отделы желчевыводящих путей (мебеверин, гимекромон и др.). Действие гимекромона напоминает биологические эффекты холецистокинина. Гимекромон (Одестон) оказывает избирательное спазмолитическое действие на сфинктеры Одди и ЖП, обеспечивает отток желчи в двенадцатиперстную кишку, снижает давление в билиарном тракте, практически не влияет на гладкие миоциты другой локализации [2, 5, 6].

В последние годы накоплен положительный опыт применения дюспаталина, действующим веществом которого является мебеверин. Релаксирующий эффект дюспаталина обусловлен двойным механизмом его биологического действия. Являясь блокатором быстрых натриевых каналов клеточной мембраны миоцита, дюспаталин купирует патологический спазм и препятствует развитию атонии гладкой мускулатуры. Отсутствие рефлекторной гипотонии позволяет применять препарат у детей с гипер- и гипомоторной дискинезией ЖП. Препарат не имеет побочных эффектов, он безопасен, оказывает пролонгированное действие и принимается 2 раза в сутки [1, 3, 5].

В течение 2007–2011 гг. под нашим наблюдением (кафедра педиатрии с инфекционными заболеваниями Факультета усовершенствования врачей РНИМУ им. Н.И. Пирогова) на базе клиники «ООО Андреевские больницы – Неболит» и ОКДЦ № 21 СВАО Москвы находились 84 ребенка с ХЖП (48 мальчиков и 36 девочек). Дети были разделены на 2 группы: 1-ю составили 40 детей с ХЖП (26 мальчиков и 14 девочек), получавших УДХК; 2-ю – 44 ребенка, не получавшие УДХК. Контроль за лечением осуществляли выполнением 1 раз в 3 мес ТАУЗИ печени, ЖП, желчных протоков, поджелудочной железы. Оценивали толщину, уплотнение и наличие включений в стенке ЖП, а также гомогенность содержимого ЖП, наличие гипер- и анэхогенных образований в просвете ЖП. Для дифференциальной диагностики ХЖП с холе-

Алгоритм ведения больных с ХЖП в педиатрии



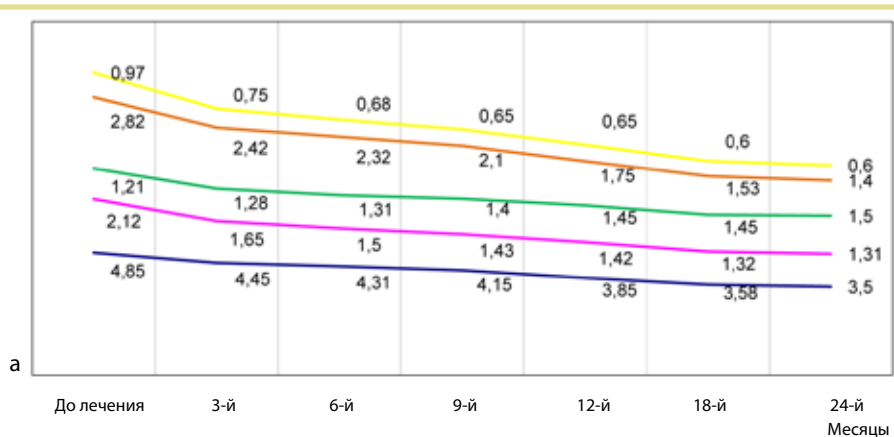
цистозом использовали модификацию УЗ-метода – исследование в условиях снижения мощности работы аппарата до 8–10 дБ. Подросткам диагноз ХЖП уточняли при выполнении эндоскопического (транспищеводного) УЗИ в ЦНИИ гастроэнтерологии и магнитно-резонансной томографии в Научном центре неонатологии и перинатологии РАМН.

УДХК назначали из расчета 10–15 мг/кг в сутки; 1/3 суточной дозы принимали утром натощак за 30 мин до еды, а 2/3 – перед сном. Детям до 3 лет назначали суспензию УДХК – Урсофальк, от 4 лет и старше – капсулы, покрытые специальной оболочкой. Капсулы проглатывались целиком, поскольку высокие абразивные свойства УДХК исключают возможность ее нативного применения. Статистическая обработка материала проведена с помощью специально разработанной программы Medstat.

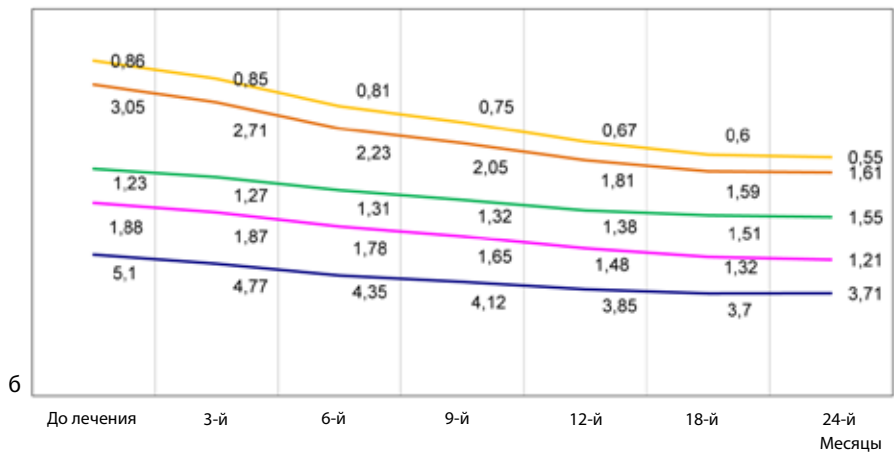
Анализ динамики клинических симптомов на фоне консервативной терапии показал, что из 30 детей с явлениями диспепсии только у 6 они сохранялись после лечения. При этом из 14 детей 1-й группы диспепсия оставалась только у 2, а из 16 детей 2-й группы – у 4. Аналогичная закономерность отмечена при анализе изменений характера болевого синдрома: у всех 9 детей 1-й группы с болями в животе на фоне проводимой терапии отмечено их исчезновение, тогда как среди детей, не получавших УДХК, боли исчезли только у 2 из 9 пациентов. При этом у детей 1-й группы абдоминальный болевой и диспепсический синдромы купировались статистически значимо раньше (табл. 1).

Такие результаты динамики развития клинических симптомов могут быть обусловлены более значимым влиянием УДХК на биохимизм желчи и структурные изменения стенки ЖП. Подтверждает данное предположение анализ динамики лабораторных показателей сыворотки крови. Уже через 3 мес от начала лечения у детей 1-й группы отмечено достоверное снижение показателей липидного спектра по сравнению с исходными значениями, а через 6,2±1,3 мес от начала лечения они соответствовали возрастным нормам у всех детей, получающих УДХК (p<0,05) (см. рисунок).

При этом показатели липидного комплекса у детей, получавших УДХК, достоверно понижались каждые 6 мес, тогда как у детей, не получавших УДХК, отме-



— ЛПОНП — ЛПНП — ЛПВП — ТГ — ОХС



Динамика биохимических показателей липидного спектра крови (в ммоль/л) на фоне лечения УДХК: а – в 1-й группе; б – во 2-й группе

**Золотой стандарт
в лечении холестатических
заболеваний печени**



**Мы превращаем надежду
в эффективную терапию**

- Улучшает симптоматику
- Замедляет прогрессирование
- Защищает от осложнений
- Увеличивает продолжительность жизни

Таблица 1

Динамика клинических симптомов у детей с ХЖП (дни)

Клинические проявления	Группа		p
	1-я (n=14)	2-я (n=16)	
Абдоминальный болевой синдром	8,7* (8,0–17,0)	38,2 (18,0–76,0)	<0,05
Диспепсический синдром	13,1 (13,0–26,0)	22,5 (11,5–25,0)	>0,05

* Приведена медиана (минимум–максимум).

Таблица 2

Нормализация структуры стенки ЖП по данным ТАУЗИ

Длительность лечения, мес	Группа	
	1-я (n=40)	2-я (n=44)
<3 (2,7±0,3)	1 (15,0)*	1 (2,3)
4–6 (5,5±0,6)	4 (10,0)*	2 (4,6)
7–9 (8,3±0,8)	12 (30,0)*	2 (4,6)
10–12 (11,7±0,5)	8 (20,0)*	1 (2,3)
13–18 (16,9±1,2)	4 (10,0)*	2 (4,6)
19–24 (22,3±1,8)	1 (2,5)	3 (6,8)
Нет эффекта	6 (15,0)	33 (75,0)*
Всего	40 (100)	44 (100)

Примечание. В скобках указан процент; * p<0,05 по сравнению со 2-й группой.

чена более равномерная нормализация показателей с достоверными различиями через 12–18 мес от начала наблюдения.

Анализ времени нивелирования признаков ХЖП при ТАУЗИ показал аналогичные результаты (табл. 2).

У большинства детей 1-й группы (34, что составило 85,0%) в разные сроки достигнуто полное нивелирование признаков ХЖП, тогда как во 2-й группе у 33 (75,0%) детей признаки ХЖП сохранялись даже спустя 19–24 мес от начала лечения. При этом у 12 (30,0%) детей 1-й группы удалось достичь положительных результатов на 1-м году лечения УДХК. Во всех случаях приема УДХК дети переносили лечение хорошо, побочных эффектов не было.

Такую динамику эффективности лечения УДХК можно объяснить степенью развития патологического процесса при ХЖП у детей. Известно, что ЛС, используемые для лечения ХЖП, способствуют нормализации холестерина обмена. При ХЖП на фоне лечения УДХК уменьшается количество «пенистых» (наполненных холестерином) клеток в слизистой оболочке ЖП. Стенка ЖП постепенно восстанавливает свою структуру. В этих случаях при ТАУЗИ отмечается полное нивелирование признаков ХЖП. При длительном течении заболевания стенки ЖП склерозируются. По данным ТАУЗИ, полного нивелирования признаков ХЖП достичь не удастся, при этом динамика изменений более медленная или вовсе отсутствует. В настоящее время достоверно доказан факт развития склероза и дистрофии стенки ЖП у детей с ХЖП.

Во 2-й группе медленный эффект при проведении терапии можно объяснить тем, что Хофитол и Мукофальк предотвращают в первую очередь всасывание экзогенного холестерина. Однако у детей при ХЖП в большей степени нарушается



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

ООО «Доктор Фальк Фарма»
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
e-mail: info@drfalkpharma.net, http://www.drfalkpharma.ru

транспорт холестерина и ЖК, а этот патогенетический механизм в большей степени обеспечивается включением в терапию УДХК. Очевидно, синергизм Хофитола и Мукофалька с УДХК способствуют более быстрому нивелированию признаков ХЖП у детей. С другой стороны, более высокая эффективность консервативной терапии у детей с ХЖП, получающих УДХК (по сравнению с детьми, получавшими только Хофитол или Мукофальк), указывает на то, что базовым препаратом при лечении ХЖП является УДХК.

Полученные данные позволили разработать алгоритм наблюдения и лечения детей с ХЖП (см. схему).

Таким образом, ХЖП в детском возрасте в большинстве случаев хорошо поддается консервативной терапии. Препаратом выбора в этом случае является УДХК. Поскольку УДХК нельзя использовать в нативном виде, у детей до 3 лет применяют суспензию УДХК, а старше 4 лет – капсулы.

ЛС группы псилимума (Мукофальк) и артишока (Хофитол) при одновременном использовании с УДХК оказывают синергетический эффект и способствуют ускорению нивелирования признаков холестероза в слизистой оболочке ЖП. При отсутствии эффективности консервативной терапии больным в плановом порядке может быть выполнена холецистэктомия.

Литература

1. Ильченко А.А., Морозов И.А., Хомерики С.Г. и др. Холестероз желчного пузыря. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 232 с.
2. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. – М.: Анахарсис, 2006. – 447 с.
3. Ильченко А.А., Орлова Ю.Н. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты при холестерозе желчного пузыря // Гепатология. – 2004; 3: 22–27.
4. Ильченко А.А., Орлова Ю.Н. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты при холестерозе желчного пузыря // Тер. арх. – 2003; 2: 35–38.
5. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Билиарная патология у детей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 376 с.
6. Косарева Т.М. Холестероз желчного пузыря у детей (клинико-диагностические особенности): дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2010.
7. Харитонов Л.А., Косарева Т.М. Клинико-морфологические особенности холестероза желчного пузыря у детей // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. – 2010; 1.
8. Косарева Т.М., Орлова Ю.Н. Клинико-диагностические особенности холестероза желчного пузыря у детей // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. – 2010; 1.

EXPERIENCE IN USING URSODEOXYCHOLIC ACID IN CHILDREN WITH GALLBLADDER CHOLESTEROSIS

V. Ermolenko¹; L. Kharitonova², MD; L. Yakimova¹

¹Andreyevskiyе Clinics "Nebolit" Hospital Network; ²Children's City Hospital Twenty One, Moscow, N.I. Pirogov Russian Research Institute Medical University

The advent of high-resolution ultrasound devices could reveal gallbladder cholesterosis (GBC) in its early stages and keep track of the specific features of its clinical course. Instead of cholecystectomy (the conventional treatment of GBC), ursodeoxycholic acid has been used in pediatric patients. The findings have confirmed the advantages of medical therapy in children with GBC. An algorithm for managing these patients is proposed.

Key words: gallbladder cholesterosis, children, ursodeoxycholic acid.

СТРОМАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ (GIST) МЕККЕЛЕВА ДИВЕРТИКУЛА

А. Черноусов, академик РАМН, профессор,
Н. Крылов, доктор медицинских наук, профессор,
Д. Габаидзе, М. Кочкаев, Д. Винничук,
Д. Вычужанин, кандидат медицинских наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: vichy@list.ru

Дивертикул Меккеля – самая распространенная врожденная аномалия желудочно-кишечного тракта (0,5–5,0%). Онкологические преобразования редки, а стромальные опухоли этой локализации являются исключительными. Приведено наблюдение GIST дивертикула Меккеля у 54-летней пациентки, представляющее интерес в связи с редкостью и трудностью дооперационной диагностики.

Ключевые слова: GIST, дивертикул Меккеля.

Меккелев дивертикул (МД) – результат незарращения желточного протока, наиболее распространенная врожденная аномалия желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (0,5–5,0%). Приблизительно у 4–5% больных с МД развиваются те или иные осложнения. Клинические проявления заболевания МД могут быть обусловлены не только его воспалением или изъязвлением, но и развитием опухоли – у 0,5–3,2%. Чаще всего в МД находят злокачественные опухоли (среди них карциноид, аденокарциному – у 70–80% больных), реже – злокачественные мезенхимальные опухоли (у 15–25%).

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST) – это мезенхимальные новообразования ЖКТ веретенноклеточного, эпителиально-клеточного или смешанного строения, экспрессирующие специфические маркеры CD 117 (KIT) и, реже, CD34, а также антигены гладкомышечной и нейрогенной дифференцировки. GIST чаще всего локализуется в желудке (60–70%) и в тонкой кишке (20–30%), реже – в двенадцатиперстной (5%), толстой (5%) кишке и в пищеводе (1–5%). Очень редко GIST локализуется вне пределов стенки органов ЖКТ (в сальнике, брыжейке, забрюшинно).

Приводим наблюдение, касающееся пациентки с GIST МД, осложненной некрозом опухоли, ее распадом и внутренним кровотечением.

Б о л ь н а я Д., 54 лет, находилась на лечении в клинических больницах Первого МГМУ с 18.04.11 г. по 17.05.11 (в гинекологическом отделении УКБ № 2 с 18.04.11 по 22.04.11, в 3-м хирургическом отделении – с 22.04.11 по 17.05.11). Жалоб при поступлении не было. Из анамнеза: в 2004 г. при амбулаторном профилактическом УЗИ впервые выявлена миома матки, оперативное лечение не рекомендовали. При повторном обращении в 2011 г. при УЗИ в полости малого таза в проекции правого яичника обнаружено образование неправильной формы, размером 72×55×63 мм, с жидкостным включением (43×30×28 мм), без кровотока (цветовое дуплексное картирование), в матке – множест-