Л.В. ЯКИМОВА, Л.А. ХАРИТОНОВА, д.м.н., профессор, ГОУ ВПО «РНИМУ» Росздрава

КОНСЕРВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

У ДЕТЕЙ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЮ

Статья посвящена патогенетическому обоснованию необходимости применения и эффективности заместительной терапии ферментными препаратами, антацидами, гепатопротекторами и холеспазмолитиками, а также подбору пробиотиков при постхолецистэктомическом синдроме у детей. Особое внимание уделено механизму действия лекарственных средств и возможности их использования при постхолецистэктомическом синдроме у детей разных возрастных групп. Представлен личный опыт применения этих лекарств у детей с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию.

Ключевые слова: постхолецистэктомический синдром, поджелудочная железа, дети, ферментные препараты, пробиотики, антациды, холеспазмолитики

ВВЕДЕНИЕ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) в детском возрасте имеет постоянную тенденцию к росту. Частота заболевания постоянно растет. В ведущих детских стационарах г. Москвы (детские городские больницы №3, 9, 13 и др.) осуществляется от 50 до 100 холецистэктомий (ХЭ) в год. У большинства детей в различные сроки после оперативного вмешательства возникает метеоризм, диарея, запоры и боли в животе.

До сегодняшнего дня лечебная тактика постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС) у детей с ЖКБ не отработана, в связи с этим эта проблема представляет особый интерес.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Известно, что удаление желчного пузыря (ЖП) приводит к увеличению нагрузки объемом вырабатываемой желчью на общий желчный проток (ОЖП). Тем самым в случаях повышенного тонуса сфинктера Одди (СФО) усугубляется как внутри-, так и внепеченочный холестаз. В этом случае нарушается не только поступление желчи в двенадцатиперстную кишку (ДПК), но и отток панкреатического секрета. Дефицит желчи в активной фазе пищеварения в ДПК приводит к нарушению эмульгирования жиров. Последнее резко снижает активность панкреатической липазы, участвующей в катаболизме триглицеридов. Даже при достаточной выработке липазы поджелудочной железы (ПЖ) в этих условиях не может осуществляться полный гидролиз жиров. Клинически эти изменения сопровождаются стеатореей (*рис. 1*) [5, 6, 7].

Перестройка процессов желчеобразования и желчевыделения после ХЭ, как правило, сопровождается увеличением холереза. При отсутствии резервуарной функции ЖП и повышенном суточном дебите желчи в ОЖП создается повышенное давление, способное преодолеть даже гипертонус СФО. Формируется вторичная недостаточность СФО. В целом повышение холереза и недостаточность СФО (у части детей) являются основной причиной холагенной диареи после ХЭ (*рис. 2*) [3, 9].

Механизм формирования ПХЭС у детей может быть обусловлен глубокими нарушениями жирового обмена. Для гидролиза жира панкреатической липазой необходимо его эмульгирование желчными кислотами (ЖК). Концентрация последних снижена при ЖКБ. После удаления ЖП дефицит

Рисунок 1. Роль буферной функции ЖП в генезе ПХЭС у детей

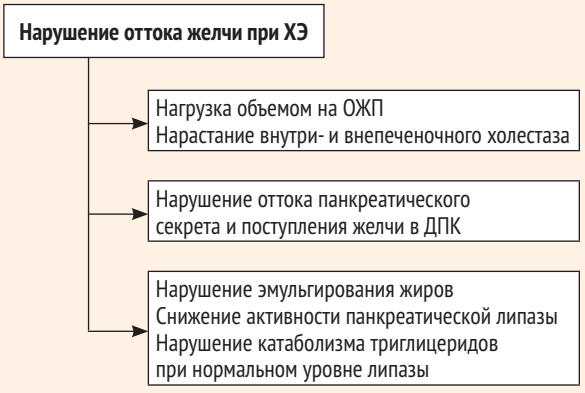
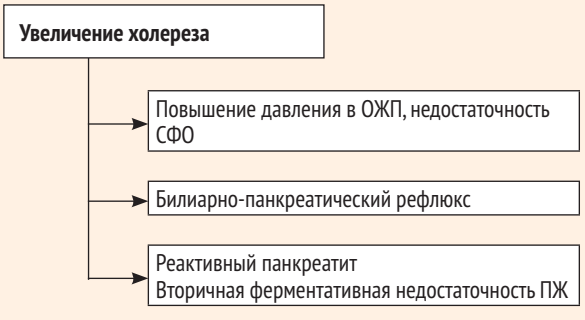


Рисунок 2. Роль повышенного холереза в генезе ПХЭС у детей

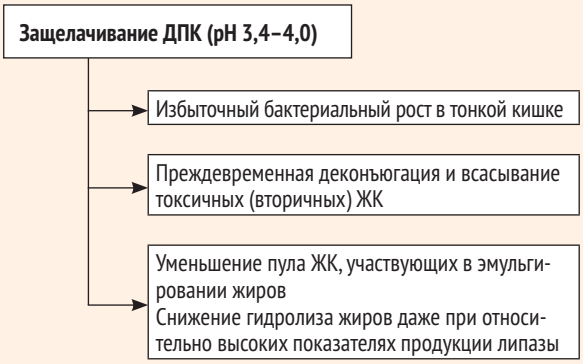


ЖК нарастает. Некоторое время компенсируется за счет ускорения энтерогепатической циркуляции ЖК. Последнее ведет к подавлению синтеза ЖК и нарушению солюбилизирующих свойств желчи. Гидролиз жиров в этих случаях нарушается даже при достаточной выработке липазы ПЖ (*рис. 3*) [1, 8].

Рисунок 3. Роль дефицита ЖК в генезе ПХЭС у детей

При билиарной и панкреатической недостаточности создаются условия для защелачивания содержимого ДПК. В детском возрасте pH содержимого ДПК может достигать 3,4–4,0. Как следствие, активизируется рост бактериальной флоры в тонкой кишке. При избыточном бактериальном обсеменении верхних отделов тонкой кишки происходит преждевременная микробная деконъюгация и всасывание ЖК. Последнее сопровождается уменьшением пула ЖК, участвующих в эмульгировании жиров. Нарушение эмульгирования жиров приводит к снижению их гидролиза даже при относительно высоких показателях продукции липазы (*рис. 4*) [4, 7, 11].

Рисунок 4. Роль нарушений микроэкологии кишечника в генезе ПХЭС у детей



Не менее важное значение для формирования клинических признаков ПХЭС имеет накопление в просвете кишечника эндотоксинов (ЭТ) на фоне нарушения микроэкологии кишечника. ЭТ, проникая через слизистую оболочку тонкой кишки в кровоток по воротной вене, попадают в печень, повреждают клеточные мембраны гепатоцитов и, нарушая ионный трансмембранный транспорт, вызывают фрагментацию нуклеиновых кислот, индуцируют образование продуктов свободнорадикального окисления (*рис. 5*).

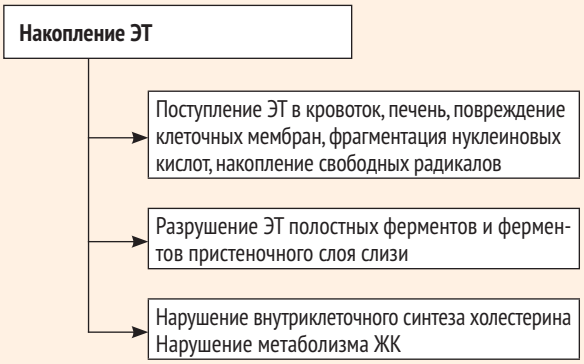
Таким образом, синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки вторичен по отношению к экскреторной недостаточности ПЖ, но значительно усиливает ее проявления, т. к. бактериальные токсины повреждают полостные ферменты и ферменты, сорбированные в пристеночном слое слизи. Клетки кишечника продуцируют соединения, регулирующие как метаболическую активность печени, так и ПЖ. Эти соединения (преимущественно белковой природы) могут оказывать как прямое действие на клеточный синтез холестерина, так и опосредованно влияют на синтез ЖК, являющихся необходимой составной частью при гидролизе жиров.

Представители индигенной микрофлоры способны также воздействовать на ферментные системы, участвующие в синтезе эндогенного холестерина. Так, бифидобактерии, ингибируя активность ГМГ-КоА-редуктазы, уменьшают выход холестерина из гепатоцитов. Некоторые штаммы кишечных стрептококков усиливают катаболизм холестерина в ЖК [2, 5, 6]. Следовательно, кишечная микрофлора способна модифицировать синтез регуляторных соединений, изменяя синтез эндогенного холестерина и ЖК.

Не менее важное значение при повышенном холерезе имеет возможность затекания желчи в Вирсунгов и другие протоки ПЖ. Особое значение билиарно-панкреатический рефлюкс имеет в детском возрасте. Анатомические нарушения фатерова сосочка определяются у каждого третьего ребенка. ХЭ не устраняет обструкцию протоков ПЖ и зачастую усугубляет гипертонус СФО. Протоковая гипертензия нарастает и вызывает боль. В свою очередь, низкая концентрация ферментов ПЖ в просвете ДПК, связанная с протоковой обструкцией, стимулирует по принципу обратной связи панкреатическую секрецию. Увеличение объема панкреатического сока вновь усугубляет обструкцию и ухудшает состояние больного [2].

Таким образом, ХЭ сопровождается развитием сложных патофизиологических процессов, сопровождающихся нарушением переваривания (малассимиляция), всасывания (малабсорбция) пищи. У детей основу этих нарушений чаще составляет вторичный транзиторный дефицит (мальдигестия) панкреатических ферментов, сочетающийся с

Рисунок 5. Роль эндотоксемии в генезе ПХЭС у детей



нарушениями холереза и энтерогепатической циркуляции ЖК. Ферментативная недостаточность ПЖ становится одним из основных механизмов формирования ПХЭС. Полученные данные легли в основу выбора лекарственных средств при лечении ПХЭС у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 148 детей, перенесших ХЭ в возрасте от 3 до 15 лет. Мальчиков было 44, девочек – 104. Всем детям наряду с тщательным и целенаправленным сбором анамнеза проводились общеклинические лабораторно-инструментальные исследования, включая ультрасонографию, магнитно-резонансную томографию и др. Степень билиарной недостаточности оценивали по результатам динамической гепатобилисцинтиграфии, выполненной по особым показаниям до и после хирургического вмешательства. Клинико-лабораторные исследования, а также ультрасонография выполнялись всем детям 1 раз в 3 месяца. Клиническая картина заболевания оценивалась с учетом возраста и пола ребенка. В связи с этим дети были разделены на три группы. Первую группу составили 38 детей в возрасте от 3 до 7 лет; вторую – 62 ребенка 8–11 лет; третью – 48 детей 12–15 лет.

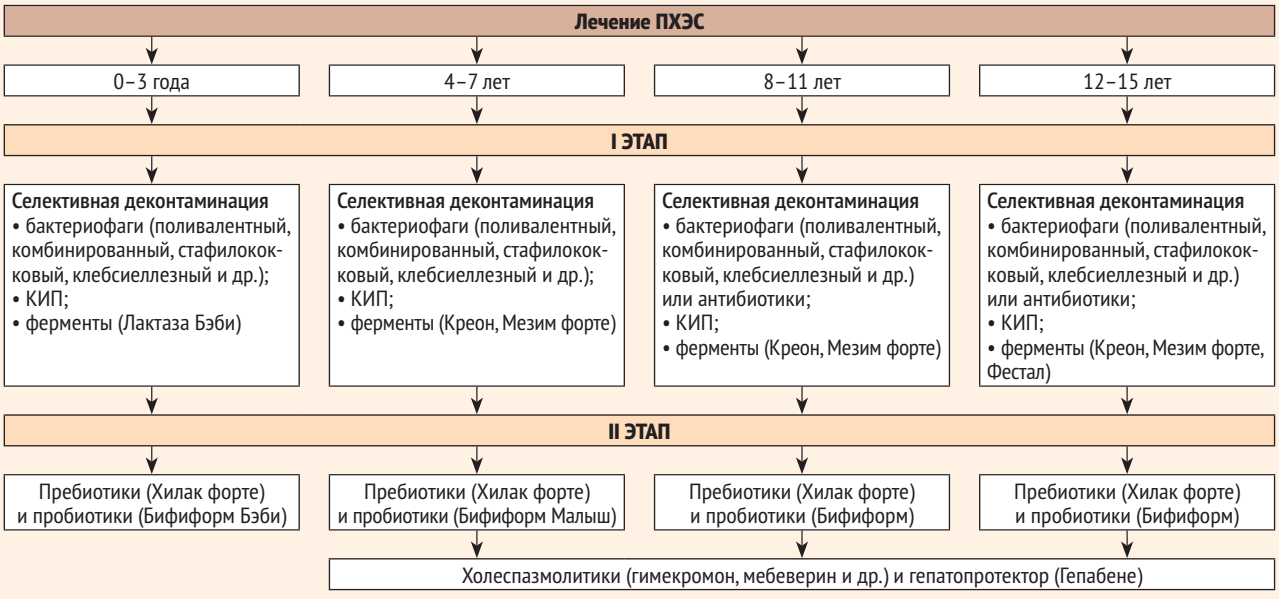
РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства (26 – 68%) детей первой группы на протяжении первых 2–3 дней после операции отмечалось послабление стула. У трети (14 – 36,8%) появлялись признаки стеатореи, которые сохранялись на протяжении 6–7 дней. Редко (5 – 13,1%) определялись кратковременные приступы болей в животе, проходящие самостоятельно. Признаков креато- и амилореи не выявлялось. Такая клиническая картина в постоперационном периоде у детей в возрасте от 3 до 7 лет может быть обусловлена отсутствием резервуарной функции ЖП. Назначение ферментных препаратов (Креон) в течение 14 дней приводило к купированию стеатореи.

У части (13,8%) детей первой группы отмечались признаки холагенной диареи, обусловленной, вероятно, вторичной недостаточностью СФО. В терапию подключают гепатопротектор Хофитол [10]. У большинства (67,5%) детей первой группы холагенная диарея сопровождалась активацией факультативной и транзиторной микрофлоры (энтерококки, лактозонегативная кишечная палочка, клебсиелла, протей и др.), что усугубляло процессы малассимиляции и приводило к избыточному бактериальному росту в тонкой кишке. Такая клиническая картина приводила к необходимости назначения коррекции микробиоценоза кишечника. На первом этапе проводилась селективная деконтаминация. Назначались специфические бактериофаги (поливалентный, комбинированный, стафилококковый, клебсиеллезный и др.) в сочетании с комплексным иммунным препаратом КИП и ферментами (Креон, Лактаза Бэби, Мезим форте и др.). На втором этапе в терапию подключали пре- (Хилак форте) и пробиотики. При назначении последних учитывалась физиологичность штаммов возрасту ребенка и непереносимость пищевых веществ (лактозы – Бифиформ Бэби, Бифиформ Малыш; декстрин-мальтозы и сахарозы – Линекс и др.).

Практически у половины (48%) детей ЖКБ протекала на фоне аномалий развития желчных путей. Очевидно, именно этими факторами объясняется наличие признаков реактивных изменений головки ПЖ практически у 100% наблюдаемых нами детей с холелитиазом. После ХЭ эти нарушения

Рисунок 6. Принципы терапии ПХЭС у детей



усугублялись. Признаки вторичной ферментативной недостаточности ПЖ после ХЭ определялись у каждого третьего ребенка (29,6%). Терапия осуществлялась холеспазмолитиками (гимекромон, мебеверин и др.) и подбором ферментов ПЖ (Креон, Фестал и др.) [1].

У детей второй группы ПХЭС характеризовался иной клинической картиной. Большинство детей беспокоили боли в животе (48 – 77,4%). Острые и тупые боли определялись примерно в равных соотношениях (23 – 37,1%; 25 – 40,3%), нарастали на фоне физической нагрузки и погрешностей в диете. Симптомы диспепсии чаще проявлялись запорами (34 – 54,8%), реже – тошнотой (13 – 20,9%) и только у каждого десятого (8 – 12,9%) – диареей. Стул у большинства детей (47 – 75,8%) был переваренным. В копрограмме редко определялись зерна крахмала (3 – 4,8%), непереваренные мышечные волокна (7 – 11,3%) и стеаторея (5 – 8,1%). Очевидно, у детей в возрасте от 8 до 12 лет причиной ПХЭС является протоковая гипертензия, поскольку ХЭ не устраняет обструкцию протоков ПЖ и зачастую усугубляет гипертонус СФО. Назначение селективно действующего на СФО холеспазмолитика и гепатопротектора Гепабене приводило к нивелированию болей в течение 2–3 дней. При отсутствии эффекта лечение Гепабене сочетали с холеспазмолитиками (гимекромон, мебеверин и др.).

У детей третьей группы ПХЭС проявлял себя обострением сопутствующих заболеваний. Так, у каждого пятого ребенка ЖКБ сочеталась с эзофагитом (7 – 14,6%) и гастритом (8 – 16,7%), более чем у половины – с гастродуоденитом (29 – 60,4%) и нередко с язвенной болезнью ДПК (4 – 8,3%). После ХЭ у детей наблюдались признаки обострения сопутствующих заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, появлялись симптомы диспепсии: отрыжка (26 – 54,1%), изжога (17 – 35,1%), тошнота (11 – 22,9%), горечь во рту (7 – 14,6%). Всех детей беспокоило чувство тяжести и распирания в животе, у каждого третьего (17 – 35,1%) определялись тянущие, ноющие боли в правом подреберье. У каждого второго определялся метеоризм, полифекалия и непереносимость жирной пищи. В копрограмме определялись зерна крахмала (13 – 27,1%), непереваренные мышечные волокна (7 – 14,6%) и стеаторея (31,3%). У части (9 – 18,9%) детей с сопутствующими эрозивными гастритами и гастродуоденитами боли в животе сохранялись более 4 недель. Такая клиническая картина в постоперационном периоде, очевидно, была обусловлена активацией секретинового механизма секреции ПЖ. Для нивелирования болей в этих случаях назначался Контрикал, Гордокс, а также антациды и антисекреторные средства: H_2-блокаторы, ингибиторы протонной помпы. Это способствовало обеспечению функционального покоя органа, снижению протокового и тканевого давления, что, в свою очередь, уменьшало боль в течение первых суток назначения лекарственных средств [2, 7]. Принципы терапии ПХЭС у детей в различные возрастные периоды представлены на *рисунке 6*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенных наблюдений показывают, что в механизмах формирования ПХЭС у детей участвует несколько патогенетических механизмов: билиарная недостаточность, дисфункциональные расстройства желчных путей и ПЖ, нарушения микроэкологии кишечника. Все эти изменения в той или иной степени сопровождаются нарушением внешнесекреторной функции ПЖ. Полученные данные позволяют пересмотреть терапевтическую тактику у детей после ХЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Е.А., Златкина А.Р., Морозова Н.А., Тишкина Н.Н. Старые и новые аспекты применения ферментных препаратов в гастроэнтерологии // Фарматека. – 2003. – №7. – С. 39–44.
2. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Лысый В.П., Пахомова И.Г. Клиническое обоснование применения и эффективности Нексиума в комплексной терапии хронического панкреатита // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2002. – №1. – С. 20–22.
3. Гринбергер Н., Иссельбахер К. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Кн. 2. – М.: Практика, 2002. – С. 2073–2075.
4. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Малова Н.Е. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – №5. – Т.2. – С. 44–50.
5. Ильченко А.И. Желчнокаменная болезнь. – М.: ООО «Анахарсис», 2004. –199 с.
6. Калинин А.В. Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, нарушения полостного пищеварения и терапия пищеварительными ферментами: руководство для врачей // Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / под ред. Калинина А.В. и Хазанова А.И. – 2007. – С. 325–335.
7. Петухов В.А., Туркин П.Ю. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при желчнокаменной болезни: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения // Русский медицинский журнал. – 2002. – №4. – Т.10. – С. 167–171.
8. Шерлок Ш., Джулии Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: Геотар Медицина, 1999. – С. 250.
9. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения у детей: руководство для практикующих врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. – 2003. – С. 2007.
10. Kirchhoff R., Beckers C.H. et al Eghancement of choleresis by extractof artichoke. Phyroterapy 1994. – 1. – 107–15.
11. Запруднов А.М., Харитонова Л.А. Современные достижения в изучении холелитиаза. Детская гастроэнтерология / под. ред. Баранова А.А., Климанской Е.В., Римарчук Г.В. – Гл. 12. – С. 352–390.