

Желчнокаменная болезнь у детей раннего возраста — лечить консервативно или оперативно?

Н.Г. Лупаш¹, К.А. Шакарян², С.Ю. Маталаева¹, Л.А. Харитонов³

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

²ООО «Андреевские больницы — Неболит», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Москва, Россия

Cholelithiasis in infants — conservative or surgical treatment?

N.G. Lupash¹, K.A. Shakaryan², S.Yu. Matalayeva¹, L.A. Kharitonova³

¹Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia;

²«St. Andrew's Hospital — Nebolit» LLC, Moscow, Russia;

³Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Цель исследования: оптимизировать лечебную тактику при желчнокаменной болезни у детей раннего возраста путем изучения эффективности консервативной терапии и хирургического лечения.

Дети с желчнокаменной болезнью были разделены на три группы: консервативное лечение получали 60 детей; не получали лечения 14 детей; 22 детям выполнена холецистэктомия. Консервативное лечение проводили суспензией Урсофалька (фирма Dr. Falk Farma, Германия) из расчета суточной дозы 20 мг на 1 кг массы тела 1 раз в день — на ночь. Продолжительность литолиза составила от 6 до 24 мес. Терапевтический эффект контролировался каждые 3 мес путем ультразвукового исследования желчных путей и биохимического анализа сыворотки крови.

Результаты. Сократительная функция желчного пузыря нормализовалась через 6 мес, биохимические маркеры холестаза — через 3 нед, липидограмма — к концу второго года консервативного лечения. Все дети хорошо переносили терапию. Побочных эффектов выявлено не было. У 14 детей, не получавших литолитическую терапию, ни в одном случае не произошло спонтанного растворения желчных камней. У 22 оперированных детей морфологические изменения в стенке желчного пузыря носили обратимый характер, однако у большинства из них формировался постхолецистэктомический синдром. В связи с вышеизложенным приоритетным методом лечения желчнокаменной болезни у детей до 3 лет следует считать консервативную терапию. Хирургическое лечение должно выполняться только по жизненным показаниям.

Ключевые слова: дети, желчнокаменная болезнь, консервативное лечение, хирургическое лечение, постхолецистэктомический синдром.

Для цитирования: Лупаш Н.Г., Шакарян К.А., Маталаева С.Ю., Харитонов Л.А. Желчнокаменная болезнь у детей раннего возраста — лечить консервативно или оперативно?. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(4): 63–68. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-63-68

The aim of the research: to optimize the treatment strategy of cholelithiasis in infants by studying the conservative therapy and surgical treatment effectiveness.

Children with cholelithiasis were divided into three groups: 60 children received conservative treatment; 14 children were not treated; 22 children underwent cholecystectomy. Conservative treatment was carried out by administration of Ursosalk suspension (Dr. Falk Farma, Germany) on the daily dose basis — 20 mg/kg of body weight per day once a day — at bedtime. Duration of litholysis ranged from 6 to 24 months. The therapeutic effect was controlled every 3 months by ultrasound examination of the bile ducts and biochemical analysis of blood serum.

Results. Contractile function of the gallbladder normalized after 6 months, biochemical markers of cholestasis after 3 weeks, lipidogram by the end of the second year of conservative treatment. All children tolerated therapy well. No side effects were found. No spontaneous dissolution of gallstones was observed in 14 children who did not receive litholytic therapy. In 22 children, who underwent surgery, morphological changes in the gallbladder wall were reversible, but most of them formed post-cholecystectomy syndrome. In view of the aforesaid, conservative therapy should be considered the priority method of cholelithiasis treatment in children under 3 years of age. Surgical treatment should be performed only according to vital indications.

Key words: children, cholelithiasis, conservative treatment, surgical treatment, post-cholecystectomy syndrome.

For citation: Lupash N.G., Shakaryan K.A., Matalayeva S.Yu., Kharitonova L.A. Cholelithiasis in infants — conservative or surgical treatment?. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(4): 63–68 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-63-68

Заболевания билиарного тракта и связанные с ними состояния привлекают внимание специалистов не только «взрослой» практики. Эта проблема

становится все более актуальной и в педиатрии. В последние годы у детей начиная с первых месяцев жизни все чаще в желчном пузыре стали выявляться

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Лупаш Наталья Григорьевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии №1 Кубанского государственного медицинского университета

Маталаева Светлана Юрьевна — старший лаборант кафедры педиатрии №1 Кубанского государственного медицинского университета
350063 Краснодар, ул. Седина, д.4.

Шакарян Ксения Аркадьевна — к.м.н., зав. педиатрическим отделением

«ООО Андреевские больницы — Неболит»

117556 Москва, Варшавское шоссе, д. 89а

Харитонов³ Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет»
ORCID: 0000-0003-2298-7427

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

конкременты. Между тем у детей раннего возраста желчнокаменная болезнь — малоизученное заболевание, сведения о котором только начинают появляться в современной медицинской литературе. Работы, посвященные этой проблеме, носят по-прежнему чисто описательный характер. Однако известный факт, что удаление желчного пузыря (холецистэктомия) является триггером развития колоректального рака и рака печени, делает проблему выбора лечебной тактики у детей раннего возраста не только актуальной, но и социально значимой.

Цель исследования: оптимизировать лечебную тактику при желчнокаменной болезни у детей раннего возраста путем изучения эффективности консервативной терапии и хирургического лечения. Разработать алгоритм лечебной тактики при холелитиазе у детей раннего возраста.

Характеристика детей и методы исследования

Дети с желчнокаменной болезнью были разделены на три группы: консервативное лечение получали 60 (81,1%) детей — 34 мальчика, 26 девочек; не получали никакого лечения 14 (18,9%) детей — 9 мальчиков, 5 девочек; 22 детям — 8 девочкам и 14 мальчикам была выполнена лапароскопическая холецистэктомия. Всем больным назначалась диета, обогащенная пищевыми волокнами, и лечение сопутствующих заболеваний. Консервативное лечение проводили с использованием суспензии содержащей урсodeзоксиколевую кислоту из расчета суточной дозы 20 мг на 1 кг массы тела 1 раз в день — на ночь. Продолжительность литолиза составила от 6 до 24 мес, при отсутствии положительной динамики в течение 12 мес лечение прекращалось. Терапевтический эффект контролировался каждые 3 мес ультразвуковым исследованием желчных путей и биохимическим исследованием сыворотки крови.

Результаты и обсуждение

Распределение по полу и возрасту детей, получавших консервативное лечение, представлено в табл. 1. Сократительная функция желчного пузыря нормали-

зовалась через 6 мес, биохимические маркеры холестаза — через 3 нед, а липидограмма — только к концу второго года консервативного лечения. Все дети хорошо переносили лечение. Побочных эффектов не выявлено.

Следует отметить, что в первые 6–12 мес литолиза желчных камней наблюдалось некоторое повышение уровня липидов сыворотки крови. Данный факт, очевидно, обусловлен замедленными темпами нормализации липидного обмена на фоне растворения желчных камней. Следует учитывать, что в отличие от хенодеоксиколевой кислоты урсodeоксиколевая кислота не оказывает непосредственного влияния на холестериногенез и липидный обмен. Урсodeоксиколевая кислота за счет высокой гидрофильности увеличивает способность желчи удерживать холестерин в растворенном состоянии, нормализует энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот. Результаты лабораторных исследований у детей на фоне лечения представлены в табл. 2.

Обладая высокой гидрофильностью, урсodeоксиколевая кислота разжижает поверхностные слои желчных камней с образованием на поверхности конкремента жидкой (промежуточной) метафазы в виде гелеобразного слоя. По данным ультразвуковой, размеры камня увеличиваются, исчезает акустическая дорожка, что необходимо расценивать как положительную динамику.

У большинства детей — у 38 (63,3%) удалось добиться положительной динамики. Эффективный литолиз у девочек отмечался в 2,3 раза чаще, чем у мальчиков, — у 18 (47,4%) против 7 (18,4%), $p < 0,02$. Отсутствие эффекта от лечения, напротив, у мальчиков встречалось в 1,5 раза чаще, чем у девочек, — у 14 (63,6%) против 8 (36,4%), $p < 0,05$.

В ходе работы выяснилось, что эффективность растворения желчных камней зависит от возраста ребенка. Так, у всех детей в возрасте до 1 года консервативное лечение дало положительный клинический эффект. Полное растворение камней наблюдалось у 14 (8 мальчиков и 6 девочек) из 17 детей.

Таблица 1. Распределение детей по полу и возрасту, абс (%)
Table 1. Distribution of children by sex and age

Возраст детей								Всего
0–12 мес		0–24 мес		0–36 мес				
м	д	м	д	м	д	м	д	
На лечении (n=60)								
10 (16,7)	7 (11,7)	6 (10,0)	4 (6,7)	18 (30,0)	15 (25,0)	34 (56,7)	26 (43,3)	
n=17		n=10		n=33		n=60		
Без лечения (n=14)								
2 (14,3)	1 (7,1)	1 (7,1)	1 (7,1)	6 (42,9)	3 (21,4)	9 (64,3)	5 (35,7)	
n=3		n=2		n=9		n=14		

Примечание. м — мальчики; д — девочки.

Растворение до микролитов произошло у каждого десятого мальчика (у 2) и у каждой двадцатой девочки (у 1). Удалось добиться успеха у 9 (90,0%) детей двухлетнего возраста: полное растворение камней наступило в половине случаев, растворение до микролитов — у 3 мальчиков и 1 девочки. Не было эффекта у 1 мальчика. В возрасте 3 лет в целом как полное (у 4), так и до микролитов (у 3) растворение желчных камней произошло только у каждого пятого ребенка (у 21,1%).

Такое распределение успешного растворения желчных камней подтверждает существующее мнение, что на эффективность литолиза влияют возраст больного и длительность формирования камня. Дети первого года жизни в этом плане являются единственно объективной группой, когда удастся зарегистрировать желчные камни на ранних стадиях их образования. В остальных случаях определение сроков инициации образования желчных камней весьма субъективно. Полученные данные позволяют рекомендовать проведение литолитической терапии у детей раннего возраста с первых месяцев жизни. Лечение тем эффективней, чем ранее оно начато.

Наблюдение детей с успешным литолизом желчных камней в последующие 3 года не обнаружило рецидивов камнеобразования, а также появления осадка. Полученные результаты противоречат данным литературы, согласно которым более половины растворившихся камней вновь рецидивируют спустя 2–3 года после окончания лечения. Данный факт можно объяснить нормализацией липидного обмена при проведении литолитической терапии у детей раннего возраста, что позволяет надеяться на перспективность консервативной терапии у таких детей. Следует обратить внимание, что у 14 детей с камнями в желчном пузыре, не получавших литолитическую терапию, при наблюдении на протяжении 3 лет

ни в одном случае не произошло спонтанного растворения желчных камней.

Из 74 детей раннего возраста с камнями в желчном пузыре 22 были оперированы. Больных беспокоили острые боли в животе, приводящие к необходимости госпитализации в хирургическое отделение. Всем детям была выполнена лапароскопическая холецистэктомия. Среди оперированных больных чаще встречались дети трехлетнего возраста, на втором году жизни оперирован только 1 ребенок. Соотношение мальчиков и девочек было одинаковым. У всех детей длительность заболевания составила более 1 года и выявлялись аномалии развития желчного пузыря и желчных путей (рис. 1).

Причиной острых болей в животе было вклинивание конкрементов в шейку желчного пузыря (у 8 детей) и пузырный проток (у 5). Известно, что эти области билиарного тракта являются наиболее чувствительными при прохождении и/или нахождении конкремента(ов). В других случаях (9) это были дисфункциональные расстройства желчного пузыря (3) и сфинктера Одди (9).

У оперированных детей одинаково часто обнаруживались как крупные (у 6), так и мелкие (у 5) камни. В основном это были множественные конкременты: по два камня выявлялось у 4 детей, более двух — у 5, единичные — только у 2. У половины детей, подлежащих холецистэктомии, имело место снижение сократительной функции желчного пузыря (у 9) вплоть до его атонии (у 2). Кроме того, у 9 детей были обнаружены клинические признаки холестаза.

При морфологическом исследовании желчного пузыря у детей с кистозно измененными протоками макроскопически стенка желчного пузыря была белесовато-серого цвета; микроскопически отмечалась десквамация эпителия, лимфогистиоцитарная

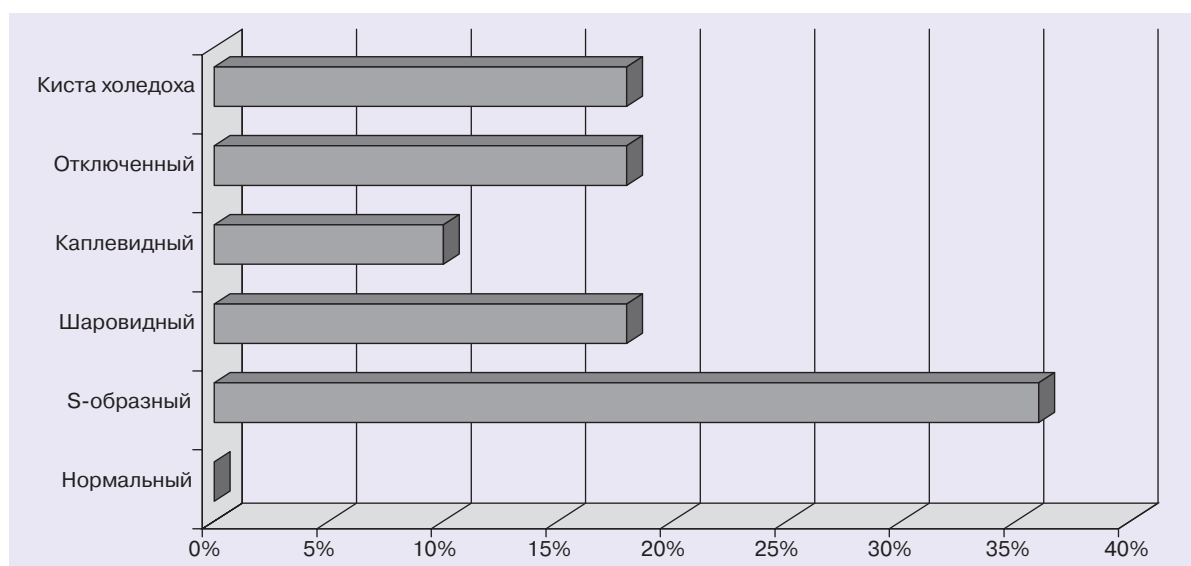


Рис. 1. Частота аномалий развития желчных путей у детей раннего возраста, перенесших холецистэктомию
Fig. 1. The frequency of congenital biliary tract malformations in infants after cholecystectomy

Таблица 2. Динамика показателей липидограммы крови (в мг/100мл) у детей раннего возраста на фоне литолитической терапии ($M \pm m$)Table 2. Dynamics of blood lipid profile in infants against the backdrop of litholytic therapy, ($M \pm m$)

Липиды мг/100 мл	До лечения	На фоне метафазы	После лечения
Общие липиды	667 \pm 12,4	682,6 \pm 13,3*	607 \pm 13,3
Фосфолипиды	163,9 \pm 3,7	167,5 \pm 4,2	166,6 \pm 3,7
Свободный холестерин	50,2 \pm 1,5	63,1 \pm 2,1*	49,5 \pm 1,3*
НЭЖК	62,8 \pm 5,2	71,5 \pm 3,1	66,3 \pm 3,3
Триглицериды	172,6 \pm 10,9*	136,5 \pm 6,48*	105,6 \pm 3,8*
Эфиры холестерина	105,9 \pm 2,9	110,1 \pm 6,4	111,5 \pm 3,7

Примечание. * $p < 0,05$ между показателями до и после лечения.
НЭЖК — незатерифицированные жирные кислоты.

инфильтрация вокруг артериол. Тогда как у детей с вколоченными камнями желчный пузырь был темно-зеленого цвета, микроскопически имел место диффузный склероз шейки и пузырного протока желчного пузыря. Определялся гиалиноз и склероз подслизистого слоя и мышечной оболочки. Наружные слои стенки желчного пузыря были плотные на ощупь, белесоватого цвета. У двух детей с отключенным желчным пузырем морфологически имел место его холестероз (рис. 2).

Полученные данные подтверждают ранее выдвинутое предположение, что холелитиаз у детей, независимо от возраста и причины болезни, сопровождается хроническим воспалительным процессом в желчном пузыре, конечным этапом которого является диффузный склероз желчного пузыря. Такие изменения, очевидно, были связаны с длительным нахождением камня в желчном пузыре, раздражаю-

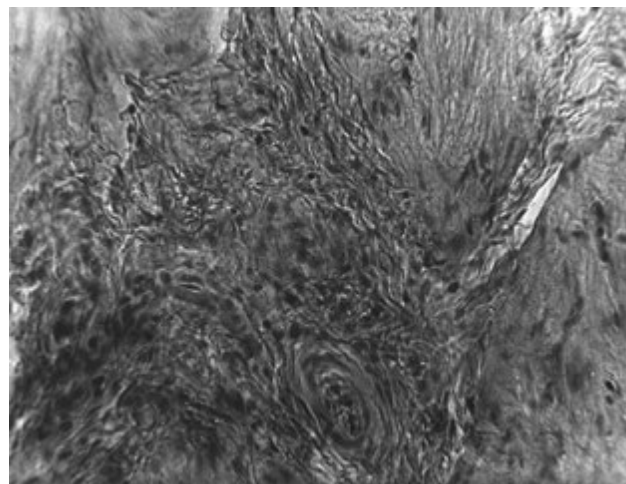


Рис. 2. Патогистологическое исследование стенки желчного пузыря мальчика Н., 3 лет. Межмышечный склероз стенки желчного пузыря. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$ (собственные данные)

Fig. 2. Histopathological study of the gallbladder wall in the boy N., three years old; H&E stain; $\times 400$: intermuscular sclerosis of the gallbladder wall (Your own data)

щим влиянием имбибирования микрокристаллами камней, а также травматическим действием конкремента и литогенной желчи на слизистую оболочку желчного пузыря.

Однако у 13 детей отмечалась инфильтрация эозинофилами и нейтрофилами, что указывало на остроту воспалительного процесса, а отсутствие перехода лимфогистиоцитарной инфильтрации в мышечный и серозный слои свидетельствовало в пользу обратимости патологического процесса. Во всех случаях воспалительный процесс в слизистой оболочке желчного пузыря сопровождался лимфогистиоцитарной инфильтрацией, отеком слизистой оболочки и нарушением микроциркуляции. Активность воспалительного процесса сопровождалась выраженной пролиферацией фибробластов, что характерно для благоприятного течения воспаления (рис. 3). Полученные данные подтверждают высказанное нами ранее предположение, что у детей раннего возраста причиной острых болей в животе чаще является дискоординация сфинктерного аппарата и моторики желчного пузыря, а не обострение воспалительного процесса.

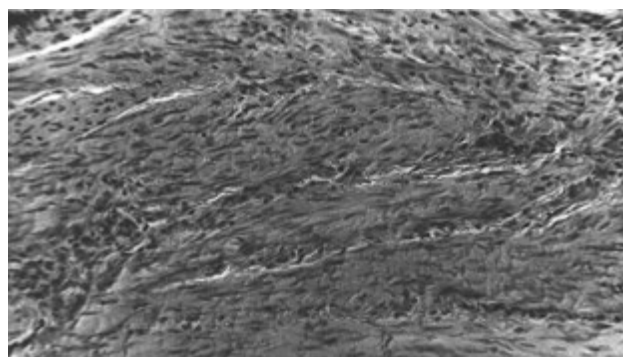


Рис. 3. Воспалительная лимфоплазматическая инфильтрация слизистой оболочки желчного пузыря мальчика К., 3 лет. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 250$ (собственные данные)

Fig. 3. Inflammatory lymphoplasmacytic infiltration of the mucosa of the gallbladder in the boy K., three years old. H&E stain, $\times 250$ (Your own data)

Однако обращал на себя внимание тот факт, что у 18 (81,8%) детей на протяжении первых 2–3 дней после операции отмечалось послабление стула. На протяжении 6–7 дней у 14 (63,6%) больных выявлялась стеаторея, у 5 (22,7%) — определялись кратковременные приступы болей в животе, купируемые самопроизвольно. Такая клиническая картина в постоперационном периоде у детей раннего возраста могла быть обусловлена отсутствием резервуарной функции желчного пузыря.

Известно, что удаление желчного пузыря, выполняющего роль «резервуара» для хранения желчи, приводит к увеличению нагрузки объемом на общий желчный проток и тем самым усугубляет как внутри-, так и внепеченочный холестаз [5]. В случаях повышенного тонуса сфинктера Одди, возникающего рефлекторно при холецистэктомии, нарушается не только отток панкреатического секрета, но и поступление желчи в двенадцатиперстную кишку. Дефицит желчи в активной фазе пищеварения в двенадцатиперстной кишке приводит к нарушению эмульгирования жиров. Последнее резко снижает активность панкреатической липазы, участвующей в катаболизме триглицеридов. Даже при достаточном количестве липаза в этих условиях не может обеспечить гидролиз жиров. Клинически эти изменения сопровождаются стеатореей (рис. 4).

Сохраняющийся уровень холереза создает повышенное давление в общем желчном протоке, способное преодолеть даже гипертонус сфинктера Одди, что приводит к его недостаточности. Самоистечение желчи в двенадцатиперстную кишку у части детей является основной причиной холагенной диареи после холецистэктомии.

Затекание желчи в вирсунгов и другие протоки поджелудочной железы (билиарно-панкреатический рефлюкс) способствовало развитию так называемого ферментативного панкреатита, сопровождающегося вторичной ферментативной недостаточностью органа с метеоризмом у 9 (40,9%) детей, полифекацией у 8 (36,4%) и непереносимостью жирной пищи у 5 (22,7%). В копрограмме определялись зерна крахмала — у 13 (59,1%), непереваренные мышечные волокна — у 7 (31,8%) и стеаторея у 6 (27,3%) больных. У 9 (40,1%) детей боли в животе сохранялись в течение более 4 нед (рис. 5).

Таким образом, холецистэктомия у детей раннего возраста сопровождается развитием сложных патофизиологических процессов, сопровождающихся нарушением переваривания (малассимиляции), всасывания (мальабсорбции) пищи. Основу этих нарушений чаще составляет вторичный транзитный дефицит (малдигестия) панкреатических ферментов, сочетающийся с нарушениями холереза. Ферментативная недостаточность поджелудочной железы становится одним из основных механизмов формирования постхолецистэктомического синдрома.

Морфологические изменения в стенке желчного пузыря носят обратимый характер, тогда как выполненная даже щадящим (лапароскопическим) способом холецистэктомия в этом возрасте способствует развитию постхолецистэктомического синдрома.

Следует помнить, что ферментативная недостаточность поджелудочной железы, увеличение холереза, с одной стороны, приводят к нарушению процессов пищеварения, с другой — влияют на метаболизм желчных кислот в сторону накопления вторичной (токсичной) желчной кислоты и тем самым усугубляют нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот, что при отсутствии адекватной терапии может приводить к рецидиву камнеобразования.

Не менее важным последствием холецистэктомии является защелачивание двенадцатиперстной кишки, способствующее избыточному бактериальному росту в тонкой кишке. Все это определяет выбор лекарственных средств для проведения противорецидивного лечения желчнокаменной болезни после холецистэктомии. Так, препаратами выбора для нивелирования постхолецистэктомического синдрома являются ферменты и пробиотики с высокой до-

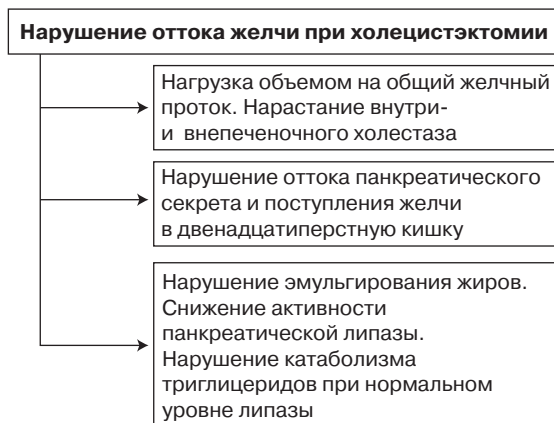


Рис. 4. Роль буферной функции желчного пузыря в генезе постхолецистэктомического синдрома у детей
Fig. 4. The role of the gallbladder buffer function in the genesis of post-cholecystectomy syndrome in children

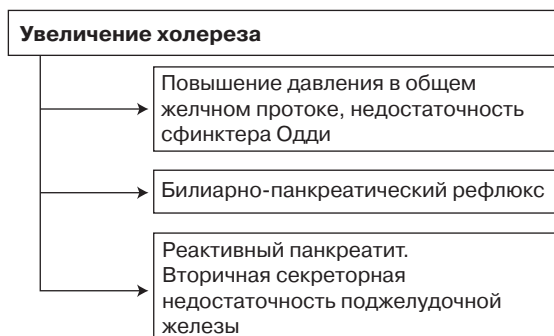


Рис. 5. Роль повышенного холереза в генезе постхолецистэктомического синдрома у детей
Fig. 5. The role of high choleresis in the genesis of the post-cholecystectomy syndrome in children

казательной базой. Коррекция энтерогепатической циркуляции желчных кислот осуществляется урсode-оксихолевой кислотой в сочетании с гепатопротекторами комбинированного действия.

Заключение

Резюмируя полученные данные, необходимо отметить, что приоритетным методом лечения желчнокаменной болезни у детей раннего возраста следует считать консервативную терапию, направленную

на нормализацию обменных нарушений и сохранение буферной функции желчного пузыря, что является профилактической мерой по предотвращению образования желчных камней.

Основное внимание педиатров должно быть направлено на компенсацию холестатических процессов у детей раннего возраста до образования камней, а в случаях их наличия — на активное и эффективное проведение литолитической терапии и коррекции постхолецистэктомического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. М: Анахарсис 2004; 347. [Ilchenko A.A. Cholelithiasis. Moscow: Anakharsis 2004; 347. (in Russ)]
2. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. М: «Анахарсис» 2006; 447. [Ilchenko A.A. Gallbladder and biliary system disorders. Moscow: Anakharsis 2006; 447. (in Russ)]
3. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Билиарная патология у детей. М: ООО «Медицинское информационное агентство» 2008; 376. [Zaprudnov A.M., Kharitonova L.A. Biliary tract pathology in children. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo 2008; 376. (in Russ)]
4. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Особенности желчнокаменной болезни в детском возрасте. Фрайбург: Д-р Фальк Фарма ГмбХ 2002; 97. [Zaprudnov A.M., Kharitonova L.A. Peculiarities of cholelithiasis in childhood. Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH 2002; 97. (in Russ)]
5. Петухов В.А., Туркин П.Ю. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при желчнокаменной
6. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Современные достижения в изучении холелитиаза. Детская гастроэнтерология. Под. ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. М 2002; 352–390. [Zaprudnov A. M., Kharitonova L. A. Recent advances in the study of cholelithiasis. In: Pediatric gastroenterology. A.A. Baranov, E.V. Klimanskaya, G.V. Rimarchuk (eds). Moscow 2002; 352–390. (in Russ)].
7. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М: «Атмосфера» 2006; 416. [Ivanchenkova R.A. Chronic biliary tract disorders. Moscow: Atmosphere 2006; 416. (in Russ)]

Поступила 10.04.18

Received on 2018.04.10

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.