

УДК: 616.36+616.34 – 08 – 036.12]=053.2

*Е.В. Прохоров, И.М. Островский, Т.В. Ленарт, Е.И. Виник*

## ХАРАКТЕР БИЛИАРНЫХ НАРУШЕНИЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

**Резюме.** Представлены результаты обследования 79 детей с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, в т.ч. хроническим неспецифическим неязвенным колитом, неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона. Более чем у трети пациентов выявлены билиарные нарушения. Включение в терапию препарата «Укрлив» способствует коррекции выявленных нарушений и улучшению течения заболевания в целом.

**Ключевые слова:** хронические воспалительные заболевания кишечника, билиарные нарушения, «Укрлив», дети

**Введение.** Среди заболеваний пищеварительной системы особое внимание педиатров привлекают хронические воспалительные заболевания кишечника (ХВЗК). Известно, что ХВЗК, не имеют четкой этиологической принадлежности, зачастую характеризуются выраженной кишечной симптоматикой, тяжелым течением, системными внекишечными проявлениями, нередко приводящим к инвалидности больного. Удельный вес ХВЗК в структуре болезней пищеварительного тракта составляет 19,8 % [14]. В последние годы наблюдается рост заболеваемости ХВЗК [1, 5]. К группе ХВЗК относят заболевания толстой кишки, как функционального (синдром раздраженного кишечника), так и органического (неспецифический язвенный колит — НЯК, болезнь Крона — БК, хронический неспецифический неязвенный колит — ХННК) происхождения. При этом, среди детей имеет место явное преобладание соотношения частоты встречаемости ХННК по отношению к НЯК и БК 40 : 1 — 30 : 1 [4, 5].

Примечательно, что практически все ХВЗК в той или иной мере сопровождаются внекишечными проявлениями [8, 17, 19]. Так, при БК, наряду с артралгиями, моноартритом, узловой эритемой, афтозным стоматитом, иридоциклитом, увеитом и др., исследователи рассматривают, холестаза и перихолангит [1, 18, 22]. В свою очередь при НЯК весьма характерным является развитие стеатоза печени. При этом, у детей в отличие от взрослых, перихолангит наблюдается редко, а картина хронического активного гепатита — часто [4, 15, 23].

По данным ряда исследователей поражения печени и желчевыводящих путей при ХВЗК неоднородны и имеют разные патогене-

тические механизмы формирования [2]. В частности, они варьируют от значимых метаболических нарушений (желчнокаменная болезнь, стеатогепатит) до аутоиммунных (первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз печени [3, 9, 20]).

Целью работы явилось изучение частоты и характера билиарных нарушений, а также оценка эффективности и безопасности их коррекции у детей с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника.

**Материалы и методы исследования.** Исследование выполнено в областной детской клинической больнице (г. Донецк). Всего обследовано 79 детей с ХВЗК в возрасте от 5 до 16 лет. Мальчики (52) составили 58,4 %, девочки (37) 41,6 % пациентов. Среди обследованных 45 больных с ХННК, 21 — с НЯК и 13 — с БК. Диагноз ХВЗК верифицировали согласно Протокола диагностики и лечения заболеваний кишечника у детей. (Приказ МОЗ Украины № 438 от 26.05.2010 г.).

Для решения цели исследования больные распределены на 2 группы. В I (основную) группу вошли 39 детей (23 — с ХННК, 10 — с НЯК, 6 — с БК), которые дополнительно к традиционной терапии основного заболевания с целью коррекции билиарных нарушений получали препарат урсодеооксиголевой кислоты — «Укрлив» (Фармацевтическая фирма «Cusum», Индия). II группу (сравнения) составили 40 пациентов (22 — с ХННК, 11 — с НЯК, 7 — с БК), находившихся на лечении в отделении, где получали терапию основного заболевания. Существенных возрастных, половых различий между группами пациентов не отмечалось. В обеих группах также во многом сходной была клиническая картина и тяжесть течения заболевания (табл. 1).

Наряду с общеклиническим обследованием больных, использовали лабораторные (клинический анализ крови, общий билирубин и фракции, сывороточный холестерин, АсАТ, АлАТ, копроцитограмма), а также инструментальные (УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, в ряде случаев — дуоденальное зондирование с микроскопическим исследованием желчи) методы исследова-

**Таблица 1.** Распределение детей с ХВЗК по возрасту

Диагноз	Возраст			
	Кол-во больных	5–7 лет (n = 26)	8–11 лет (n = 20)	12–15 лет (n = 33)
ХННК (n = 45)		17	11	17
НЯК (n = 21)		5	6	10
БК (n = 13)		4	3	6

ния. В связи с основным заболеванием детям проводились ректороманоскопия, ирриго- и ректоколоноскопия, биопсия слизистой оболочки толстой кишки с последовательной гистологической оценкой биоптатов.

По данным фиброколоноскопии у пациентов с ХННК в 89,3 % случаев регистрировался катаральный проктосигмоидит. У больных с НЯК отмечалось в основном, дистальное поражение толстого кишечника в виде левостороннего колита в 66,4 %, а у 33,6 % поражение слизистой оболочки всего толстого кишечника. У детей с БК в 79,3 % определялось тотальное поражение желудочно-кишечного тракта, начиная со слизистой ротоглотки и заканчивая областью ануса. Проведение фиброколоноскопии у детей с ХВЗК нередко выявляло сопутствующую патологию в виде полипов слизистой кишечника (14,3 %), язв прямой кишки (4,7 %), хронической анальной трещины (6,8 %).

По данным ирригографического исследования аномалии толстого кишечника констатированы у 11,6 % детей с ХННК, 15,8 % — с НЯК и 9,8 % с БК в виде долихосигмы, долихомегаколон, болезни Пайра, колоптоза и др. Практически у всех детей с ХВЗК на ирринограмме отмечались косвенные признаки колита, у отдельных пациентов в виде спастического, атонического, сегментарного колита, толсто-тонкокишечного рефлюкса.

**Результаты и обсуждение.** Как свидетельствуют материалы табл. 2, увеличение размеров желчного пузыря от верхней границы возрастной нормы регистрировалось в 28,8 % случаев у детей с ХННК, у 33,3 % — с НЯК и 38,5 % — с БК. Такая же тенденция просматривается и в отношении повышения экзогенности и утолщения стенок желчного

пузыря (более 2 мм) — (11,1 %, 23,8 %, 30,8 % и 15,6 %, 28,6 %, 30,7 % соответственно).

В 15,6 % случаев при ХННК, 28,6 % — при НЯК и 30,8 % — при БК в просвете желчного пузыря лоцировалась густая желчь с отчетливыми признаками сладж-синдрома, а также, в ряде случаев, — увеличение в размерах желчных протоков. Наличие гиперэхогенных включений в виде микролитоаза просматривалось у 8,9 % детей с ХННК, в 23,8 % случаях при НЯК и у 30,8 % — при БК. Анализируя полученные данные, нужно обратить внимание, что чем тяжелее поражение кишечника, тем выраженнее внекишечные билиарные нарушения.

Среди пациентов с выявленными признаками сладж-синдрома, микролитоаза с диагностической и лечебной целью проводилось дуоденальное зондирование с последующей микроскопией желчи. Данное исследование ввиду ряда объективных обстоятельств удалось выполнить только у 12 детей. Выяснилось, что при макроскопическом исследовании желчь в подавляющем большинстве случаев оказалась мутной, неоднородной, с включениями хлопьев, большого количества слизи. При микроскопии желчи во всех случаях определялось большое количество лейкоцитов (более 10 в поле зрения), аморфные соли желчных кислот, а также соли билирубината кальция, холестерина.

Сонографические изменения желчного пузыря до начала терапии по группам приведены в таблице 3.

В связи с выявленными сопутствующими билиарными расстройствами, пациентам I группы дополнительно к традиционной терапии включили препарат «Укрлив» для их коррекции. Выбор и назначение урсодеоокси-холевой кислоты (УДХК), в частности препарата «Укрлив» обусловлено его фармакологическими свойствами. Во-первых, — препарат является признанным гепатопротектором [6, 7, 26], оказывая также желчегонное, холелитолитическое, гиполлипидемическое и гипохолестеринемическое действие [3, 10, 27]. Установлено что, обладая высокими полярными свойствами, УДХК образует неток-

**Таблица 2.** Характер и частота сонографических изменений желчного пузыря у детей с ХВЗК

Сонографические изменения желчного пузыря	ХННК (n = 45)		НЯК (n = 21)		БК (n = 13)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Увеличение размеров	13	28,8	7	33,3	5	38,5
Повышение экзогенности стенок	5	11,1	5	23,8	4	30,8
Утолщение стенок	8	17,8	3	14,2	2	15,4
Сладж синдрома	7	15,6	6	28,6	4	30,7
Микролиты	4	8,9	5	23,8	4	30,8

**Таблица 3.** Характер и частота сонографических изменений желчного пузыря у детей с ХВЗК по группам до коррекции

Сонографические изменения желчного пузыря	I группа (n = 39)						II группа (n = 40)					
	ХННК (23)		НЯК (10)		БК (6)		ХННК (22)		НЯК (11)		БК (7)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Увеличение размеров	7	30,4	3	30,0	2	33,3	6	27,3	4	36,4	3	42,3
Повышение эхогенности стенок	2	8,7	2	20,0	2	33,3	3	13,6	3	27,3	2	28,6
Утолщение стенок	3	13,9	2	20,0	1	16,6	2	9,1	2	18,2	2	28,6
Сладж синдрома	4	17,4	3	30,0	3	50,0	3	13,6	2	18,2	2	28,6
Микролиты	2	8,7	2	20,0	3	50,0	2	9,1	2	18,2	3	42,3

сичные смешанные мицеллы с аполярными (токсичными) желчными кислотами, что снижает способность желудочного рефлюктата повреждать клеточные мембраны при билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите [11, 16, 28, 31]. Показано также, что УДХК формирует двойные молекулы, способные включаться в состав клеточных мембран гепатоцитов, холангиоцитов, эпителиоцитов ЖКТ, обеспечивая их стабилизацию и невосприимчивость к действию цитотоксичных мицелл [13, 29].

Уменьшая концентрацию токсичных для гепатоцитов желчных кислот и стимулируя холерез, УДХК эффективно способствует разрешению внутрипеченочного холестаза [21, 29, 30]. Наряду с этим, данная кислота уменьшает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и понижения секреции в желчь. Таким образом, при использовании УДХК повышается растворимость холестерина в желчи, уменьшается ее литогенный индекс, что ведет к растворению холестериновых желчных камней и предупреждению образования новых конкрементов.

Кроме того, исследователями установлено иммуномодулирующее действие УДХК, которое обусловлено угнетением экспрессии антигенов HLA-1 на мембранах гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах, нормализацией естественной киллерной активности лимфоцитов и др. [24, 31]. В ряде работ показано, что

УДХК достоверно задерживает прогрессирование фиброза, а также замедляет процессы преждевременного старения и гибели гепатоцитов, холангиоцитов у детей с муковисцидозом [12, 27].

Резюмируя, следует констатировать, что на сегодня установлены цитопротективное, холеретическое, литолитическое, гипохолестеринемическое, антиапоптотическое и иммуномодулирующее действие.

В Украине препарат «Укрлив» выпускается в двух лекарственных формах в виде суспензии, 250 мг/5 мл во флаконе по 200 мл и таблеток по 250 мг. Разрешен к использованию у новорожденных и детей раннего возраста. Средняя суточная доза составляет 10–15 мг/кг массы тела ребенка, которая может использоваться от одного до трех раз в сутки.

В группе больных, дополнительно получающих «Укрлив», с целью коррекции билиарных нарушений в течение 1 месяца, при контрольном сонографическом исследовании (табл. 4) отмечается выраженная положительная динамика сонографических изменений желчного пузыря, особенно касающихся признаков сладж-синдрома, микролитиаза.

Повышение эхогенности и утолщение стенок желчного пузыря в группе пациентов, дополнительно получающих «Укрлив», зарегистрировано всего лишь у 8,7 % детей с ХННК, 10,0 % — с НЯК и 16,7 % — БК, а у детей из группы, получающих традиционное лечение, вышеперечисленные изменения сохранились

**Таблица 4.** Характер и частота сонографических изменений желчного пузыря у детей с ХВЗК по группам после коррекции

Сонографические изменения желчного пузыря	I группа (n = 39)						II группа (n = 40)					
	ХННК(23)		НЯК(10)		БК(6)		ХННК(22)		НЯК(11)		БК(7)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Увеличение размеров	5	21,7	2	20,0	1	16,7	5	22,7	4	36,4	3	42,3
Повышение эхогенности стенок	2	8,7	1	10,0	1	16,7	3	13,6	2	18,2	2	28,6
Утолщение стенок	2	8,7	0	0,0	0	0,0	2	9,1	2	18,2	1	14,3
Сладж синдрома	3	13,1	1	10,0	1	16,7	2	9,1	1	9,1	2	28,6
Микролиты	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	9,1	2	18,2	2	28,6

практически на прежнем уровне (13,6 %, 18,2 %, 28,6 % соответственно). Подобная тенденция отмечается и в отношении признаков застоя желчи. У детей I группы к моменту повторного ультразвукового исследования аналогичные позитивные сдвиги касались и частоты регистрации и выраженности признаков сладж-синдрома, микролитиаза. Ни у одного ребенка I группы не лоцировались микролиты в желчи, в то время как у пациентов II группы сохранялись выраженные признаки сладж-синдрома, микролитиаза — 9,1 % при ХННК, 18,2 % при НЯК, 28,6 % при БК.

Повторное исследование желчи, взятой при дуоденальном зондировании, удалось провести всего лишь у 7 пациентов I группы и у 5 пациентов — во II.

Дуоденальное зондирование у пациентов, выполненное повторно, получивших курс терапии препаратом «Укрлив», показало, что желчь характеризовалась как более прозрачная, однородная, с минимальным содержанием слизи. При микроскопии визуализировались единичные лейкоциты. Аморфные соли желчных кислот, соли билирубината кальция, холестерина практически не определялись. В то же время у пациентов, не получавших коррекции билиарных нарушений, сохранялись макро- и микроскопические изменения желчи, в виде ее сгущения, сладж-синдрома.

**Выводы.** Билиарные нарушения у детей с ХВЗК в виде увеличения размеров желчного пузыря, повышения экзогенности и утолщения стенок желчного пузыря, признаков сладж-синдрома, наличия микролитов регистрируются преимущественно у детей с НЯК и БК, реже при ХННК.

Наличие подобных нарушений определяет целесообразность включения детям с ХВЗК препарата УДХК, в частности, «Укрлив».

Назначение препарата «Укрлив» больным с ХВЗК и сопутствующими билиарными расстройствами способствует устранению названных нарушений, что улучшает течение основного заболевания в целом.

При назначении «Укрлив» пациентам с ХВЗК и сопутствующими билиарными нарушениями каких-либо побочных эффектов выявлено не было, отмечена хорошая переносимость препарата.

*Ye.V. Prokhorov, I.M. Ostrovskiy, T.V. Lenart, Ye.I. Vinik*

#### CHARACTER OF THE BILIARY IMPAIRMENTS IN CHILDREN WITH CHRONIC INFLAMMATORY INTESTINAL DISEASES

**Abstract.** The article represents the examination results of 79 children with chronic inflammatory intestinal diseases including non-specific and specific ulcerative colitis, and Crohn's disease. In more than one third of the patients, biliary impairments have been diagnosed.

*Inclusion of "Ukrliv" preparation into the treatment favours correction of the revealed impairments and improves the general course of the disease.*

**Key words:** chronic inflammatory intestinal diseases, biliary impairment, "Ukrliv", children

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.В., Садчиков В.Д., Белоусова О.Ю. Хронічний коліт та синдром подразненого кишечника у дітей: питання дефініції / Актуальні проблеми і напрями розвитку педіатрії на сучасному етапі: Матер. конгресу педіатрів України. – К., 2003. – С. 183-184.
2. Богомаз Л.В., Щербаков П.Л., Царькова О.Н. и др. Диагностический алгоритм заболеваний билиарного тракта у детей // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. – 2010. – № 1. – С. 8-14.
3. Булатов В.П., Камалова А.А., Хуснуллина Г.А. и др. Клинические, анамнестические, ультрасонографические и микробиологические особенности желчно-каменной болезни в детском возрасте // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2009. – № 5. – С. 40-43.
4. Белоусов Ю.В., Садчиков В.Д., Белоусова О.Ю., Долгая О.В. Классификационные морфологические характеристики хронического неспецифического неязвенного колита у детей // Международный медицинский журнал. – 2004, Т. 10, № 2. – С. 29-31.
5. Белоусова О.Ю. Дифференциальный диагноз хронического колита у детей // Международный медицинский журнал, 2003, т. 9, № 2, С. 125-127.
6. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 28-34.
7. Дегтярева И.И., Скрипник И.Н., Невоит А.В. и соавт. Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Новые медицинские технологии. – 2002. – № 6. – С. 18-23.
8. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Актуальные аспекты заболеваний билиарного тракта в детском возрасте // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. – 2010. – № 1. – С. 3-7.
9. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Билиарная патология у детей. М.: Мединформгентство. – 2008. – 376 с.
10. Невоит А.В. Неизвестная известная урсодезоксихолевая кислота. Современные аспекты применения в практике врача-интерниста // Здоровья Украины. – 2007. – № 7/1. – С. 26-27.
11. Потяженко М.М., Невоит А.В. Сервисная гепатопротекторная терапия урсодезоксихолевой кислотой // Здоровья Украины. – 2007. – № 18. – С. 69-71.
12. Семенова О.В. Желчнокаменная болезнь у детей – проблема педиатров и хирургов // Новости хирургии. – 2006. – № 1. – С. 65-71.
13. Скрипник І.М., Невоит Г.В., Дегтярьова І.І., Невоит М.М. Роль та місце урсодезоксихолевої кислоти (Урсосану) в лікуванні захворювань печінки і шлунково-кишкового тракту: застосування в клінічній практиці гастроентеролога, терапевта, сімейного лікаря // Про. Мед.СS (Про. Мед. ревью): Збірн. наук. - медич. статей. – К., 2005. – С. 11-15.
14. Харченко Н.В., Анохіна С.В., Бойко С.В. Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом // Сучасна гастроентерол. – 2006. – № 1. – С. 36-39.
15. Царькова О.Н., Запруднов А.М., Харитонов Л.А. и др. Билиарный сладж: клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2009. – № 6. – С. 38-42.
16. Ильченко А.А., Богатырева О.Е., Шибаева Л.О. Урсодезоксихолиевая кислота. Клинико-морфологическое исследование при желчнокаменной болезни, сочетающейся с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны // Южно-Рос. мед. журн. – 2002. – №1. – С. 52-54.

17. Бойко Т.И., Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника //Новости фармации и медицины. – 2010. – № 18 ( 341).
18. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – С. 386-423.
19. Григорьева И.Н. Основные факторы риска желчно-каменной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – № 6.- С. 17-22.
20. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Особенности клинического проявления холелитиаза у детей // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1995. – № 2. – С. 29.
21. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Лечение детей с желчнокаменной болезнью // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2000. – № 2. – С. 39.
22. Ковалева Л.П., Сизых Т.П. Современные теории изменения желчи при холелитиазе // Сибирск. мед. журнал. – 2006. – № 1.– С. 11-15.
23. Лупаш Н.Г. Желчнокаменная болезнь у детей раннего возраста (клинико-патогенетические, эпидемиологические аспекты): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 37 с.
24. Мараховский Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – № 1. – С. 81-92.
25. Шеина П.В., Чердниченко А.М. Клинико-anamnestическая характеристика детей с желчнокаменной болезнью // Уральск. мед. журн. 2007. – № 5. – С. 15-19.
26. Flrkemeier V. Action of Ursodeoxycholic Acid // Cholestatic Liver Disease, 2004. – 111 p.
27. Larazidis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid «mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders» // J. Hepatology. – 2001. – Vol. 35. – P. 134-136.
28. Pares A., Caballeria L., Rodes J. et al. Long-term effect of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis result of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Liver // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 32. – P. 561-566.
29. Paumgarther G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: Mechanisms of action and therapeutic use revisited // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P. 525-531.
30. Paumgartner G. Importance of bile acids in the pathogenesis and therapy of hepatic diseases / Cholestatic Liver Disease, 2004. – 111 p.
31. Pelletier G., Roulat D., Davion T., et al. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcohol-induced cirrhosis and jaundice // Hepatology. - 2003. - Vol. 37. - P. 887-892.