

**З.В. Єлоєва**

Харківська медична академія післядипломної освіти

Патогенетична терапія при біліарних порушеннях у дітей

Ключові слова

Гепатобіліарна система, біліарні порушення, холестаза, запалення, літогенез, вірусний гепатит А, ліпідний комплекс жовчі, віддалені наслідки, диференційована корекція, профілактичні заходи.

Раніше вважалося, що вірусний гепатит А не залишає порушень, але це стосується ураження печінки, тобто саме гепатиту, а не наслідків з боку жовчовивідної системи, тригером яких є холестаза як один із печінкових синдромів. Згідно з даними літератури, після перенесеного вірусного гепатиту А у 20 % дітей мають місце порушення жовчовиділення [5]. Вивчення причин формування біліарної патології та пошук методів її прогнозування з використанням профілактичних заходів можуть запобігти хронізації біліарних порушень.

Захворювання печінки в цілому та вірусний гепатит А зокрема можуть бути причиною внутрішньопечінкового холестаза, порушення синтезу компонентів ліпідного комплексу жовчі, запалення та літогенезу [3]. Проте визначення частоти порушень жовчовиділення у хворих на вірусний гепатит А спричиняє значні труднощі через атиповий, часто латентний, перебіг [2].

Біліарні порушення, які формуються після перенесеного вірусного гепатиту А, перебігають тяжче, ніж у хворих, які не мали вірусних гепатитів в анамнезі. Більшість хворих з віддаленими наслідками вірусного гепатиту А стають постійними пацієнтами гастроентерологів [4]. Цьому можна запобігти, якщо своєчасно, ще в гострій фазі вірусного гепатиту А, передбачити можливість розвитку ускладнень і вжити профілактичних заходів [1].

Особливості перебігу вірусного гепатиту А в гостру фазу не свідчать про загрозу хронізації процесу, але можуть стати підставою, щоб запідозрити розвиток біліарної патології у майбут-

ньому [6]. При циклічному перебігу найчастіше спостерігається одужання, а при затяжному, ациклічному — розвиваються або поглиблюються захворювання жовчного міхура та жовчних протоків. Цьому сприяють також й інші чинники: пубертатний період, несприятливе преморбідне тло ендокринної та гастроентерологічної патології, дисбіоз кишечника.

Ранні зміни жовчовивідної системи пояснюються вірусним ураженням епітелію жовчних протоків, пізні — порушенням реологічних властивостей жовчі, на тлі цього активізується вторинна бактеріальна флора [7]. При холестазі знижуються бактерицидні властивості жовчі та підвищується вміст білка в ній; жовч стає живильним середовищем для мікроорганізмів.

Питання профілактики та диференційованої корекції біліарних порушень унаслідок вірусного гепатиту А у дітей майже не розроблені, що зумовлено труднощами ранньої діагностики. Також відсутні чіткі критерії прогнозування біліарної патології унаслідок вірусного гепатиту А.

Метою роботи було підвищення ефективності корекції та профілактики біліарної патології у дітей шляхом розробки критеріїв діагностики і прогнозування розвитку ранніх біліарних порушень на підставі клініко-параклінічного вивчення стану гепатобіліарної системи.

Матеріали та методи

Обстежено 150 дітей віком 8–14 років, з них 105 із циклічним перебігом вірусного гепатиту А, решта — із затяжним або ациклічним перебігом захворювання, які перебували у гепатитному від-

діленні дитячого інфекційного стаціонару, а потім спостерігались у дитячих поліклініках. Контрольну групу склали 17 здорових дітей.

Були використані бактеріологічний, цитологічний, біохімічний, біофізичний та імунологічний методи дослідження жовчі. При бактеріологічному дослідженні вивчали мікробну флору жовчі та визначали її чутливість до антибіотиків згідно з наказом № 535 («Унифицированные микробиологические исследования в клинико-диагностической лаборатории», 1985). Цитологічне дослідження жовчі включало мікроскопію в прямому та фазово-контрастному світлі. Біофізичне дослідження жовчі передбачало проведення реакції коагуляції та мікроскопії в поляризованому світлі. При біохімічному дослідженні жовчі визначали рівень загального холестерину, сумарних жовчних кислот, фосфоліпідів, загального білірубину. Вміст місцевих імуноглобулінів А (загальних, сироваткових, секреторних) визначали за допомогою моноспецифічних сироваток Російського НДІ вакцин і сироваток ім. І.І. Мечникова.

Статистичну обробку проведено за допомогою параметричних і непараметричних методів залежно від типу розподілу величин (метод Фішера – Стьюдента, критерій інверсій і Вілкоксона-Манна – Уїтні, критерій Уайта). Визначали вірогідність випадковості відмінностей (p). Для розробки критеріїв прогнозування ранніх біліарних порушень використовували метод характеристичних інтервалів В.С. Генеса (1967).

Системний аналіз стану біліарної системи організму хворих з різними типами перебігу вірусного гепатиту А проведено за допомогою факторного аналізу. В програмі Statgraphics Plus 3.0 (Manugistic Inc. США) побудовано факторну модель, яка включала застосування процедур головних компонент і варимакс-обертання, а також здійснено математичне моделювання та класифікацію хворих за типом біліарних порушень. Дискримінантний аналіз дав змогу провести математичне перетворення багатомірного простору вихідних ознак для перевірки гіпотези їх об'єднання в кластери, виділення найбільш інформативних ознак з побудовою алгоритму апостеріорної класифікації об'єктів, а також експертної системи.

Результати та обговорення

Аналіз кількісних і якісних показників жовчі свідчить про те, що при затяжному або ациклічному перебігу вірусного гепатиту А підвищені рівні загального холестерину ($p < 0,001$), печінкової порції сумарних жовчних кислот ($p < 0,01$), фосфоліпідів ($p < 0,001$), міхурової порції за-

гального білірубину ($p < 0,01$) та загальна молярна концентрація ($p < 0,001$), що зумовлено значним холестазом, коли збільшення концентрації біохімічних компонентів жовчі переважає над її зменшенням унаслідок печінково-клітинної недостатності; рівень імуноглобуліну А (IgA) збільшений переважно за рахунок секреторного IgA ($p < 0,001$), що може бути місцевою імунною відповіддю на явища застою жовчі з наступним запаленням стінок жовчного міхура та жовчних проток. У дітей із затяжним перебігом вірусного гепатиту А фазовий склад жовчі свідчить про неповну гетерогенність з переважанням кристалічних форм ($p < 0,001$); механізм кристалізації ліпідів – аномальний дисклінаційний механізм кристалізації ліпідів ($p < 0,001$); дискринія свідчить про наявність осадових елементів в багатьох полях зору та помірну кількість слизу ($p < 0,001$), має місце велика кількість запальних елементів – дійсних лейкоцитів, переважно нейтрофілів, клітин епітелію ($p < 0,001$), нативний ріст патогенної флори або масовий ріст умовно-патогенної флори; реакція коагуляції – позитивна ($p < 0,001$).

При циклічному перебігу вірусного гепатиту А вміст міхурової порції сумарних жовчних кислот, фазовий склад жовчі, IgA та секреторний IgA практично не відрізняється від контрольних показників ($p > 0,05$); рівень сумарних жовчних кислот і фосфоліпідів – вищий за нормативні показники, що свідчить про наявність ознак холестазу навіть у разі сприятливих варіантів перебігу захворювання. Рівень загального білірубину нижчий від контрольних значень ($p < 0,001$) унаслідок порушення синтетичної функції печінки. Фазовий склад жовчі характеризується повною гетерогенністю з великою кількістю рідкокристалічних форм; механізм кристалізації ліпідів переважно дендритний, близький до нормального; при мікроскопії в звичайному світлі виявлено лише поодинокі осадові елементи та невеликий вміст слизу; фазово-контрастна мікроскопія не виявила патологічної картини; при бактеріологічному дослідженні виявлено лише незначну активацію умовно-патогенної флори, а реакція коагуляції мала сумнівні результати.

Результати проведених досліджень свідчать про патогенетичну роль холестазу у формуванні дискінезій жовчовивідних шляхів, холецистохолангітів і холелітіазу внаслідок вірусного гепатиту А, особливо при затяжному або ациклічному перебігу гострої фази захворювання.

Таким чином, зазначені лабораторні показники можна використовувати як критерії прогнозування ранніх біліарних ускладнень вірусного гепатиту А у дітей.

Побудована нами факторна модель дала змогу виділити з 28 вивчених показників 7 найголовніших чинників. Інформація, яка міститься в них, описує 85,5 % варіабельності вихідних даних.

Використаний системний підхід до узагальнення одержаних результатів дав змогу перейти до інтегрального опису літогенезу, холестази та ступеня напруження регуляторних механізмів місцевої імунної системи жовчі.

Проведено оцінку міжгрупових відзнак за інтегральними показниками за допомогою дисперсійного аналізу власних значень виділених чинників.

Установлено, що характер біліарних порушень, які розвиваються внаслідок вірусного гепатиту А, залежить від переважаючих патогенетичних чинників, як холестази, запалення, літогенез. На підставі цих досліджень було виявлено чотири типи біліарних порушень (суто холестатичні, запальні + холестатичні, холестатичні + літогенні, запальні + холестатичні + літогенні), що може бути показанням для призначення диференційованої патогенетичної терапії.

При циклічному перебігу захворювання та за відсутності вираженої тяжкості стану терапія обмежувалася режимом, дієтою, гепатопротекторами, вітамінами. У гострий період вірусного гепатиту А холеретики протипоказані, оскільки вони можуть посилювати некротичні процеси в печінці. Дітям із затяжними, переважно холестатичними, варіантами перебігу призначали засоби, що поліпшують реологічні властивості жовчі (препарати жовчних кислот, холеретики, сорбенти). Ураховуючи вірогідність тригерного ефекту холестази в плані виникнення запальних і літогенних змін у жовчному міхурі, ми призначали також за показаннями антибактеріальні та літолітичні засоби. Хворим з літогенними змінами на тлі базисної терапії проводили урсотерапію препаратами жовчних кислот («Урсофальк», «Урсохол»). Хворим із запальними змінами з урахуванням чутливості жовчі призначали антибіотикотерапію.

Наводимо схему диференційованого патогенетичного лікування.

За наявності лише холестатичних змін пропонували таке лікування:

- істинні холеретики рослинного походження (берберин, геранол, конвафлавін, олеметин, розанол, танафлон, танацехол, «Фебіхол», флакумін, фламін, «Холосас») протягом місяця — за півгодини до їди 3–4 рази на добу, а також гідрохолеретики (препарати валеріани, мінеральні води) і жовчогонні рослини;
- ентеросорбенти кремнійорганічні (силікагель), синтетичні («Ентеросорб», «Смекта», «Сорбогель») або комбіновані («Мікросорб»,

«Мультисорб», «Полісорб», «Фітосорб», «Ентеросгель») протягом 3 тиж з інтервалом не менше ніж 2 год після прийому інших препаратів;

- препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) («Урсофальк», «Урсохол») з розрахунку 10–15 мг/кг маси тіла на добу після їди (1/3 дозової дози вранці, 2/3 — увечері) протягом 2 міс;
- загальна тривалість лікування — 2,0–2,5 міс;
- контроль терапії: динаміка параклінічних показників (переважно біохімічних);
- терапія може бути доповнена антиоксидантами (вітаміни А, Е та С, фолієва кислота, «Віталонг»); адаптогенами (елеутерокок, женьшень, китайський лимонник, ехінацея, «Імунал»); судинними засобами («Рибоксин», «Троксевазин»); гепатопротекторами («Антраль», «Гепабене», «Гепатофальк», «Гептрал», «Дуфалак», «Карсил», «Лактофальк», «Легалон», «ЛІВ-52», «Силібор», тіотріазолін).

За наявності запальних і холестатичних змін:

- антибактеріальні засоби (напівсинтетичні пеніциліни, нітрофурановий ряд) протягом 10–14 днів. Макроліди та фторхінолони мають гепатотоксичну дію;
 - антихолестатична терапія (холеретики, ентеросорбенти, препарати УДХК) — після закінчення антибіотикотерапії;
 - загальна тривалість лікування 2,5–3,0 міс;
 - контроль терапії: динаміка біохімічних показників;
 - терапія також може бути доповнена антиоксидантами, адаптогенами, судинними засобами, гепатопротекторами.
- За наявності холестатичних і літогенних змін:
- істинні холеретики рослинного походження, гідрохолеретики і жовчогонні рослини протягом місяця;
 - ентеросорбенти протягом 3 тиж;
 - препарати УДХК протягом 3 міс;
 - загальна тривалість лікування — 3,0–3,5 міс;
 - контроль терапії: динаміка параклінічних показників;
 - терапія може бути доповнена зазначеними вище засобами.

У разі комбінованих порушень, які об'єднують запальні, холестатичні та літогенні зміни:

- антибактеріальна терапія протягом 10–14 днів;
- антихолестатична терапія (холеретики, ентеросорбенти, препарати УДХК) — після закінчення антибіотикотерапії;
- загальна тривалість лікування 3,5–4,0 міс;
- контроль терапії: динаміка параклінічних показників.

Позитивний результат лікування зі зворотним розвитком клініко-параклінічних ознак біліарних порушень спостерігається у 50,2 % дітей, які одержали базисну терапію, і у 89,4 %, які отримали комплексну диференційовану патогенетичну терапію.

39 дітей з виявленими біліарними порушеннями були обстежені в катамнезі (через 1,5–2,0 роки), з них 17 одержали традиційну базисну терапію і 22 — додатково диференційовану патогенетичну терапію.

Серед 17 дітей у 12 зберігся астеновегетативний синдром, відзначено виражені патологічні зміни клініко-параклінічних показників, більшість з них були змінені щодо вихідних даних невірогідно або з малим ступенем вірогідності, що свідчить про наявність тих чи тих змін жовчовивідної системи. У 22 дітей патологічних синдромів не було.

Висновки

Затяжні або ациклічні варіанти вірусного гепатиту А слід вважати загрозливими щодо розвитку біліарної патології.

Холестаза, виявлений при комплексному вивченні жовчі, переважає при затяжних або ациклічних варіантах вірусного гепатиту А та є тригерним агентом послідовних процесів запалення і літогенезу.

Циклічні варіанти вірусного гепатиту А не мають біліарних порушень; затяжні або ациклічні з переважанням холестаза варіанти супроводжуються порушеннями жовчовивідної системи, які перебігають на тлі запальних та літогенних змін.

Застосування науково обґрунтованих критеріїв прогнозування дало змогу серед дітей-реконвалесцентів після вірусного гепатиту А з різними варіантами перебігу виділити хворих з біліарними порушеннями: холестатичними, запальними, літогенними і розробити диференційоване патогенетичне лікування.

У катамнезі у дітей, які одержали диференційовану патогенетичну терапію, біліарні порушення були відсутні, а у дітей, які одержали традиційну базисну терапію, позитивний ефект мав місце лише у 37,5 % випадків.

Список літератури

1. Гунякова В.К. Вирусный гепатит у детей: клинико-эпидемиологические и социальные аспекты // Рос. педиатр. журн.— 2006.— № 3.— С. 21—25.
2. Гураль А.Л., Шагинян В.Р., Сергеева Т.А. та ін. Сучасний стан проблеми вірусних гепатитів в Україні // Сімейна медицина.— 2006.— № 1.— С. 14—16.
3. Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия.— М.: Мир, 2000.— 469 с.
4. Крамарев С.А. Вирусные гепатиты у детей // Клин. иммунол., алергол., инфектол.— 2005.— № 1.— С. 17—20.
5. Майер К.Л. Гепатит и последствия гепатита.— М.: Гэотар-Медицина, 2007.— 720 с.
6. Мансурова И.Д., Олимова С.О., Мансуров Ф.Х. и др. Опыт дифференциальной диагностики холестатических поражений печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2007.— Т. 10, № 5.— С. 83.
7. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.В. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей.— М.: Новая волна, 2003.— 432 с.

З.В. Елоева

Патогенетическая терапия при билиарных нарушениях у детей

Работа посвящена выяснению роли желчевыделения при вирусном гепатите А у детей, по результатам обследования 150 детей. При выявлении патофизиологических изменений, свидетельствующих о вероятности возникновения билиарных расстройств, предложены направления их коррекции. У 105 из 150 обследованных детей вирусный гепатит А протекал циклично, у остальных — ациклично, с превалированием холестаза. Контрольная группа состояла из 17 здоровых детей. Для исследования биофизических свойств желчи использовали микроскопию в поляризованном свете и коагуляционную пробу. При биохимическом исследовании желчи определяли уровень общего холестерина, суммарных желчных кислот, фосфолипидов. Полученные результаты указывают на патогенетическую роль холестаза в формировании холецистохолангитов и холелитиаза вследствие вирусного гепатита А у детей. Холестаз может быть триггерным агентом литогенеза, а также инициатором воспалительного процесса в желчных путях. Ациклические варианты течения вирусного гепатита А у детей прогностически неблагоприятны из-за развития холецистохолангита и холелитиаза. Обнаружение в желчи факторов холестаза, воспаления и литогенеза является показанием для проведения антихолестатической, противовоспалительной и литолитической терапии.

Z.V. Yeloyeva

The pathogenetic therapy during the biliary disorders in pediatric patients

The article elucidates the role of cholekinesis during the viral hepatitis A in children based on the results of investigations of 150 pediatric patients. In the case of the exposure of pathophysiological alterations suggesting about the possibility of the onset of biliary disorders, the approaches to their correction have been proposed. It has been shown that in 105 from 150 investigated children the viral hepatitis A have had cyclic course, and in the rest it was of acyclic character with prevailing of cholestasis. The control group included 17 healthy children. The bio-physical bile properties were investigated microscopically in polarizing light and with the coagulating test. The total cholesterol, total bile acids and phospholipids levels were determined during the biochemical bile investigation. The obtained results show the pathogenetical role of cholestasis in the formation of cholecystocholangitis and cholelithiasis as a result of viral hepatitis A in children. The cholestasis may be the trigger agent of lithogenesis as well as initiator of the inflammatory process in bile ducts. The acyclic variants of the course of viral hepatitis A in children are prognostically unfavorable due to the development of cholecystocholangitis and cholelithiasis. The exposure of factors of cholestasis, inflammation and lithogenesis in bile serves as the indication for the conduction of anticholestatic, anti-inflammatory and litholytic therapy.

Контактна інформація

Слоєва Заліна Володимирівна, д. мед. н., доцент, проф. кафедри
61022, м. Харків, вул. Чичибабіна, 2, кв. 132
Тел. (57) 705-41-39. E-mail: workze@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 19 квітня 2011 р.