



Гепатопротекторы в комплексной терапии желчнокаменной болезни у детей

Л.А. Харитонова

Адрес для переписки: Любовь Алексеевна Харитонова, luba2k@mail.ru

Статья посвящена патогенетическому обоснованию необходимости применения гепатопротекторов у детей с желчнокаменной болезнью. Особое внимание уделено собственному опыту применения гепатопротекторов в педиатрической практике. Обоснована необходимость выбора гепатопротектора с учетом механизма его действия. Показаны преимущества применения гепатопротекторов метаболического действия при желчнокаменной болезни у детей.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, гепатопротекторы, дети

Введение

Последние годы наблюдается тенденция к росту заболеваний билиарного тракта, включая желчнокаменную болезнь (ЖКБ), как у взрослых, так и у детей. По данным разных авторов, у детей частота функциональных нарушений сфинктера Одди, желчных путей и желчного пузыря варьирует от 18 до 53%, ЖКБ – от 0,1 до 1%, аномалий развития – от 38 до 41% [1–3]. По прогнозам, в ближайшие годы сохранится рост заболеваний билиарной системы, обусловленных как дисфункциональными расстройствами желчных путей, так и метаболическими нарушениями печени. Несмотря на широкую распространенность этих заболеваний, их лечение у детей сопряжено с определенными трудностями. Речь, в частности, идет о возрастных особенностях и сложности дозирования препаратов из-за отсутствия детских форм. С патогенетических позиций наиболее обоснованными для коррекции обменных нарушений печени, ни-

велирования холестатических процессов и рефлюксных нарушений считаются препараты желчных кислот [4–7]. Однако кроме препаратов, влияющих на литогенные свойства, для успешного лечения заболеваний билиарного тракта необходимы гепатопротекторы – лекарственные средства, стабилизирующие клеточные мембраны гепатоцитов, нивелирующие воспалительные процессы, регулирующие процессы эвакуации желчи по протоковой системе.

Клинико-патогенетическое обоснование назначения гепатопротекторов при желчнокаменной болезни у детей

ЖКБ – многофакторное заболевание. Среди причин, приводящих к развитию болезни, следует выделить наследственную детерминированность по системе HLA, нарушения питания, гиподинамию, экологические и другие факторы. Между тем ведущая роль в патогенезе ЖКБ принадлежит трем факторам:

- наследственной предрасположенности;
- нарушению моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря;
- обменным нарушениям (рис. 1).

В основе патогенеза ЖКБ лежит нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот – непосредственных участников синтеза и транспорта холестерина. Так, первичные желчные кислоты – холевая и хенодезоксихолевая синтезируются в печени из холестерина, конъюгируются с глицином и таурином и секретируются в составе желчи в двенадцатиперстную кишку. Под воздействием индигенной микрофлоры кишечника происходит деконъюгация первичных желчных кислот с образованием вторичных – дезоксихолевой и литохолевой. Последние всасываются путем диффузии и активного транспорта в дистальном отделе толстой кишки, попадают в порталный кровоток и быстро захватываются гепатоцитами. Там они вновь подвергаются конъюгации, ингибируют холестерин – альфа-гидроксилазу, подавляют синтез первичных желчных кислот из холестерина, затем вновь секретируются в составе желчи. В кишечнике всасывается до 95% желчных кислот. Их потери с калом составляют 0,3–0,6 г/сут. Механизм энтерогепатической циркуляции обеспечивает «сбережение» желчных кислот.

Насыщение желчи холестерином – необходимое, но не обязательное условие для осаждения холестерина и образования желчных камней.



Как правило, при перенасыщении желчи холестерином камни не образуются, поскольку желчь в физиологических условиях эвакуируется из желчного пузыря раньше, чем успевают сформироваться точки кристаллизации холестерина. Нарушения моторно-эвакуаторной функции различных отделов билиарного тракта, в частности дисфункциональные расстройства сфинктера Одди и желчного пузыря, а также нарушение миогенного тонуса желчного пузыря и желчных протоков приводят к застою желчи, что сопровождается холестазом во внутри- и внепеченочных желчных путях. Нарушаются важнейшие химико-биологические процессы с последующим развитием воспалительного процесса в желчных путях и желчном пузыре (холангит, холецистит, холецистохолангит) и образованием желчных конкрементов (холедохолитиаз, холелитиаз) [8–10]. Все это требует включения в комплексную терапию ЖКБ лекарственных средств с мембраностабилизирующим, противовоспалительным и желчегонным действием, то есть гепатопротекторов.

Характеристика лекарственных средств, обладающих гепатопротективным действием

Гепатопротективный эффект в той или иной степени оказывают фармакологические средства, улучшающие метаболические процессы и обладающие антигипоксической активностью.

Применение лекарственных средств с гепатопротективным действием на разных этапах образования желчи должно быть дифференцированным. Различают несколько этапов формирования желчи:

- ✓ печеночно-клеточный – захват из крови компонентов желчи, синтез, конъюгация и внутриклеточный транспорт;
- ✓ каналикулярный – транспорт солей желчных кислот и анионов (формирование первичной желчи);
- ✓ дуктулярный – секреция воды и бикарбонатов эпителием желчных протоков при стимулирующем действии секретина;



Рис. 1. Факторы, способствующие формированию желчнокаменной болезни в детском возрасте

✓ пузырный – всасывание электролитов, воды, концентрация желчи.

Нарушение формирования желчи на первом этапе, как правило, обусловлено некрозом гепатоцитов при вирусном и токсическом поражении печени и/или блокадой внутриклеточных белков-переносчиков. Наиболее эффективными лекарственными средствами в этих случаях являются Легалон, Силибор, Катерген, Лив.52, Гепатосан. Формирование первичной желчи на каналикулярном этапе может быть нарушено:

- ✓ из-за целостности билиарного полюса гепатоцита;
 - ✓ изменения состава желчных кислот;
 - ✓ блокады белков-переносчиков.
- Внутриканаликулярное перемещение вновь синтезированных и поглощенных гепатоцитами желчных кислот осуществляется с помощью белка устойчивости ко многим лекарственным средствам – multidrug resistance protein (MRP). MRP обеспечивает перенос двухвалентных, сульфатированных или глюкоронизированных конъюгатов желчных кислот. Препаратами выбора в этих случаях являются адеметионин, Энтеросан.

Насос выведения желчных кислот переносит одновалентные желчные кислоты, например таурохолевую. Вслед за желчными кислотами выделяются вода и электролиты. Ток желчи может нарушаться вследствие уменьшения диффузии воды. Количество диффундируемой воды прямо пропорционально концентрации желчных кислот. Увеличивая их концентрацию, можно увеличить объем каналикулярной желчи. В такой ситуации назнача-

ют препараты желчных кислот (урсодезоксихолевую кислоту (Урсосан), Энтеросан) или желчегонные средства (Фламин).

Повреждение желчных протоков, обусловленное повышенным всасыванием токсичных желчных кислот (первичная и вторичная), на этапе их энтерогепатической циркуляции либо повышенного синтеза приводит к нарушению формирования дуктулярной желчи. Ее качественный состав не только влияет на процессы пищеварения, но и определяет формирование внепеченочной (пузырной) фракции желчи. При нарушениях на дуктулярном этапе применяются препараты, содержащие растительные стиролы и алкалоиды (Гепабене, Хофитол).

На пузырном этапе причиной патологических состояний и нарушений формирования желчи являются изменения моторно-эвакуаторной функции различных отделов билиарного тракта. Так, дисфункциональные расстройства сфинктера Одди и желчного пузыря сопровождаются нарушением буферной функции последнего. Концентрированная желчь длительное время задерживается в желчном пузыре, создаются условия для кристаллизации холестерина и образования конкрементов. В подобной ситуации назначают гепатопротекторы комбинированного действия, повышающие устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливающие ее детоксикационную функцию за счет активации ферментных систем, включая систему цитохрома P450, и других микросомальных энзимов. Препаратами выбора у детей являются флавоноиды, в частности



Примечание. ЖК – желчные кислоты, ЖП – желчный пузырь, ДФО – дисфункция сфинктера Одди, ДРЖП – дисфункциональные расстройства желчного пузыря, УДХК – урсодезоксихолевая кислота.

Рис. 2. Назначение гепатопротекторов в зависимости от степени нарушения формирования желчи

Силибинин (экстракт плодов расторопши пятнистой) (рис. 2). В настоящее время привлекают внимание так называемые органотропные гепатопротекторы, например Гепатосан. Гепатосан 200 мг в капсулах представляет собой лиофильно-высушенные клетки печени донорской свиньи (*Hepar suis*), дозированные в твердую желатиновую капсулу без наполнителей, что устраняет диффузные ограничения контактирующей поверхности и обеспечивает клеткам оптимальную биодоступность. В состав препарата также входят белки, незаменимые и заменимые аминокислоты, нуклеиновые кислоты, клеточные регуляторы, антиоксиданты (мезенхимальные ферменты, витамины, убихиноны, цитохромы и т.д.), эссенциальные фосфолипиды, макро- и микроэлементы. Препарат обладает высокой клинической эффективностью при острых и хронических заболеваниях печени: ✓ влияет на репаративные процессы в пораженных клетках печени;

✓ замещает и восстанавливает поврежденные функции гепатоцитов; ✓ нейтрализует действие вредных веществ и оказывает детоксикационный эффект; ✓ способствует улучшению местного кровотока в печеночной ткани. Не имеет возрастных ограничений и может быть рекомендован при ЖКБ у детей. Метаболическое действие препарата проявляется в мембраностабилизирующем эффекте за счет включения фосфолипидов в цитоплазматическую мембрану гепатоцитов. Белок-синтетический эффект обусловлен аминокислотами, способствующими восполнению их дефицита и синтезу необходимых белков для регенераторной активности. Гепатопротективный эффект проявляется в уменьшении выраженности некрозов паренхимы печени за счет препятствия развитию гидропической дистрофии клеток, а также в снижении развития токсической жировой инфильтрации. Практикуемое при ЖКБ назначение желчегонных препаратов нередко

приносит больше вреда, чем пользы. Это касается средств не только с холекинетиической, но и с холеретической активностью. Применение холеретиков противопоказано при наличии конкрементов в общем желчном протоке и любом его сужении. Исключение составляют Фламин, содержащий растительные масла (его положительный эффект связан не столько с желчегонным, сколько со спазмолитическим и противовоспалительным действием), и Энтеросан, содержащий желчные кислоты. Энтеросан представляет собой лиофильно-высушенную природную смесь полимеризованного секрета мышечного отдела желудка птиц. Содержит гликопротеины, основные и кислые белки, полисахариды, гликозаминогликаны, сиаломуцины, регуляторные пептиды, желчные и нуклеиновые кислоты, протеолитические ферменты и другие вещества. Лечебная эффективность препарата обусловлена взаимодействующими механизмами действия, среди которых можно выделить регенеративный, защитный, пребиотический, заместительный, стимулирующий, энтеросорбирующий, метаболический. Репаративное действие проявляется в заживлении повреждений слизистой оболочки кишечника за счет устранения дефицита гликозаминогликанов и гликопротеинов, необходимых для синтеза коллагена. Защитное действие от влияния повреждающих факторов (ксенобиотики, пищевая химия, ядовитые химические соединения и др.) связано с восстановлением презептимального барьера и гликокаликсного слоя кишечника сиаломуцинами и сульфатированными гликозаминогликанами. Стимулирующее действие обеспечивается регуляторными пептидами, нормализующими моторную функцию органов желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей. Заместительное и метаболическое действие обусловлено протеолитическими ферментами и конъюгированными желчными кислотами. Расщепление белков, эмульгирование жиров позволяют поддерживать pH на уровне, достаточном для адекватной секреции и активации



ферментов поджелудочной железы. Увеличение пула желчных кислот по механизму обратной отрицательной связи приводит к угнетению синтеза холестерина в печени. В частности, снижается абсорбция холестерина в кишечнике и предотвращается повышение его уровня в кровотоке. Профилактическое действие Энтеросана связано со способностью воздействовать на лимфоидную систему слизистой оболочки кишечника и активировать выработку секреторного иммуноглобулина А, выполняющего роль основного фактора первичного иммунного ответа слизистых оболочек кишечника. На фоне применения Энтеросана происходит нивелирование избыточного бактериального роста в проксимальных отделах тонкой кишки, увеличивается пул желчных кислот в энтерогепатической циркуляции и уменьшается их синтез в гепатоцитах. Связывание желчных кислот в кишечнике и уменьшение поступления с портальной кровью в печень, наоборот, усиливает их синтез из холестерина. В этом состоит гиполлипидемический эффект Энтеросана.

Таким образом, одновременное назначение лекарственных средств с гепатопротективным эффектом (Гепатосан, Энтеросан) нивелирует отрицательный эффект токсичных желчных кислот на гепатоциты и открывает возможность для их использования при токсических, метаболических и других поражениях печени, протекающих без холестаза. Биологические препараты, обладающие противовоспалительным действием, могут быть рекомендованы при сочетанных заболеваниях желчных путей (рис. 3).

Опыт применения гепатопротекторов

Под наблюдением находилось 148 детей (59 мальчиков, 89 девочек) с заболеваниями билиарного тракта (98 детей с ЖКБ, 50 детей – с осадком в желчном пузыре) в возрасте от пяти до 15 лет.

У всех детей наряду с тщательным и целенаправленным сбором анамнеза проводились общеклиническое комплексное лабораторно-инструментальное и специальные инт-



Примечание. СО – слизистая оболочка, ЭГЦ – энтерогепатическая циркуляция желчных кислот.

Рис. 3. Механизм гепатопротективного действия препаратов Гепатосан и Энтеросан

раскопические исследования, в том числе ультрасонография, магнитно-резонансная томография, динамическая гепатобилисцинтиграфия. По показанию выполняли ретроградную холангиопанкреатографию. Все дети на фоне базисной терапии (диета, использование пищевых волокон, энтеросорбентов, урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан)) получали Гепатосан и Энтеросан по половине или одной капсуле три раза в сутки перед едой. Контроль эффективности лечения и выявления возможных побочных эффектов проводили с помощью биохимических исследований крови и ультрасонографии один раз в четыре недели.

98 пациентов с ЖКБ получали Гепатосан и Энтеросан в течение нескольких месяцев прерывистыми курсами. У 22 детей диаметр конкрементов не превышал 1 см, сохранялась сократительная функция желчного пузыря. У 18 пациентов наблюдалось повышение тонуса сфинктера Одди. У 58 детей желчные камни выявлялись на фоне снижения его сократительной функ-

ции. При этом 23 ребенка страдали алиментарно-конституциональным ожирением 1–2-й степени.

При использовании препарата Гепабене в сочетании с Энтеросаном улучшалось самочувствие детей с ЖКБ и билиарным сладжем, на третий-четвертый день исчезали чувство тяжести и боли в правом подреберье, отмечалась нормализация стула, нивелировались холестатические нарушения: уровни щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы пришли в норму к концу второй недели терапии, уровни холестерина и липидного комплекса – к 14-й неделе.

Функция желчного пузыря нормализовалась у всех детей с гипертонусом сфинктера Одди и более чем у половины детей (68%) с гипотонией желчного пузыря. У остальных пациентов с гипофункцией желчного пузыря удалось добиться терапевтического эффекта после добавления к терапии Фламина. При этом детям с гипотонией желчного пузыря достаточно было одного четырехнедельного курса с Фламином. У детей с аномалиями формы желчного



пузыря его функция восстановилась через 14–16 недель сочетанной терапии Гепатосаном, Энтеросаном и Фламином. Побочных эффектов не зарегистрировано.

Наиболее перспективным направлением следует считать использование Гепатосана и Энтеросана у детей с осадком в желчном пузыре. На этой стадии развития ЖКБ нормализация синтеза и транспорта желчных кислот, регуляция белково-синтетической функции печени наиболее обратимы. Применение названных препаратов в сочетании с базисной терапией, включающей назначение урсодезоксихолевой кислоты, считается перспективным и позволяет предотвратить формирование конкрементов.

Консервативная терапия и контроль за лечением 50 детей с осадком в желчном пузыре проводились по схеме лечения ЖКБ. Добиться исчезновения осадка удалось только у трети (17) детей. Однако следует

отметить, что у 33 пациентов восстановилась сократительная функция желчного пузыря. Во всех случаях исчезали явления холестаза. У детей с положительным терапевтическим эффектом рецидивов образования осадка не наблюдалось.

Очевидно, что назначение гепатопротекторов (Гепатосана, Энтеросана), а в случае гипофункции желчного пузыря Фламина на фоне базисного лечения урсодезоксихолевой кислотой приводит к нормализации процессов образования желчи, начиная с каналикулярного этапа. Видимо, этим и обусловлено длительное отсутствие рецидивов камнеобразования после их успешного литолиза. Скорее всего у детей с ЖКБ и билиарным сладжем успех лечения обусловлен взаимосвязанными эффектами Гепатосана, Энтеросана и урсодезоксихолевой кислоты на разных этапах формирования и транспорта желчи. Когда пул желчи представлен нетоксичной желчной кислотой,

происходит нормализация дуктального этапа формирования желчи. В то же время одновременное назначение Гепатосана и Энтеросана способствует нормализации образования желчи на каналикулярном и пузырном этапах, что и определяет впоследствии эффективность такой комбинации лекарственных средств. В связи с этим применение гепатопротекторов у детей с ЖКБ и осадком в желчном пузыре патогенетически обосновано.

Заключение

Результаты наблюдений показывают, что использование гепатопротекторов при заболеваниях билиарного тракта патогенетически обосновано. Эффективными и безопасными считаются Гепатосан и Энтеросан. Лекарственные средства хорошо переносятся, не имеют возрастных ограничений, могут быть рекомендованы для внедрения в широкую педиатрическую практику. ☉

Литература

1. Бельмер С.В., Хавкин А.И. Детская гастроэнтерология. Руководство на компакт-диске. М., 2001.
2. Гринбергер Н., Иссельбахер К. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Книга вторая. М.: Практика, 2002. С. 2073–2075.
3. Жуков Н.А., Ахмедов В.А., Турилова Н.С. Сфинктер Одди, причины и механизмы нарушения его функции // Российский гастроэнтерологический журнал. 2000. № 2. С. 55–58.
4. Канн В.К. Диагностика и лечение больных с синдромом холестаза // Русский медицинский журнал. 1998. Т. 6. № 7. С. 460–472.
5. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Холепатии у подростков. Руководство для врачей. М., 2003.
6. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999.
7. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения у детей. Руководство для практикующих врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2003.
8. Smith C.R., Oshio C., Miyairi M. et al. Coordination of the contractile activity of bile canaliculi. Evidence from spontaneous contractions in vitro // Lab. Invest. 1985. Vol. 53. № 3. P. 270–274.
9. Kirchoff R., Beckers C., Kirchoff G.M. et al. Increase in choleresis by means of artichoke extract // Phytomedicine. 1994. Vol. 1. № 2. P. 107–115.
10. 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.

Hepatoprotectors in a Combination Therapy of Cholelithiasis in Children

L.A. Kharitonova

Russian State Medical University

Contact person: Lyubov Alekseyevna Kharitonova, luba2k@mail.ru

The paper is dedicated to a pathogenetically justified need for using hepatoprotectors in children with cholelithiasis. A special attention was paid to a personal experience of applying hepatoprotectors in pediatric practice. Hepatoprotectors were justified to be chosen by considering their mode of action. Benefits of using hepatoprotectors with metabolic action were demonstrated upon cholelithiasis in children.

Key words: cholelithiasis, hepatoprotectors, children