

Синдром холестаза у детей

Н.А.Коровина, И.Н.Захарова, Н.Е.Малова

Российская медицинская академия последиplomного образования
Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Москва

Лекция посвящена вопросам патогенеза, особенностям клинического течения и диагностики синдрома холестаза у детей, а также дифференцированным подходам к терапии этого синдрома. Особое внимание уделено терапевтическим аспектам синдрома холестаза, сопровождающего лекарственно-индуцированные заболевания печени.

Ключевые слова: внутрипеченочный, внепеченочный холестаз, дети, дисфункция билиарного тракта, урсодеоксихолевая кислота, экстракт артишока

Cholestatic syndrome in children

N.A.Korovina, I.N.Zakharova, N.E.Malova

Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Ministry of Public Health and Social Development
of the Russian Federation, Moscow

The lecture deals with the problems of pathogenesis, specific features of the clinical presentations and diagnosis of the cholestasis syndrome in children, and also with differential approaches to therapy of this syndrome. Special attention is paid to therapeutic aspects of the cholestasis syndrome that accompanies drug-induced diseases of the liver.

Key words: intrahepatic, extrahepatic cholestasis, children, biliary tract dysfunction, ursodeoxycholic acid, artichoke extract

Холестаз определяется как задержка желчи в желчевыводящих путях вследствие нарушения ее образования, экскреции и выведения, т.е. патологического процесса на определенном участке желчного тока (от гепатоцита до Фатерова соска). При холестазе может наблюдаться уменьшение канальцевого тока желчи, печеночной экскреции воды и/или органических анионов (билирубина, желчных кислот), накопление желчи в гепатоцитах и желчевыводящих путях, задержка компонентов желчи в крови (желчных кислот, липидов, билирубина) [1].

Традиционно по механизму развития холестаз подразделяется на внутрипеченочный и внепеченочный (табл. 1).

Современные представления о патогенезе холестаза основываются на морфологических исследованиях гепатобилиарного поражения. Большинство холестатических заболеваний печени связано с глубокими повреждениями гепатоцитов в виде изменения липидного состава мембран, разрушения цитоскелета, нарушения целостности канальцев [3, 4]. Эти изменения могут служить причиной проницаемости межклеточных плотных контактов и приводить к обратному току желчи в синусоиды.

Повышенная концентрация желчи вызывает печеночные и системные повреждения. При этом важнейшая роль принадлежит повреждающему действию токсичных желчных кислот. Хенодеоксихолевая – первичная желчная кис-

лота, синтезирующаяся в печени из холестерина. Литохолевая и деоксихолевая кислоты – вторичные кислоты, образующиеся в кишечнике из первичных под действием бактерий. Избыточное количество вторичных кислот вызывает повреждение мембран митохондрий гепатоцитов, блокаду синтеза АТФ в клетке, повышение внутриклеточной концентрации кальция, стимуляцию кальцийзависимых гидролаз, повреждающих цитоскелет гепатоцита. С токсическим влиянием желчных кислот связывают также апоптоз («запрограммированную» гибель) гепатоцитов. Этот механизм характеризуется повышением внутриклеточной концентрации магния с последующей активацией магнийзависимых трипсиноподобных ядерных протеаз-эндонуклеаз и деградацией ДНК гепатоцита. Кроме того, рассматривается еще один механизм апоптоза, связанный с не встречаемой в норме экспрессией антигенов HLA I класса на гепатоцитах, HLA II класса на эпителиальных клетках желчных протоков, что может способствовать развитию аутоиммунных реакций против гепатоцитов и желчных протоков. Повреждение гепатоцитов уменьшается за счет перемещения канальцевых белков-переносчиков желчных кислот в синусоидальную мембрану, в результате чего меняются полярность гепатоцита и направленность транспорта желчных кислот, предотвращается накопление желчных кислот в цитоплазме [5].

В зависимости от локализации гепатобилиарного поражения выделяют синдромы интралобулярного, экстралобулярного и комбинированного холестаза (табл. 2).

При механической обструкции магистральных протоков основное значение в развитии холестаза имеет повышение давления в желчных протоках (гипертензия более 15–25 см водного столба приводит к подавлению секреции желчи) [1].

Для корреспонденции:

Коровина Нина Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последиplomного образования Министерства здравоохранения и социального развития РФ

Адрес: 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28
Телефон: (095) 948-5364

Статья поступила 10.10.2004 г., принята к печати 12.05.2005 г.

Таблица 1. Основные патогенетические механизмы развития внутрипеченочного и внепеченочного холестаза [2]

Внутрипеченочный холестаз	Внепеченочный холестаз
- Нарушение образования желчных кислот из холестерина в эндоплазматической ретикулярной ткани; - Задержка выделения желчных кислот; - Сгущение желчи за счет потери воды и проникновения белка из клетки в желчь; - Образование желчных тромбов; - Поражение печени при вирусной инфекции, приеме медикаментов	- Повышение давления в желчных протоках вследствие нарушения оттока желчи при обтурации протоков изнутри (камни, паразиты, опухоль, кисты, воспаление) и снаружи (спайки, рубцы), аномалии развития; - Нарушение экскреции желчи из гепатоцитов

Таблица 2. Разновидности внутрипеченочного холестаза в зависимости от его морфологического уровня (С.Д.Подымова, 1993 [6], в модификации)

Интралобулярный холестаз	Экстралобулярный холестаз	Комбинированный холестаз
Заболевания с повреждением паренхимы печени: - дефект клеточных органелл и ферментных систем; - гепатиты; - холестаз беременных	Обструктивно-воспалительный процесс в портальных полях: - первичный билиарный цирроз; - болезнь Кароли; - гранулематоз; - саркоидоз; - туберкулез; - лимфогранулематоз	- Вторичный склерозирующий холангит (камни, стриктуры протоков); - Интрапеченочный перихолангит (первичный склерозирующий холангит); - Хронический деструктивный холангит у больных первичным билиарным циррозом, неспецифическим язвенным колитом

Несмотря на то, что многие заболевания сопровождаются синдромом холестаза, большинство случаев можно отнести к трем основным категориям, связанным с интра- или экстрагепатическими факторами (рис. 1).

Распространенной причиной холестаза у детей старше 1 года являются нарушения функции желчевыводящих путей, возникающие на фоне нарушения режима питания, приема лекарственных препаратов. Важное значение имеют психоэмоциональные перегрузки, стрессовые ситуации. Нередко холестаз возникает при глистной инвазии, после перенесенного вирусного гепатита.

Обращает внимание разнообразие причинных факторов холестаза у детей раннего возраста. В дошкольном и школьном возрасте синдром холестаза чаще возникает вследствие обтурации желчевыводящих путей конкрементами, гельминтами, кистой, опухолью и другими факторами (табл. 3).

Основные клинические проявления синдрома холестаза, как внутри-, так и внепеченочного, связаны с задержкой субстанций, экскреция которых зависит от тока желчи. В результате повышения в крови концентрации веществ, входящих в состав желчи (желчных кислот, холестерина, билирубина), может появляться кожный зуд различной интенсивности, развиваться желтуха и, при длительном существовании холестаза, ксантоматоз. Как правило, первым признаком холестаза является желтуха. Появление кожного зуда свидетельствует о задержке экскреции желчных кислот в желчь. При хроническом холестазе значительно повышается уровень общих липидов в сыворот-

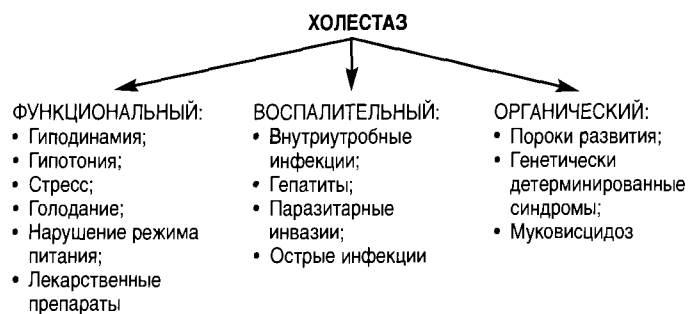


Рис. 1. Виды холестаза в зависимости от факторов, приводящих к нарушению тока желчи [2].

ке крови, особенно общего холестерина, что связано с усилением его синтеза и регургитацией холестерина желчи в кровоток [8].

Другим следствием нарушенного образования и/или экскреции желчи является нарушение процессов всасывания в тонком кишечнике (рис. 2).

Длительно сохраняющийся холестаз (в течение месяцев или лет) приводит к развитию билиарного цирроза, портальной гипертензии, печеночной недостаточности. Возможно развитие желчнокаменной болезни.

Одним из наиболее значимых состояний, сопровождающихся синдромом холестаза, являются лекарственно-индуцированные заболевания печени. Гепатотоксический эф-

Таблица 3. Основные причины холестаза у детей в различных возрастных группах [7]

Возрастные группы	Причины холестаза внутрипеченочный	Причины холестаза внепеченочный
Дети в возрасте до 1 года	- Фетальный гепатит (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, сифилис, туберкулез, токсоплазмоз, листериоз); - Муковисцидоз; - Галактоземия; - Неонатальный гемохроматоз; - Наследственная тирозинемия; - Наследственная непереносимость фруктозы; - Гипотиреоз; - Гипопитуитаризм; - Дефицит α1-антитрипсина; - Обменные заболевания; - Длительное парентеральное питание; - Синдром сгущения желчи	- Атрезия внепеченочных желчных протоков; - Киста общего желчного протока; - Врожденный стеноз общего желчного протока; - Желчные пробки общего желчного протока; - Желчнокаменная болезнь
Дети старше 1 года	- Перенесенный вирусный гепатит; - Билиарный цирроз печени; - Лекарственные поражения печени (ГКС, анаболические стероиды, андрогены, эстрогены и др.)	- Киста общего желчного протока; - Врожденный стеноз нижней части желчного протока; - Холелитиаз; - Сдавление общего желчного протока лимфоузлами, опухолью; - Пороки развития желчных ходов; - Синдром Жильбера; - Неспецифический язвенный колит; - Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Синдром холестаза у детей

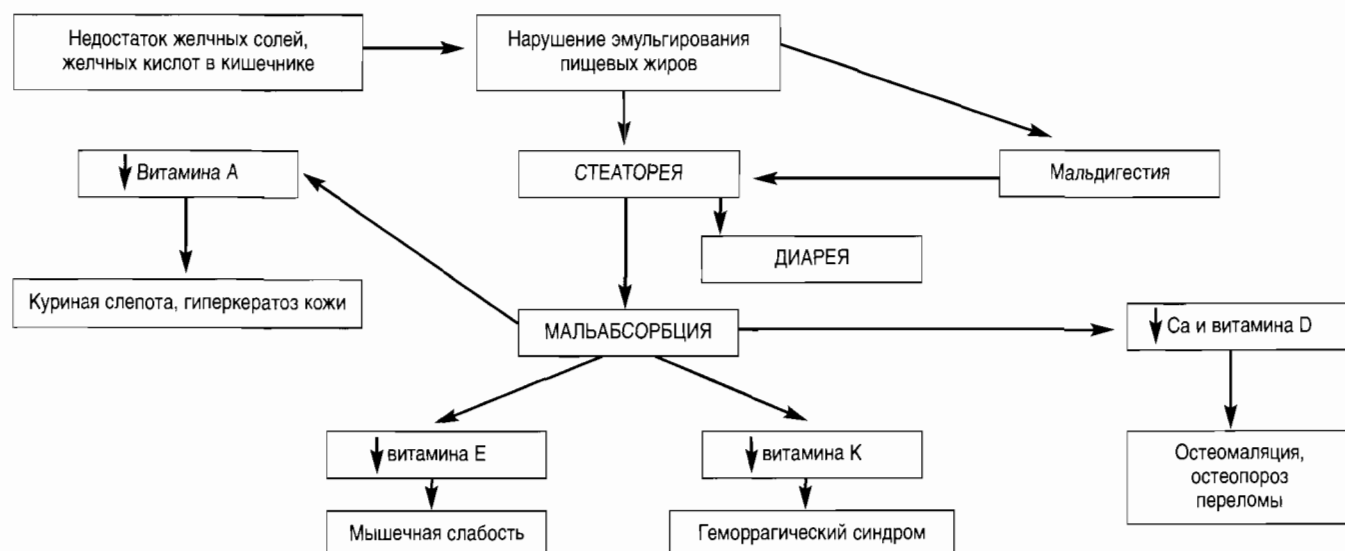


Рис. 2. Последствия дефицита желчи при хроническом холестазе [9].

фект часто используемых лекарств непредсказуем (идиосинкразическая реакция) и проявляется при их применении в обычных терапевтических дозах. Морфологическим отражением является холестаз, в ряде случаев – в сочетании с центролобулярным некрозом печени [4].

Выделяют два механизма возникновения синдрома холестаза, обусловленного приемом лекарственных препаратов: невоспалительный и дуктопенический холестаз. Невоспалительный холестаз возникает на фоне длительного применения природных и синтетических эстрогенов, андрогенов и анаболических стероидов. Они уменьшают ток желчи, билиарную секрецию желчных кислот и анионов, а также снижают проницаемость мембраны гепатоцитов и активность Na^+/K^+ -АТФ-азы [6]. При дуктопеническом холестазе отмечается прогрессирующая деструкция дуктулов, приводящая к развитию так называемого синдрома «исчезающих» желчных ходов. Механизм, при котором селективно страдает эпителий желчных ходов, окончательно не ясен. Предполагается участие аутоиммунных реакций. Такой тип холестатического поражения печени могут вызывать различные фармакологические препараты (табл. 4).

При диагностике холестаза, в первую очередь, необходимо разграничить внутри- и внепеченочный холестаз на основании тщательного сбора анамнеза, объективного и инструмен-

тального обследования. В пользу механической обструкции с развитием желчной гипертензии могут свидетельствовать боли в животе (наблюдаются при камнях в протоках, опухолях), наличие пальпируемого желчного пузыря, стойкая ахолия стула, отсутствие визуализации желчного пузыря при УЗИ. Лихорадка может являться симптомом холангита у больных с камнями в протоках или стриктурами желчевыводящих путей.

Алгоритм диагностического обследования предполагает выполнение в первую очередь ультразвукового исследования, позволяющего выявить характерный признак механической блокады желчных путей – надстенотическое расширение желчных протоков (диаметр общего желчного протока более 5 мм). Если ультразвуковые признаки расширения желчных протоков отсутствуют, дальнейшая тактика диагностического поиска определяется клиническими данными. С целью выявления уровня поражения (внутри- или внепеченочный) помогает также холесцинтиграфия с иминодиуксусной кислотой, меченной технецием ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HIDA). Неинвазивным и высокоинформативным, современным методом диагностики синдрома холестаза является применение магнитно-резонансной холангиографии. Исследование позволяет косвенно судить о функциональном состоянии гепатоцитов, количественно оценить эвакуаторную способность желчного пузыря, выявить нарушения оттока желчи, связанных с механическим препятствием в билиарной системе, а также спазмом сфинктера Одди [10].

Высокоинформативным методом, применяемым в дифференциальной диагностике холестаза, является ретроградная панкреатохолангиография. Однако у детей в связи с инвазивностью метода, сложностью технического проведения, а также высоким риском развития осложнений, этот метод применяется в случаях недостаточной информативности других методов исследования. Показанием для ее проведения являются: подозрение на поражение протоков (камни или склерозирующий холангит, пороки развития, кисты протоков) [11]. В случае отсутствия изменений целесообразно проведение биопсии печени.

Биохимические проявления синдрома холестаза характеризуются повышением в сыворотке крови уровня холесте-

Таблица 4. Препараты, вызывающие холестаз [8]

Группы	Препараты
Психотропные	Хлорпромазин, диазепам, меπροбамат, плаксидил, либниум
Антибактериальные	Эритромицин, ампициллин, нитрофурантоин, ко-тримоксазол, цефтриаксон, гризеофульвин, рифампицин, оксациллин
Гипогликемические	Хлорпропамид, толбутамид, метагексамида
Антиаритмические	Аймалин
Антидепрессанты	Карбамазепин, amitриптилин
Иммуносупрессанты	Циклоспорин А
Антигельминтные	Тиabendазол
Оральные контрацептивы	Эстрогены
Анаболические стероиды	Тестостерон, метилтестостерон
Антигиперлипидные препараты	Метимазол, тироурацил
Химиопрепараты	Нитрофурантоин
Диуретики	Хлортиазид
Анальгетики	Пропоксифен

на, фосфолипидов, β -липопротеидов, билирубина, желчных кислот и ферментов – маркеров холестаза: щелочной фосфатазы, 5-нуклеотидазы, лейцинаминопептидазы, γ -глутамил-транспептидазы [12, 13].

Лечение синдрома холестаза остается непростой задачей, основными направлениями которой являются профилактика и лечение осложнений длительно сохраняющегося синдрома холестаза и формирующегося цирроза печени.

При синдроме холестаза назначается диета с учетом плохого усвоения жиров и жирорастворимых витаминов. В рационе ребенка при наличии стеатореи ограничиваются животные жиры, в питание целесообразно включать продукты, содержащие триглицериды со средней и короткой длиной цепи, в первую очередь кокосовое масло. У детей раннего возраста с синдромом холестаза рекомендуется использовать сбалансированные современные смеси такие, как смесь «Хумана ЛП + ТСЦ», «Клинутрен-Юниор», с трехлетнего возраста могут быть рекомендованы «Пептамен», «Клинутрен». Кроме того, пациентам с целью улучшения процессов переваривания и всасывания пищевых веществ в кишечнике, показано назначение высокоактивных современных ферментов типа Креон, Панцитрат, которые назначаются в каждый прием пищи. Рекомендуется дробное питание, до 5–6 раз в сутки, способствующее нормализации давления в 12-перстной кишке и регулирующее опорожнение желчного пузыря. С этой же целью больным можно рекомендовать прием слабощелочной минеральной воды в теплом дегазированном виде, например Славяновскую, Ессентуки 4, магнийсодержащую воду – Донат Магний.

Проводится заместительная терапия жирорастворимыми витаминами и микроэлементами, дефицит которых отмечается у всех больных с хроническим синдромом холестаза. Доза препаратов подбирается индивидуально в зависимости от тяжести состояния. Для уменьшения кожного зуда, нарушающего качество жизни больных, применяются лекарственные препараты, представленные в табл. 5, фототерапия, плазмаферез, трансплантация печени.

Препаратом выбора при не obstructивном холестазе во многих случаях является урсодеоксихолевая кислота – третичная желчная кислота, впервые обнаруженная в желчи китайского медведя в 1902 г. В клинической практике для лечения заболеваний гепатобилиарной системы применяется более 35 лет. Безопасность применения и эффективность препарата в отношении клинических и лабораторных симптомов холестаза доказаны в многочисленных рандомизированных международных исследованиях [14]. Урсодеоксихолевая кислота представляет собой желчную кислоту, образующуюся в кишечнике и печени, которая составляет 0,1–5% от общего пула желчных кислот и является нетоксичной вследствие гидрофильности молекулы. При лечении препаратами урсодеоксихолевой кислоты происходит смещение пропорций составных частей желчи в сторону преобладания урсодеоксихоле-

вой кислоты над остальными желчными кислотами. Положительное влияние урсодеоксихолевой кислоты связывается с вытеснением токсичных желчных кислот из энтерогепатической циркуляции (путем конкурентного ингибирования всасывания в подвздошной кишке) и предупреждением их повреждающего действия на мембраны. Отмечено ее цитопротективное действие, обусловленное ее способностью встраиваться в мембраны гепатоцитов, в результате чего уменьшается продукция на поверхности гепатоцитов антигенов HLA I класса, тем самым предотвращается развитие аутоиммунных реакций (иммуномодулирующее действие). Урсодеоксихолевая кислота оказывает желчегонное действие вследствие холегепатического шунта (возвращение из канальцев к синусоидальной мембране через перибиллиарные сплетения). Оптимальная суточная доза урсодеоксихолевой кислоты при синдроме холестаза составляет 10–15 мг/кг. Препарат принимают однократно перед ночным сном, длительно (курс 12–24 месяца) [14, 15]. Более высокие дозы препарата используются в детской практике при муковисцидозе (до 20 мг/кг массы в сут), а также в терапии прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза (30–45 мг/кг массы в сут) [15, 16]. Препарат принимают длительно (курс 12–24 мес).

Важной составной частью комплексной терапии синдрома холестаза является терапия с использованием препаратов с антиоксидантной, гепатопротективной и гипохолестеринемической активностью. Представителем такого ряда препаратов является препарат растительного происхождения – экстракт из листьев артишока полевого (Хофитол, Rosa-Phytopharma, Франция, регистрационные номера П №013320/01-2001 от 21.08.2001; П №013320/03-2002 от 11.02.2002; П №013320/02-2002 от 11.02.2002). Основными действующими компонентами которого являются циннарин, кофеоловая и хинная кислоты, флавоноиды, секвитерпелактон, инулин. Циннарин с каффеолихиновыми кислотами оказывает желчегонное и гепатопротекторное действие. Секвитерпелактон улучшает фильтрационную способность почек, а инулин, аскорбиновая кислота, каротин и витамины группы В способствуют нормализации обменных процессов. Данные литературы свидетельствуют о мягком желчегонном эффекте Хофитола при терапии билиарных дисфункций [17]. По нашим данным, пероральный прием Хофитола у детей (от 6 до 14 лет) с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта, протекающими на фоне хронического гастродуоденита в стадии обострения, в течение 2-х нед значительно улучшил самочувствие пациентов, купировал болевой синдром, чувство дискомфорта, метеоризм. У большинства детей прием препарата способствовал нормализации стула (76,2%). Кроме того, положительная динамика отмечалась и со стороны сонографических показателей. Так, у $\frac{2}{3}$ детей отмечалось исчезновение взвеси в просвете желчного пузыря, у $\frac{1}{3}$ – сокращение его размеров на 3–4-й нед терапии. У всех пациентов на фоне приема препарата улучшились показатели копрограммы – уменьшились стеаторея и амилаорея, а при биохимическом исследовании крови выявлено уменьшение уровня холестерина, щелочной фосфатазы, общего билирубина, гамма-глутаминтрансферазы, аланинаминотрансферазы. Препарат Хофитол можно рекомендовать больным с дисфункциями билиарного тракта, протекающими с синдромом холестаза в течение 4-х нед по 1–2 табл на прием три раза в день до приема пищи. Детям раннего возраста предпочтительнее назначать

Таблица 5. Препараты, уменьшающие кожный зуд [7]

Препарат	Доза
холестирамин	4–16 г/сут
урсодеоксихолевая кислота	10–15 мг/кг/сут
адеметионин	10–15 мг/кг/сут
фенобарбитал	10–15 мг/кг/сут
налксон	20 мг/сут

препарат в растворе для приема внутрь по 1.5–2,5 мл раствора на прием [14].

При наличии механической обструкции желчного тракта возможно оперативное лечение (удаление камня, резекция опухоли), необходима дегельминтизация при гельминтозах, а также своевременная отмена препарата, способствующего развитию холестаза.

Литература

1. Кан В.К. Диагностика и лечение больных с синдромом холестаза. Русский медицинский журнал 1998; 6(7): 460–72.
2. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Холестазы у детей и подростков. Руководство для врачей. М., 2003; 68.
3. 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; 53: 270.
4. Smith D.J., Gordon E.R. Membrane fluidity and cholestasis. J Hepatol 1987; 5: 362.
5. Lobo-Yeo A., Senaldi G., Portmann B., et al. Class I and class II major histocompatibility complex antigen expression on hepatocytes: a study in children with liver disease. Hepatology 1990; 12: 224.
6. Подымова С.Д. Болезни печени. М., 1993; 45–9.
7. Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В. Холестаз у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Детская гастроэнтерология. Под ред. А.А.Баранова, Е.В.Климанской, Г.В.Римарчук. М., 2002; 306–51.
8. Шерлок Ш., Джули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: Гэотар Медицина, 1999; 250–73.
9. Надинская М.Ю. Заболевания печени, протекающие с синдромом внутрипеченочного холестаза. Consilium medicum 2002; 4(6): 286–90.
10. Минушкин О.Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта. М., 2002; 15.
11. Климанская Е.В., Щербак П.Л. Эндоскопия в гастроэнтерологии. Детская гастроэнтерология. Под ред. А.А.Баранова, Е.В.Климанской, Г.В.Римарчук. Глава 3. М., 2002; 113–4.
12. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 10th Blackwell Sci. Publications. Oxford, 1997; 217–38.
13. Schaffner F. Cholestasis. In: Millwatd-Sadler G.H. Wright R., Arthur M.J.P.,

eds. Liver and biliary disease. Pathophysiology, diagnosis and management. WB Saunders Co. Ltd. London, 1992; 371–96.

14. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. Внутрипеченочный холестаз – от патогенеза к лечению. Практикующий врач 1998; 13(2): 20–3.
15. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Руководство для практикующих врачей. Под ред. В.Т.Ивашкина. 2003; 1027.
16. Рейзис А.Р., Никитина Т.С., Дрондина А.К. и др. Урсodeоксихолевая кислота как фоновая терапия заболеваний гепатобилиарной системы у детей и подростков. Российский гастроэнтерологический журнал 2001; (1): 86–91.
17. Kirchoff R., Beckers C.H., Kirchoff G.M., et al. Enhancement of choleresis by extract of artichoke. Phytotherapy 1994; 1: 107–15.

ХОФИТОЛ

гепатопротектор растительного происхождения

РЕКОМЕНДУЕТСЯ ДЕТЯМ:

- с хроническими заболеваниями печени
- дискинезией желчевыводящих путей
- печеночно-почечной недостаточностью
- холестазом
- ожирением



ЛЮБОГО ВОЗРАСТА

ХОФИТОЛ – раствор для приема внутрь
ХОФИТОЛ – таблетки для приема внутрь
для ДЕТЕЙ и ВЗРОСЛЫХ



Представительство в России и странах СНГ: «ФИК Медикаль»
 Тел.: (095) 258-2006, Факс: (095) 258-2007
 E-mail: fmv@aha.ru, www.ficmedical.ru

П №013320/01-2001 от 21.08.2001
 П №013320/03-2002 от 11.02.2002
 П №013320/02-2002 от 11.02.2002