

Современные подходы к желчегонной терапии у детей

А.И. Хавкин

Current approaches to choleretic therapy in children

A.I. Khavkin

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

Приведены современные представления физиологии желчеобразования, нарушения этих процессов, а также пути их коррекции в зависимости от уровня поражения желчеобразования и желчевыведения. Описаны современные методы диагностики билиарных дисфункций.

Ключевые слова: желчеобразование, желчевыведение, билиарная дисфункция, холекинетические средства холеретические средства, хофитол.

The paper gives the present-day views of the physiology of cholepoiesis, impairment of this process, as well as the modes of their correction in relation the degree of impaired bile production and excretion. It also describes the currently available methods for diagnosing biliary dysfunctions.

Key words: cholepoiesis, bile excretion, biliary dysfunction, cholekinetic agents, choleretic agents, chophytol.

Известно, что процесс желчеобразования включает несколько этапов. Формирование желчи начинается в гепатоцитах после захвата из крови компонентов желчи, синтеза, конъюгации и внутриклеточного транспорта желчи к билиарному полюсу (печеночно-клеточный этап). При нарушениях формирования желчи на этом этапе вследствие некроза гепатоцитов или блокады мембранных и внутриклеточных белков-переносчиков их коррекция проводится лечением основного заболевания (применяется адеметионин, урсодезоксихолевая кислота).

На следующем (каналикулярном) этапе формирования первичной желчи происходит транспорт солей желчных кислот, органических анионов (глутатиона, растительных стиролов) из гепатоцитов в желчные капилляры — каналикулы. Расстройства формирования желчи могут быть связаны с нарушением целостности билиарного полюса гепатоцита, изменением состава желчных кислот, блокадой белков-переносчиков. В таких случаях проводится также лечение основного заболевания (применяются адеметионин, урсодезоксихолевая кислота).

Накопление желчи и повышение ее концентрации происходит в желчном пузыре. Через плотные межклеточные соединения происходит диффузия воды и формирование двух фракций желчи: зависи-

мой и независимой от желчных кислот. После этого желчь периодически поступает в общий желчный проток и двенадцатиперстную кишку. Желчный пузырь регулирует и поддерживает на постоянном уровне давление желчи в желчных путях [4].

На этом этапе могут возникать нарушения тока желчи в результате уменьшения диффузии воды. Учитывая, что объем воды, диффундируемой в каналикулы, прямо пропорционален концентрации желчных кислот и органических анионов, при увеличении их концентрации можно увеличить объем каналикулярной желчи. С этой целью применяются желчные кислоты, растительные стиролы (желчегонные препараты).

В результате секреции воды и бикарбонатов эпителием желчных протоков при стимулирующем действии гормона секретина происходит окончательное формирование печеночной желчи — дуктулярный этап. Нарушения на данном этапе связаны с повреждением эпителия желчных протоков в результате токсических воздействий желчных кислот, снижения продукции секретина при дуоденитах, иммунных расстройствах. Для коррекции указанных нарушений применяются желчегонные препараты, содержащие растительные стиролы и алкалоиды (нетоксичные для эпителия желчных протоков, в частности, хофитол). При повреждении желчных протоков не показано назначение препаратов, содержащих желчные кислоты, но возможно применение урсодезоксихолевой кислоты.

Следующий (пузырный) этап включает формирование пузырной желчи и ее концентрирование

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: «ФИК Медикаль»
Тел.: (495) 258-2006, Факс: (495) 258-2007
E-mail: fmv@aha.ru, www.ficmedical.ru

и поступление в кишечник. В желчный пузырь желчь поступает непрерывно за счет заполнения и опорожнения желчного пузыря. Нарушения этого этапа связаны с изменениями сократительной и концентрационной функций желчного пузыря, дефицитом составных компонентов желчи (желчных кислот и органических анионов желчи), дисфункцией сфинктера Одди. Коррекция нарушений проводится назначением препаратов, увеличивающих продукцию желчи, а также улучшающих сократительную функцию желчного пузыря. При дисфункции сфинктера Одди назначаются спазмолитики.

Слизистая оболочка желчного пузыря выделяет в его полость экссудат, богатый белком и слизью, на которых происходит отложение кристаллов холестерина, билирубината кальция. В процессе нахождения желчи в желчном пузыре ее физико-химические свойства меняются. Слизистая оболочка стенки желчного пузыря активно всасывает воду из желчи, концентрация последней возрастает в 10—20 раз, при этом в желчь поступают ионы водорода. Снижается pH желчи, она становится слабокислой (ацидификация). Это необходимо для предотвращения образования нерастворимых соединений кальция, одного из электролитов желчи.

На интестинальном этапе формирования желчи она поступает в тонкую кишку. Здесь происходит бактериальная деконъюгация желчных кислот, их всасывание в кровь, где 90% желчных кислот включается в энтерогепатическую циркуляцию. Остальная часть желчных кислот экскретируется с калом. Нарушения этого этапа связаны с блокадой оттока желчи в тонкую кишку из-за механического препятствия, избыточного выделения желчных кислот с калом вследствие нарушения их всасывания, а также нарушения бактериальной деконъюгации желчных кислот в проксимальных отделах кишки. Запирательный механизм шейки желчного пузыря и пузырного протока открывает доступ печеночной желчи в желчный пузырь или пузырной желчи в общий желчный проток и прекращает его. Смена направления тока желчи в пузырном протоке совершается каждые 1—2 мин. Продолжительность латентного периода от приема пищи до двигательной реакции желчного пузыря зависит от состава и объема пищи. Коррекция нарушений при блокаде оттока желчи проводится хирургическим методом. При избыточной потере желчных кислот показана желчегонная терапия.

Из всех компонентов желчи в процессе пищеварения принимают участие только желчные кислоты, которые смешиваются со съеденным жиром и размывают его до состояния эмульсии. Полученная жировая эмульсия обрабатывается ферментами, расщепляющими молекулы жира до

структурных элементов, способных всасываться в кишечнике.

Желчные кислоты образуются в печени из холестерина [1, 2]. Часть холестерина в желчные кислоты не преобразуется и выделяется в желчь в чистом виде. Этот холестерин может стать главным источником желчных камней. Холестерин при температуре 37°C (температура тела) в воде не растворяется и начинает образовывать кристаллы, т.е. фактически мельчайшие камни. Лецитин, содержащийся в желчи, удерживает холестерин от кристаллизации, образуя структуры (мицеллы и везикулы), позволяющие транспортировать холестерин от печени до кишечника [3].

При недостаточном количестве желчных кислот, фосфолипидов (лецитина) и холестерина, образующих в водной среде мицеллы, появляется нерастворимый холестерин, и желчь становится пересыщенной, или литогенной. При застойных явлениях в желчном пузыре и желчных протоках, возникающих вследствие дисфункции билиарного тракта, происходят значительные изменения биохимического состава желчи, развивается воспалительный процесс в желчном пузыре и формируется желчнокаменная болезнь.

При поступлении пищи в пилорический отдел желудка, двенадцатиперстную и тощую кишку к регуляции функции желчного пузыря подключается специфический гормон, выделяемый слизистой оболочкой двенадцатиперстной и тощей кишки, — холецистокинин, вызывающий сильное тоническое сокращение желчного пузыря [5, 6]. В регуляции образования и выделения желчи определенную роль играют секретин, адренокортикотропный гормон, кортикостероиды, тироксин, адреналин. Гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта сокращаются в результате стимуляции ацетилхолином мускариновых рецепторов. Гормоны действуют на секреторные элементы печени, мускулатуру желчного пузыря и сфинктеров не прямо, а через вегетативную нервную систему.

Длительность периода сокращения желчного пузыря зависит от количества жира в пище. Период опорожнения желчного пузыря сменяется периодом его наполнения. В течение дня наблюдается смена периодов опорожнения и наполнения, связанная с приемами пищи. В ночные часы желчь накапливается в пузыре, и он становится «депо желчи» для пищеварения.

Перемещение желчи в желчный пузырь и в желчных путях происходит под действием секреторного давления печени. Без достаточного давления в желчных путях наполнения желчного пузыря не происходит. Передвижение желчи зависит от следующих факторов:

- тонуса желчных протоков;
- тонуса и моторики желчного пузыря;

- состояния запирающего механизма его шейки и пузырного протока;
- концентрационной способности желчного пузыря;
- функции сфинктера Одди.

Дискинезии желчного пузыря диагностируются на основании функциональных тестов во время ультразвукового исследования или рентгенографии (холецистография). Типичными симптомами дискинезий желчного пузыря являются боли в области правого подреберья — острые или тупые, связанные с приемом пищи, физической нагрузкой, эмоциональным (стрессовым) напряжением, а также тяжесть в указанной зоне, тошнота (редко — рвота), горечь во рту. Традиционно выделяют гипомоторные (гипокинетические) и гипермоторные (гиперкинетические) дискинезии. Диагностическим критерием является характер сокращения поперечника или расчетного объема желчного пузыря после приема стимулятора. Нормальными показателями считается сокращение поперечника желчного пузыря на $\frac{1}{2}$, а объема — на 35—65%. Использование терминов «гипотоническая/гипертоническая дискинезия» не рекомендуется, так как тонус сфинктерного аппарата при этом не определяется.

В зависимости от характера дисфункции билиарного тракта проводят лечебные мероприятия. При гипертонической и гиперкинетической формах рекомендуются:

- седативные препараты;
- хофитол в качестве желчегонного средства;
- спазмолитические препараты.

Тюбаж (метод слепого зондирования) не показан. При выявлении с помощью ультразвукового исследования или холеграфии перегибов, перетяжек желчного пузыря спазмолитические препараты применяют повторными курсами по 10—14 дней в месяц в течение 3—4 мес. В дальнейшем по показаниям назначают двухнедельный курс в квартал.

При гипотонической форме рекомендуются:

- нейротропные средства стимулирующего действия (кофеин, свежесваренный чай);
- тюбажи по Демьянову 2—3 раза в неделю (на курс 10—12 процедур), сочетающиеся с приемом холеретиков (хофитол) по 2 нед в месяц в течение 6 мес;
- лечебная физкультура тонизирующего типа с постепенным увеличением нагрузки;
- физиотерапевтические процедуры;
- витамины.

При этой форме дискинезии показаны холекинетики, которые повышают тонус и вызывают сокращение желчного пузыря:

- сульфат магния;
- сорбит, ксилит, маннит;
- минеральные воды.

Такой препарат, как хофитол относится к холеретическим средствам, усиливающим образование желчи и разжижающим ее. Однако холеретики не применяют при желчнокаменной болезни.

Показано проведение физиотерапевтического лечения: электрофорез новокаина, сернокислой магнезии, папаверина; ультразвук; диатермия; индуктотермия; аппликации парафина или озокерита. ЛФК назначают после снятия явлений обострения.

При гиперкинетической дискинезии рекомендуется 4—5-кратный прием пищи. Требуется ограничение или исключение продуктов, вызывающих сокращение желчного пузыря: жирных продуктов (сало, свинина), пирожных, тортов, других изделий из жирного теста, сливок, сметаны, яиц всмятку, шоколада, какао, кофе, крепких бульонов, копченостей, газированных напитков, пива. Не рекомендуются холодные продукты, так как они вызывают спазм желчных путей. Назначаются холеспазмолитики, которые усиливают образование и отделение желчи, оказывают избирательное действие на сфинктер Одди и сфинктер желчного пузыря, что способствует хорошему оттоку желчи из печени и желчных путей. Курс лечения до 3 нед. Миотропные спазмолитики (мебеверин гидрохлорид) рекомендуется применять коротким курсом, так как они не оказывают селективного действия на сфинктеры, а воздействуют в том числе на кишечник.

При гипокинетической дискинезии исключаются жареные животные жиры. В рацион рекомендуются включать хлеб с отрубями или черный ржаной хлеб, фрукты и овощи в большом количестве, растительное и сливочное масло, сливки, сметану, яйца всмятку [7]. Назначают холецистокинетики:

10—25% раствор магния сульфата по 1—2 чайной, десертной или столовой ложке (в зависимости от возраста) 3 раза в день;

10% раствор сорбита (ксилита) по 20—50 мл 2 раза в день;

тюбажи по Демьянову (слепое зондирование) 2—3 раза в неделю с сульфатом магния (0,2—0,4 г/кг, развести в 100 мл теплой воды), ксилитом (0,5 г/кг в 100—200 мл воды), растительным маслом (15—30 мл на прием), свекольным соком (50—100 мл), соком черной редьки (15—30 мл с медом или сахаром), минеральной водой средней минерализации (разовая доза в мл = $10 \cdot n$, где n — возраст в годах).

Кроме того, назначают гепатопротективные средства, дающие также желчегонный эффект. Например, применяют хофитол — препарат растительного происхождения из листьев артишока. Препарат оказывает антисептическое, антитоксическое, противовоспалительное, спазмолитическое, желчегонное, антиоксидантное и иммуностимулиру-

ющее действие за счет содержания биологически активных веществ — биогенных аминов и углеводов, биофлавоноидов, терпеноидов, витаминов, микроэлементов. Составными частями хофитола являются кофеоловая и хинная кислоты, флавоноиды и секвитерпенлактон. Препарат уменьшает уровень холестерина за счет снижения его внутрипеченочного синтеза и усиления холеретического действия. Хофитол стимулирует желчеотделение и ослабляет литогенные свойства желчи, что снижает риск развития холелитиаза. Обладает способностью защищать печеночные клетки, укрепляет мембрану гепатоцита за счет антиоксидантного действия, стимулирует антитоксическую функцию печени, улучшает жировой и углеводный обмен, улучшает аппетит. Препарат способствует устранению воспалительных и застойных явлений в ткани печени и желчевыводящих путях. Хофитол назначают по 1—2 таблетки (в зависимости от возраста) 3 раза в сутки за 15—20 мин до еды [7—10].

При гипокинетической, гипомоторной дискинезии показано использовать СМТ-форез сорбита, ультразвук низкой интенсивности, электрофорез прозерина.

При гиперкинетической гипермоторной дискинезии назначают электрофорез сульфата магния, ультразвук высокой интенсивности, парафиновые или озокеритовые аппликации, грязелечение.

Необходимо проводить лечение заболеваний, на фоне которых развились дисфункции желчного пузыря (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия, язвенная болезнь, синдром раздраженного кишечника и др.). Целесообразно использовать минеральные воды средней минерализации (сульфатно-натриевые и сульфатно-магниевого) — Эссентуки 17, Славяновская, Смирновская, Боржоми, Арзни — комнатной температуры, 3 раза в день за 45—60 мин до еды, курсом до 3—4 нед.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hofmann A.F. Bile acid secretion, bile flow and biliary lipid secretion in humans. *Hepatology* 1990; 12: 17S.
2. Meier P.J. The bile salt secretory polarity of hepatocytes. *J Hepatol* 1989; 9: 124.
3. Crawford J.M., Gollan G.L. Transcellular transport of organic anions in hepatocytes: still a long way to go. *J Hepatology* 1991; 14: 192.
4. Shiffman M.L., Sugrman H.J., Moore E.W. Human gallbladder mucosal function. *Gastroenterology* 1990; 99: 1452—1455.
5. Hopman W.P.M., Jansen J.B., Rosenbusch G. et al. Role of cholecystokinin and the cholinergic system in intestinal stimulation of gallbladder contraction in man. *J Hepatology* 1990; 11: 261—266.
6. Lundgren O., Svanvik J., Jivegard L. Enteric nervous system. Physiology and pathophysiology of the gallbladder. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 284—288.
7. Хавкин А.И., Изачик Ю.А., Капустин А.В. Функциональные заболевания пищеварительного тракта у детей. Практическое руководство. Алма-Ата: Казахская Правда 1994; 246.
8. Хавкин А.И., Волюнец Г.В., Жихарева Н.С., Осипова Э.К. Лечение билиарных дисфункций у детей. *Рус мед журн* 2002; 10: 18: 162: 839—841.
9. Урсова Н.И. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта у детей: критерии диагностики и коррекции. *Consilium medicum*. Приложение. *Педиатрия* 2002; 1: 23—24.
10. Эйберман А.С. Проект стандартов диагностики и лечения функциональных нарушений органов пищеварения у детей. Юбилейный конгресс детских гастроэнтерологов России, 10-й: Материалы. *Рус мед журн* 2003; 11: 3: 175: 46—51.

Поступила 11.05.08