



УДК 616.36-008.8-053.2+615.244

БЕЛОУСОВ Ю.В., ШУТОВА Е.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ХОЛУДЕКСАН ПРИ ЛЕЧЕНИИ БИЛИАРНЫХ ДИСФУНКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Резюме. В статье обсуждается проблема дисфункциональных расстройств билиарного тракта у детей. Приводится опыт применения препарата урсодеоксихолевой кислоты Холудексана у данной категории пациентов.

Ключевые слова: функциональные билиарные расстройства, Холудексан.

Заболевания билиарной системы являются одной из ведущих проблем в детской гастроэнтерологии. Данные литературы свидетельствуют о широкой распространенности и неуклонном росте во всем мире желчнокаменной болезни (ЖКБ), хронического холецистита и дисфункций желчного пузыря (дискинезий) [1, 5]. Второе место в структуре всех гастроэнтерологических заболеваний у детей, после гастродуоденальной патологии, принадлежит заболеваниям желчного пузыря (ЖП) и желчевыводящих путей (ЖВП). При этом среди заболеваний ЖП и ЖВП в детском возрасте во всех возрастных группах преобладают функциональные билиарные расстройства. По данным некоторых авторов, частота дисфункций желчных путей, как первичных, так и возникающих на фоне различных заболеваний органов пищеварения, составляет от 50–60 до 90–95 % [6, 7].

Дисфункциональные расстройства билиарного тракта представляют собой клинический симптомокомплекс, связанный с расстройствами сократительной функции желчного пузыря, желчных протоков, сфинктеров Одди, Люткенса и Марицци или их тонуса. Классификация функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди утверждена Римским консенсусом III.

Классификация функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди (Римский консенсус III)

Е. Функциональное расстройство желчного пузыря и сфинктера Одди.

Е1. Функциональное расстройство желчного пузыря.

Е2. Функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди.

Е3. Функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

1. По локализации:

А. Дисфункция желчного пузыря.

Б. Дисфункция сфинктера Одди.

2. По этиологии:

А. Первичные.

Б. Вторичные.

3. По функциональному состоянию:

А. Гипофункция или гиперфункция желчного пузыря.

Б. Спазм или недостаточность сфинктера Одди.

В основе функциональных расстройств внепеченочных желчных путей лежит нарушение взаимодействия иннервационной и паракринной систем, координирующих последовательность сокращения и расслабления желчного пузыря и системы сфинктеров. Основные функции желчного пузыря: накопление желчи в межпищеварительный период, абсорбция воды и электролитов, сокращение, обеспечивающее поступление порций желчи в двенадцатиперстную кишку. Желчный пузырь является важным фактором энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Функциональные расстройства билиарного тракта приводят к застою желчи в желчном пузыре, что сопровождается осаждением большинства желчных кислот в промежутки между приемами пищи [3]. Дисфункции билиарного тракта сопровождаются нарушениями процессов переваривания и всасывания пищи, развитием избыточного бактериального роста в тонкой кишке, а также нарушениями моторной функции желудочно-кишечного тракта. Моторно-тонические расстройства могут вызывать развитие воспалительных явлений в билиарном тракте, приводя к формированию сладжа — взвеси мелких частиц, представляющих со-

бой лецитин-холестериновые структуры, близкие к жидкокристаллическим, а также кристаллы моногидрата холестерина; они окутаны муцином и тесно связаны с ним структурно. Сладж продуцирует низкоамплитудное эхо, но без акустической тени [1, 2, 7, 9]. При нарушении кинетики желчного пузыря (гипофункция) создаются условия для формирования сладжа и осаждения твердых веществ. Это приводит к субклиническим воспалительным изменениям, образованию ядра кристаллов холестерина, высвобождению гидролитических ферментов, вызывающих деконъюгацию билирубина, а в дальнейшем — к образованию преципитата билирубината кальция. Моторно-эвакуаторные нарушения желчевыводящей системы и воспаление желчного пузыря могут привести к камнеобразованию, что требует проведения у данной категории пациентов соответствующей патогенетической терапии [11].

Клиническое значение широко распространенного билиарного сладжа (БС) вызывает много вопросов у практикующих врачей. Частота его выявления в различных популяциях колеблется в широких пределах и составляет:

- в общей популяции среди лиц, не страдающих ЖКБ, — 1,7–4 %;
- среди лиц, предъявляющих жалобы со стороны органов пищеварения, — 7–8 %;
- среди лиц, предъявляющих жалобы, характерные для диспепсии билиарного типа, — 24,4–55 % [10].

В патогенезе формирования БС наряду с другими факторами важную роль играют дисфункции сфинктерного аппарата билиарного тракта [9]. Поэтому при обследовании больного с БС необходимо иметь представление о функциональном состоянии сфинктерного аппарата желчных путей, и в частности сфинктера Одди. Следует учитывать, что длительная персистенция БС способствует формированию различных осложнений и обуславливает полиморфизм клинической картины. Причинами более при билиарном сладже являются как механическое воздействие структур, его составляющих, так и дисфункции сфинктерного аппарата желчных путей, которые в данной ситуации носят вторичный характер. Длительная персистенция БС и постоянный пассаж его в двенадцатиперстную кишку может осложняться развитием стриктур терминального отдела общего желчного протока и/или стенозирующего папиллита.

Основным методом диагностики БС является эхосонография билиарного тракта. Чувствительность данного метода в диагностике БС составляет 55–65 %, а специфичность — более 90 %. Наличие билиарного сладжа свидетельствует о литогенности желчи, а следовательно, о необходимости назначения терапии для коррекции нарушенных физико-химических свойств желчи.

Для снижения литогенных свойств желчи применяются препараты желчных кислот, и в частности урсodeоксихолевой кислоты (УДХК). Одним

из свойств УДХК является способность уменьшать насыщенность желчи холестерином за счет угнетения абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени, что сопровождается снижением секреции его в желчь. В связи с этим клинический эффект урсотерапии при БС в первую очередь обусловлен снижением литогенности желчи [2, 5, 8, 11].

Проблема диагностики и лечения функциональных расстройств билиарного тракта у детей актуальна для педиатров, детских гастроэнтерологов, врачей общей практики — семейной медицины.

Целью данной работы было изучение эффективности лечения препаратом Холудексан детей с функциональными расстройствами билиарного тракта, протекающими с холестазом, на основании изучения динамики клинических, лабораторных и инструментальных показателей.

Препарат Холудексан (Choludexan) относится к группе препаратов желчных кислот, основное действующее вещество — урсodeоксихолевая кислота. Холудексан зарегистрирован в Украине как лекарственный препарат (регистрационное свидетельство № UA/10333/01/01) и разрешен к медицинскому применению (Приказ МЗ Украины № 937 от 10.12.09). Согласно инструкции и опубликованным результатам проведенных исследований, препарат оказывает мембраностабилизирующее и гепатопротекторное действие, обладает иммуномодулирующей активностью, снижает концентрацию токсичных для гепатоцитов желчных кислот, индуцирует желчеобразование (холерез) с высоким содержанием бикарбонатов, что приводит к увеличению пассажа желчи, уменьшает литогенность желчи.

Препарат выпускается в капсулах. В состав капсул входят: урсodeоксихолевая кислота — 300 мг, вспомогательные вещества: кукурузный крахмал, диоксид кремния коллоидный безводный, стеарат магния, сорбат калия, аэросил 200.

Показания к применению препарата Холудексан: дисфункции билиарного тракта, неосложненная желчнокаменная болезнь с холестериновыми камнями, острые и хронические гепатиты различной этиологии, билиарный рефлюкс-гастрит, рефлюкс-эзофагит, профилактика рецидивов камнеобразования после холецистэктомии.

Исследование проводилось на кафедре педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования на базе гастроэнтерологического отделения детской городской клинической больницы № 19 г. Харькова. В исследование были включены 30 детей в возрасте от 11 до 18 лет с функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди (у всех обследованных детей диагностировали функциональное расстройство желчного пузыря (гипофункция, гипокинетическая дискинезия)); из них у 3 — на фоне хронического холецистита, у 2 — липогепатоза, у 1 — вирусного гепатита В в фазе интеграции, у 2 — синдрома Жильбера, у 8 — I стадии желчнокаменной болезни.

Диагноз устанавливался на основании жалоб, клинико-анамнестических данных и результатов многомоментного фракционного УЗИ в сочетании с результатами лабораторных методов исследования (биохимического анализа крови).

При сборе анамнеза жизни особое внимание уделялось следующим факторам: аппетит ребенка, режим и характер питания, переносимость тех или иных продуктов питания и аллергические реакции, боли в животе, нарушения стула, перенесенные заболевания и т.д. Всем детям проводилось общеклиническое комплексное лабораторно-инструментальное исследование, эхосонаграфическое исследование желчевыводящей системы, биохимическое исследование сыворотки крови. Распределение больных по длительности заболевания представлено в табл. 1.

В структуре изучаемых групп пациентов преобладали дети с длительностью болезни более 3 лет.

Пациенты на момент первичного осмотра предъявляли жалобы на тошноту после еды, отрыжку с привкусом горечи, боли ноющего характера в верхней половине живота, правом подреберье. Боли возникали или усиливались через 40–60 минут после приема пищи. При пальпации живота отмечались болезненность в правом подреберье, в пузырных точках, незначительное увеличение размеров правой доли печени до 2–3 см из-под края реберной дуги. Частота и характер болевого синдрома у детей представлены в табл. 2.

Таблица 1. Распределение больных по длительности заболевания

Длительность заболевания	К-во детей	
	Абс.	%
До 12 месяцев	2	6,67
1–3 года	3	10
4–6 лет	18	60
Более 6 лет	7	23,3

Таблица 2. Частота и характер болей у наблюдаемых детей

Жалобы	К-во детей	
	Абс.	%
Характер боли		
Ноющие	19	63,3
Приступообразные (колющие)	3	10
Чувство тяжести	8	26,6
Локализация боли		
Эпигастральная область	9	30
Околопупочная область	3	10
Правое подреберье	18	60
Связь с приемом пищи		
Не связаны	6	20
После погрешности в диете	24	80
Связь с физической нагрузкой	4	13,3

Частота и характер диспептических симптомов у детей представлены в табл. 3.

Частота клинических симптомов по данным объективного исследования представлена в табл. 4.

Инструментальная диагностика включала эхосонаграфическое исследование гепатобилиарной системы с определением типа функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди (табл. 5). У всех обследованных выявлено функциональное расстройство желчного пузыря (гипофункция) в сочетании с билиарным сладжем (объем эховзвеси составляет от 1/4 до 1/2 объема желчного пузыря); из них в 9 случаях выявлен микролитиаз, в 5 — холецистолитиаз. У 3 больных выявлены эхографические признаки хронического холецистита (уплотнение и утолщение стенки желчного пузыря, билиарный сладж), у 2 — признаки жирового гепатоза, у 8 — признаки I стадии ЖКБ, в 2 случаях — синдром Жильбера.

Всем пациентам проводилось биохимическое исследование крови с определением АлАТ, АсАТ, ЩФ, тимоловой пробы, общего билирубина и его фракций. Изменения в биохимических показателях крови до начала лечения (повышение общего билирубина, АлАТ, АсАТ, тимоловой пробы, повышение уровня щелочной фосфатазы) отмечались у 16

Таблица 3. Частота и характер диспептических симптомов у детей

Жалобы	К-во детей	
	Абс.	%
Тошнота	7	23,3
Рвота	1	3,3
Отрыжка пищей	3	10
Отрыжка воздухом	12	40
Отрыжка горечью	9	30
Нарушение стула	11	36,6
Запоры	8	26,6
Неустойчивый стул	3	10
Плохой аппетит	5	16,6
Жалоб нет	1	3,3

Таблица 4. Частота клинических симптомов у больных с билиарной патологией

Симптомы	К-во детей	
	Абс.	%
Обложенность слизистой языка	19	63,3
Болезненность в правом подреберье	16	53,3
Болезненность в правом подреберье и эпигастрии	9	30
Боль в правом подреберье и околопупочной области	5	16,6
Пузырные симптомы положительны	3	10
Увеличение размеров печени	27	90
Консистенция печени мягкая	28	93,3
Консистенция печени умеренно плотная	2	6,7

Таблица 5. Функциональное состояние билиарной системы по данным УЗИ

Критерии оценки функционального состояния	К-во детей	
	Абс.	%
Гипокинезия желчного пузыря	30	100
Тонус сфинктера Одди:		
снижен	5	16,7
сохранен	17	56,7
повышен	8	26,6

детей (53,3 % случаев). У 2 обследованных (6,67 %) выявлено умеренное повышение трансаминаз, у 8 (26,7 %) – повышение ЩФ, у 6 (20 %) – повышение общего билирубина.

Всем больным проводилась комплексная терапия в соответствии со стандартами лечения выявленной патологии. В схему лечения пациентов был включен препарат Холудексан. Препарат назначался детям с массой тела от 35 кг из расчета 10 мг/кг в сутки согласно рекомендуемой схеме: по 1–2 капсулы 1–2 раза в день. Длительность приема препарата Холудексан составила от 2 до 4 месяцев.

Контроль эффективности лечения проводился через 2 месяца от начала приема препарата; критериями оценки были: динамика клинических симптомов, эхоsonoграфические данные, контрольное биохимическое исследование крови. Эти данные представлены в табл. 6.

В результате проведенного лечения у всех наблюдаемых детей отмечалась положительная динамика клинических симптомов. Во всех случаях применения Холудексана к 7–10-му дню приема препарата отмечалось уменьшение интенсивности чувства тяжести, тошноты и боли в правом подреберье. К четвертой неделе от начала терапии 19 пациентов (63,3 %) жалоб не предъявляли, у 6 детей (20 %) жалоб не отмечалось к началу 5-й недели лечения, у 5 пациентов (16,7 %) сохранялись жалобы диспептического характера до окончания курса лечения. При объективном исследовании к 10–12-м суткам купировался болевой синдром у 7 детей (23,3 %), к концу 4-й недели лечения — практически у всех больных (20 случаев — 66,7 %). У 3 детей (10 %) сохранялась болезненность при пальпации живота, что было обусловлено основным заболеванием.

Контрольная эхоsonoграфия желчевыводящей системы через 2 месяца после начала терапии показала отчетливую положительную динамику у большинства пациентов: уменьшение объема билиарного сладжа по сравнению с первоначальными данными у 21 больного (70 %), элиминацию сладжа у 5 больных (16,7 %), уменьшение степени неоднородности содержимого желчного пузыря в 3 случаях (10 %), у 1 ребенка данные УЗИ были без динамики. Тенденция к восстановлению сократительной функции желчного пузыря выявлена у 18 пациентов (60 %), нормальная сократительная функция желчного пузыря отмечена в 4 случаях (13,3 %); у 8 детей (26,7 %) тип функционального расстройства желчного пузыря был прежним.

Таблица 6. Критерии оценки в динамике

Критерии оценки в динамике	К-во детей	
	Абс.	%
Уменьшение объема билиарного сладжа	17	56,7
Элиминация билиарного сладжа	5	16,7
Повышение степени гомогенности содержимого желчного пузыря	5	16,7
Данные УЗИ (билиарный сладж) без динамики	3	10
Нормализация кинетики желчного пузыря	4	13,3
Тенденция к восстановлению кинетики желчного пузыря	18	60
Данные УЗИ (кинетика желчного пузыря) без динамики	8	26,7
Нормализация значений АлАТ, АсАТ	2	100
Нормализация значений общего билирубина	4	66,7
Нормализация значений ЩФ	7	87,5

Контроль биохимических показателей сыворотки крови, нарушенных при первичном обследовании, показал положительную динамику: нормализацию АлАТ, АсАТ у всех пациентов, имевших повышение трансаминаз, показателей общего билирубина — у 4 больных, ЩФ — у 7 обследованных.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали эффективность препарата Холудексан при лечении функциональных расстройств желчного пузыря (гипофункция, гипокинетическая дискинезия) с наличием билиарного сладжа. Препарат хорошо переносится. Только в одном случае ребенок отмечал усиление болевого синдрома при приеме препарата. На фоне применения Холудексана наблюдалась положительная динамика клинических признаков, а при контрольном исследовании через 2 месяца — эхоsonoграфических показателей, отражающих функциональное состояние желчевыводящей системы. Холудексан способствовал нормализации биохимических показателей крови (маркеров синдрома холестаза). Вышеизложенное позволяет рекомендовать Холудексан для широкого применения в педиатрической практике как при коррекции билиарных дисфункций (профилактика развития желчнокаменной болезни), так и при лечении начальной (физико-химической, докамневой) фазы желчнокаменной болезни.

Список литературы

1. Белоусов Ю.В. Педиатрическая гастроэнтерология. Клинические лекции: учебное пособие / Ю.В. Белоусов. — Харьков, 2007. — 376 с.
2. Белоусов Ю.В. Хронічні захворювання печінки, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів у дітей (розширені протокольні характеристики). — Харків, 2012. — 145 с.
3. Вахрушев Я.М., Пенкина И.А. Оценка функционального состояния гепатобилиарной системы у больных с дискинезиями желчевыводящих путей // Терапевтический архив. — 2007. — Т. 79, № 2. — С. 41-44.

4. Галкин В.А. Дискинезии желчного пузыря. Принципы диагностики и лечения // Терапевтический архив. — 2005. — Т. 77, № 8. — С. 55-57.

5. Запруднов А.М. Билиарная патология у детей / А.М. Запруднов, Л.А. Харитонова. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. — 376 с.

6. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р.А. Иванченкова. — М.: Атмосфера, 2006. — 416 с.

7. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. — 880 с.

8. Кузьмичев В.Л., Педь В.И. Перспективы консервативной литотриптической терапии желчнокаменной болезни при снижении сократительной способности желчного пузыря // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 5. — С. 150.

9. Пулатов Д.И., Гиясов М.М. Моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря у больных с билиарным сладжем // Мат-лы 15-й Российской гастрономической недели. Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2009. — № 5. — С. 113.

10. Хавкин А.И., Вольнец Г.В. Дисфункции билиарного тракта с билиарным сладжем у детей и их коррекция препаратом хофитол // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2006. — № 3. — С. 30-34.

11. Шутова Е.В. Современные направления совершенствования диагностики, профилактики, патогенетической коррекции холестеринового холелитиаза в детском возрасте // Современная педиатрия. — 2012. — № 1(41). — С. 110-113.

Получено 10.10.06 □

Белоусов Ю.В., Шутова О.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ ХОЛУДЕКСАН ПРИ ЛІКУВАННІ БІЛІАРНИХ ДИСФУНКЦІЙ У ДІТЕЙ

Резюме. У статті обговорюється проблема дисфункціональних розладів біліарного тракту в дітей. Приводиться досвід використання препарату урсодеоксихолевої кислоти Холудексану в даній категорії пацієнтів.

Ключові слова: функціональні біліарні розлади, Холудексан.

Belousov Yu.V., Shutova Ye.V.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

EXPERIENCE OF CHOLUDEKXAN USE IN THE TREATMENT OF BILIARY DYSFUNCTION IN CHILDREN

Summary. The article discusses the problem of dysfunctional disorders of biliary tract in children. Experience of Choludexan, ursodeoxycholic acid agent, use in these patients is described.

Key words: functional biliary disorders, Choludexan.