



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-111-120

Место холеспазмолитиков в консервативной терапии заболеваний билиарного тракта у детей

Харитонов Л.А.

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (117997, Москва, ул. Островитянова дом 1)

The place of cholelasmolytics in the conservative treatment of diseases of the biliary tract in children

L.A. Kharitonova

Russian National Research Medical University of N.I. Pirogov (Moscow, 117997, Ostrovityanova str., Russia)

Для цитирования: Харитонов Л.А. Место холеспазмолитиков в консервативной терапии заболеваний билиарного тракта у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;173(1): 111–120. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-111-120

For citation: Kharitonova L.A. The place of cholelasmolytics in the conservative treatment of diseases of the biliary tract in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;173(1): 111–120. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-111-120

Харитонов Л.А. Харитонов Л.А., заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО, профессор, д.м.н.

Lubov A. Kharitonova, Department of Pediatrics with infectious diseases FDPO, professor, head chair; Scopus Author ID: 7004072783, ORCID: 0000-0003-2298-7427, Web of Science (WoS): M-4632-2018

✉ *Corresponding author:*

Харитонов Л.А.
Любовь Алексеевна
Lyubov A. Kharitonova
luba2k@mail.ru

Резюме

В статье представлены современные представления об этиологии и патогенезе заболеваний билиарного тракта у детей. Изложены клинические формы заболеваний с учетом анатомо-физиологических особенностей детского организма в возрастном аспекте. Показаны особенности консервативной и медикаментозной терапии заболеваний билиарного тракта у детей. Представлен собственный опыт купирования болевого синдрома и диспепсических расстройств у детей с ЗБТ на фоне различных дисфункциональных расстройств желчевыводящей системы и сопутствующих заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. Статья предназначена для педиатров, гастроэнтерологов, хирургов и интернистов.

Ключевые слова: заболевания билиарного тракта, дети, боль, консервативная терапия, медикаментозное лечение, спазмолитики, холеспазмолитики, Гимекромон

Summary

The article presents modern data on etiology and pathogenesis of biliary tract diseases in children. Clinical forms of diseases are described, taking into account the anatomical and physiological age-related features of a child's organism. The features are shown of conservative and drug therapy of biliary tract diseases in children. We present our own experience in the treatment of pain and dyspeptic disorders in children with biliary tract diseases against the background of various biliary dysfunctional disorders and associated diseases of the upper gastrointestinal tract. The article is intended for pediatricians, gastroenterologists, surgeons, and internists.

Keyword: biliary diseases, children, pain, conservative therapy, drug therapy, antispasmodics, cholelasmolytics, Hymecromone

Введение

Сохраняется устойчивая тенденция к росту болезней билиарного тракта у детей. После острых респираторных заболеваний это наиболее частая причина обращаемости к врачу-педиатру. Поводом для таких обращений в детском возрасте обычно являются различные так называемые дисфункциональные расстройства сфинктера Одди (ДР СФО) и/или желчного пузыря (ЖП), ранее именуемые как дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП). По мнению многих авторов, в дальнейшем будет сохраняться тенденция к росту как функциональных, так и органических заболеваний билиарной системы [1, 6, 7, 9, 10, 11].

В последние годы достигнуты значительные успехи в изучении механизмов желчеобразования и желчевыделения. С помощью молекулярной физиологии определены внутриклеточные процессы секреции желчи гепатоцитами. Изучены транспортные системы, участвующие в переносе основных компонентов желчи.

В генезе ЗБТ у детей немаловажная, а вполне вероятно, ведущая роль принадлежит буферной функции желчного пузыря. Изменение координированной работы сфинктерного аппарата двенадцатиперстной кишки (ДПК) и желчных путей, находящихся под регулирующим влиянием

нейроэндокринной системы, способствует формированию рефлюксов (дуоденобилирный, билиарно-печеночный, дуоденогастральный (ДГР) и др.). Воздействие протеолитических ферментов ДПК способствует развитию асептического холецистита. Нарастающее давление в общем желчном протоке (ОЖП) приводит к формированию внутрипеченочного холестаза. Все это сопровождается дестабилизацией желчи и изменением кровотока на всем протяжении билиарного тракта (БТ). Снижаются окислительные процессы. Нарушается проницаемость клеточных мембран и биохимизма в самих клетках. Анатомо-топографическая взаимосвязь общего желчного и Вирсунгова протоков влияют на секреторную функцию поджелудочной железы (ПЖ) вплоть до развития ее экзокринной недостаточности.

Таким образом, функциональные нарушения и органические изменения желчных путей в детском возрасте взаимообусловлены. Это объясняется не только анатомо-физиологическими особенностями, но и едиными патогенетическими механизмами. Особенности этиопатогенеза определяют клиническую картину заболеваний билиарного тракта (ЗБТ) в детском возрасте.

Особенности клинического течения заболеваний билиарного тракта у детей

У большинства детей ЗБТ протекают скрыто, малосимптомно (*латентное течение*). Со временем появляются ноющие боли в животе. Такие клинические проявления ЗБТ обусловлены наиболее часто формирующейся гипотонией ЖП, сопровождающейся постепенным нарастанием холестатических процессов.

Диспепсическая форма — наиболее частое клиническое проявление ЗБТ в детском возрасте. Практически у всех детей, нарушается деятельность сфинктерного аппарата пищеварительного тракта в виде ДГР и ГЭР, которые сочетаются с заболеваниями пищевода, желудка и ДПК. Все это обуславливает разнообразие и неспецифичность

диспепсических проявлений у детей с ЗБТ в виде изжоги, тошноты запоров и др. симптомов.

Особого внимания заслуживают дети, с *болевой формой*, у которых приступ «острого живота» напоминает по характеру клинических проявлений желчную колику. В большинстве случаев приступ сопровождается рефлкторной рвотой, в редких — иктеричностью склер и кожных покровов, обесцвеченным стулом. Однако желтушное окрашивание кожных покровов и видимых слизистых не свойственно детям с ЗБТ. При появлении их можно предполагать нарушение пассажа желчи, а при одновременном наличии ахоличного кала и темной мочи — механическую желтуху.

Физиологические аспекты формирования болевого синдрома у детей с заболеваниями билиарного тракта

Наиболее постоянным признаком заболеваний билиарного тракта являются боли в животе, которые могут быть разнообразными по возникновению, продолжительности, периодичности, локализации, интенсивности и, зачастую, обусловлены нарушением координированной работы ЖП и сфинктеров БТ (Миризи, Люткенса, Одди и др.).

Двигательная активность ЖП, СФО и других отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) взаимосвязаны. Благодаря координации сократительной активности ЖП, мигрирующего моторного комплекса и СФО обеспечивается наполнение ЖП в промежутке между приемами пищи. В регуляции сократительной активности СФО принимают участие:

висцеровисцеральные рефлексy, вызываемые растяжением полых органов в процессе пищеварения и воздействием компонентов пищи гуморальные факторы (холецистокинин, гастрин, секретин) нейромедиаторы:

- вазоинтестинальный полипептид и оксид азота, вызывающие расслабление гладких мышечных клеток желчевыводящих путей
- ацетилхолин и тахикинины, способствующие сокращению гладких мышечных клеток
- гамма — аминокислотная кислота и соматостатин стимулируют, а опиоидные пептиды подавляют выделение релаксирующих медиаторов
- эндогенные опиаты: при связывании опиатов с μ - и δ -опиоидными рецепторами миоцитов происходит



Рисунок 1. Зависимость клинических проявлений заболеваний билиарного тракта у детей от возраста и длительности заболевания
Figure 1. Dependence of clinical manifestations of biliary tract diseases in children on age and duration of the disease

стимуляция, а при связывании с к-рецепторами замедление двигательной активности.

Градиент давления между системой протоков и двенадцатиперстной кишкой регулирует СФО. Эпизоды повышения его тонуса («запирающая активность») сопровождаются пассивным расширением ЖП и заметного повышения давления в желчных путях не наблюдается. Однако ЖП способен выполнять роль буферного резервуара только в случаях сохранения его сократительной функции. Нарушение координации в работе СФО и ЖП приводят к повышению давления в ЖВС и формированию болевого синдрома различной интенсивности.

Так, спазм СФО в сочетании с повышением тонуса ЖП приводят к резкому увеличению давления в протоковой системе, содержащих большое количество чувствительных рецепторов. Возникают боли приступообразного характера: схваткообразные, колющие, режущие, сжимающие, сопровождающиеся, как правило, тошнотой, отрыжкой, рвотой. У детей школьного возраста и подростков боли иррадируют в спину, под правую лопатку, правое плечо, реже в область эпигастрия, сердца, усиливаются при глубоком вдохе. Боли носят кратковременный характер, возникают при погрешности в диете, физической нагрузки, эмоциональном напряжении, стрессе, иногда в ночное время. Достаточно часто проходят самостоятельно, либо после приема спазмолитиков. Иногда такой приступ по интенсивности напоминает желчную колику, сопровождается неукротимой рвотой, желтушностью склер и кожных покровов. В промежутке между приступами дети жалоб не предъявляют.

Напротив, спазм СФО в сочетании с атонией ЖП способствуют медленному нарастанию давления и сопровождаются тупыми ноющими болями в животе. Ребенка беспокоят ранние боли, возникающие после приема жирной пищи. Боли могут быть как тупыми, так и острыми, у некоторых детей они длительно отсутствуют и, постепенно нарастая, манифестируют приступообразными болями. Сочетаются с тошнотой и рвотой, иногда детей беспокоят отрыжка и изжога.

Недостаточность СФО и гипотония ЖП пузыря приводят к самоистечению желчи в ДПК с последующим развитием сфинкритита и т. д. Боли приобретают постоянный характер, периодически усиливаются. Характерны ноющие, давящие боли, чувство распирания или тяжести в правом подреберье. Дети отмечают горечь во рту, тошноту иногда появляется рвота. При осмотре кожные покровы обычной окраски. При пальпации умеренная болезненность в области проекции желчного пузыря. Однако пузырьные симптомы: Кера, Ортнера, Боаса выявляются крайне редко.

Таким образом, клиническая картина ЗБТ у детей обусловлена чаще дисфункциональными расстройствами желчных путей и сопутствующими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ. При отсутствии таковых отмечается бессимптомное течение ЗБТ (рис. 1).

Общность патогенеза, неспецифичность клинических проявлений определили необходимость разработки алгоритма лечебной тактики при ЗБТ в детском возрасте.

Лечебная тактика при заболеваниях билиарного тракта у детей

Долгие годы единственным методом лечения в детском возрасте при ЗБТ на стадии билиарного сладжа (БС) и желчных камней считалась холецистэктомия. Объяснением этому служили трудности интерпретации выявленных патологических изменений стенки ЖП, в связи с чем, мнение педиатра склонялось в сторону оперативного вмешательства.

В настоящее время успехи в изучении этиологии и патогенеза ЗБТ и желчнокаменной болезни (ЖКБ), в частности, позволяют пересмотреть необходимость обязательного оперативного вмешательства при обнаружении желчных камней. Поскольку удаление ЖП у ребенка не только приводит к выключению его буферной функции, но и лишает большого

гормонопродуцирующей способности желчного пузыря, что со временем увеличивает риск формирования колоректального рака. Последнее определяется количеством и качеством продуцируемой печенью желчи. Все это приводит к необходимости пожизненного приема урсодеооксиголевой кислоты после холецистэктомии. В связи с этим у детей приоритетным считается консервативное лечение, а хирургическое вмешательство должно выполняться только по жизненным показаниям.

Консервативная терапия при ЗБТ у детей должна начинаться с *диетических рекомендаций*, коррекции культуры питания, выработки адекватных пищевых поведенческих реакций, а также отказа от вредных привычек, особенно в подростковом возрасте.

Подход к снижению ЛПНП состоит в соблюдении умеренной гиполипидемической диеты и оптимальной физической активности у всех детей и подростков. Подобные изменения диеты безвредны, даже если они применяются у детей вскоре после окончания грудного кормления.

В настоящее время Американская Ассоциация Сердца (ААС) выпустила новые модифицированные диетические рекомендации для детей старше 2 лет и подростков, одобренные ААР. Из них следует, что дети и подростки должны употреблять пищевые продукты сбалансированным образом и иметь достаточную физическую активность для снижения массы тела. Рекомендуется употреблять в пищу больше фруктов, овощей, рыбы, цельных зерен и продукты с низким содержанием жира, при одновременном снижении употребления фруктовых соков, напитков и продуктов с добавленным для сладости сахаром, поваренной соли.

Особое внимание уделяется трансжирным кислотам, содержащимся в переработанных продуктах. Они повышают уровни ЛПНП без увеличения содержания ЛПВП. Доля этих кислот должна составлять в пределах 1% и менее от употребления общего жира. Главным источником этих кислот являются частично гидрогенизированные жирные кислоты, используемые для приготовления жареной или запеченной пищи: картофель фри, крекер, печенье, пончики и др..

В настоящее время для лиц высокого риска по развитию ЗБТ рекомендуется диета, ограничивающая потребление насыщенного жира до 7% от общей калорийности и холестерина до 200 мг в сутки. При сохранении количественного состава по калориям, белкам, жирам и углеводам, необходимо изменение качественного состава пищи. Важно уменьшение простых углеводов и увеличение «долгих», обязательное наличие в пищевом рационе полиненасыщенных жирных кислот. Немаловажное значение имеет соблюдение принципов сочетаемости продуктов в принимаемой пище. Согласно теории сочетаемости различных продуктов питания, разработанной Гербертом Шелтоном, нельзя сочетать: концентрированный белок и концентрированный углевод; углеводную и кислую пищу; два концентрированных белка; кислые фрукты с белками; жиры с белками; есть крахмал и сахар в один прием; два вида крахмала; продукты не сочетающиеся ни с чем — дыни,

бананы и молоко. Данные рекомендации безопасны и не препятствуют физиологическому росту, развитию, и половому созреванию ребенка [3].

Необходимым дополнением к диете является потребление растворимой клетчатки, которая усиливает фекальную экскрецию холестерина. Ее необходимое количество равно возрасту ребенка (в годах) +5 грамм в день. При желчнокаменной болезни потребление клетчатки должно быть увеличено до 0,6–0,7 г/кг в сутки. Поступление такого количества клетчатки в организм ребенка обеспечить довольно сложно. Однако ежедневное включение в меню фруктов, овсяной, гречневой, перловой каш, хлеба из муки грубого помола и с отрубями, блюдо из бобовых культур (гороха, чечевицы, фасоли), сухофруктов с высоким содержанием клетчатки (курага, чернослив, инжир), орехов и семечек в небольших количествах, 2–6 ст. л. пищевых отрубей (добавленных в кашу или другие блюда), способно сбалансировать суточное меню по пищевым волокнам.

В овощах чаще всего присутствует целлюлоза, или клетчатка. Она сходна по строению с крахмалом, однако из-за различий в строении, целлюлоза не расщепляется в кишечнике человека. Много клетчатки содержится в капусте, моркови, кабачках. Лигнины способны ингибировать переваривание оболочки кишечными микроорганизмами, поэтому наиболее насыщенные лигнином продукты (отруби и др.) плохо перевариваются в кишечнике. Пектинами богаты спелые фрукты, ягоды и некоторые овощи. Особенно много пектинов в яблоках, сливах, черной и красной смородине, свекле. Пектины обладают свойствами сорбента — способностью связывать и выводить из организма холестерин, радионуклиды, соли тяжелых металлов.

Ежедневное употребление фруктов (свежие или печеные яблоки; абрикосы, апельсины, мандарины, грейпфрут, груша, вишня, черная и красная смородина, манго), овсяной и гречневой каши, отварной свеклы, морской капусты оказывает выраженный антихолестеринемический эффект.

Кроме того, необходимо добавлять в пищу растительные станола и жиры, включая маргарины, апельсиновый сок, йогуртовые напитки, хлебные злаки, майонезы, салаты и пищевые добавки. Они затрудняют всасывание пищевого холестерина и снижают уровень холестерина в крови на 5–10%.

Начиная с дошкольного возраста назначается диета № 5 или гипоаллергенная, с учетом ДР БТ. При дисфункции с *повышением тонуса* сфинктеров назначается полноценная диета с физиологическим содержанием белка, максимальным ограничением жиров (бараний, гусиный, внутренний жир) и продуктов, усиливающих процессы брожения и гниения в кишечнике (цельное свежее молоко, сдобное тесто, консервы и др.). Продукты должны быть с высоким содержанием витаминов А, С, группы В, а также растительной клетчатки и жидкости, что способствует лучшему оттоку желчи и опорожнению кишечника. Пищу следует принимать небольшими порциями 5–6 раз в день.

Рекомендуются: хлеб серый, грубый, ржаной подсушенный, печенье не сдобное, сахарное. Супы

фруктовые и на овощном отваре, различные овощи. Крупы — гречневая, овсяная. Макароны — изделия. Нежирные сорта мяса и птицы в отварном виде, запеченные с предварительным отвариванием, тушеные с удалением сока. Нежирные сорта рыбы (треска, судак, окунь, навага, щука и др.) в отварном или запеченном виде. Белковый омлет, 1 раз в неделю 1 яйцо. Сметана в блюдах, творог обезжиренный в натуральном, запеченном виде, сыры до 30% жирности, кисломолочные однодневные нежирные продукты (кефир, простокваша и др.). Овощи в сыром, отварном, печеном виде. Лук добавляют после отваривания. Фрукты все, кроме кислых. Напитки: отвар шиповника, нектары, чаи, лучше разбавленные пополам с водой, чай с молоком или лимоном, кофе с молоком, компоты из сухофруктов. Нельзя употреблять очень холодную и очень горячую пищу.

Исключаются: мясные, грибные и рыбные бульоны, зеленые щи, жирные сорта говядины, баранины, свинины, птицы, рыбы, жиры — говяжий, бараний, свиной, гусиный, комбинированный жиры, а также жареные блюда, оладьи, блины, свежее выпеченный черный и белый хлеб, изделия из сдобного и слоеного теста, яичные желтки, консервы, колбасы, копчености, горчица, перец, хрен, уксус, лук, чеснок, щавель, редис, горох, грибы, какао, шоколад, мороженое, яблоки-антоновка, клюква.

При гипомоторных нарушениях в рационе ребенка обязательно должны присутствовать овощи и фрукты, богатые пищевыми волокнами (курага, клубника, малина, овсяная мука, сушеный шиповник и др.), которые снижают уровень холестерина и триглицеридов, а также литогенность желчи. Применяют пшеничные отруби, богатые солями магния. Этими же свойствами обладают гречневая, овсяная крупы и морская капуста.

Диета должна обогащаться растительными рафинированными маслами, их добавляют в готовые блюда, а не в процессе кулинарной обработки. Используют кукурузное, оливковое, льняное, соевое, арахисовое и др. Обогащение диеты растительными маслами обеспечивает организм ребенка полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК).

Они способствуют отделению желчи и выведению из организма холестерина, утилизации липидов в процессах синтеза и энергообразования. Хорошее желчегонное действие оказывают белковые липотропные продукты: творог, рыба, яичные белки, нежирное мясо.

Пищу дают в отварном или запеченном виде, измельчение ее не обязательно. Температура готовых блюд обычная, холодные напитки исключаются. Число приемов пищи — 5–6 раз в сутки. Принципы питания детей с заболеваниями билиарного тракта представлены на рис. 2.

Ошибочным при ЖКБ, является ограничение физической активности ребенка. Фитнес, общие физические упражнения, аэробные занятия, катание на коньках, лыжах, игра в теннис также могут быть полезны для улучшения профиля липидов. Однако профессиональный спорт воспрещен.

Медикаментозная терапия. В литературе имеются многочисленные данные об успешном применении препаратов желчных кислот у взрослых. Обоснованием для их применения при ЗБТ послужили известные механизмы их действия. Прием урсодеоксихолевой кислоты (УДХК) восстанавливает нарушенный метаболизм холестерина, снижая содержание ЛПНП и повышая ЛПВП, а также снижает индекс насыщения желчи холестерином. Применение препаратов УДХК приводит к улучшению клинической симптоматики, регрессу патологических изменений в стенке ЖП и нормализации липидного обмена. Препараты желчных кислот применяют в тех же дозах, что и у взрослых — Урсодеоксихолевая кислота (УДХК) назначается длительным курсом (6–12–24 мес) из расчета 15–20 мг/кг/сутки, 1/3 суточной дозы принимают утром натощак за 30 мин до еды и 2/3 суточной дозы перед ночным сном. Детям до 3 лет назначают суспензию, с 4 лет и старше — капсулы, покрытые специальной оболочкой.

Следует отметить, что в настоящее время монотерапия УДХК не применяется, так как при длительном лечении увеличивается риск развития побочных эффектов, главным из которых является гепатотоксический эффект. В связи с этим

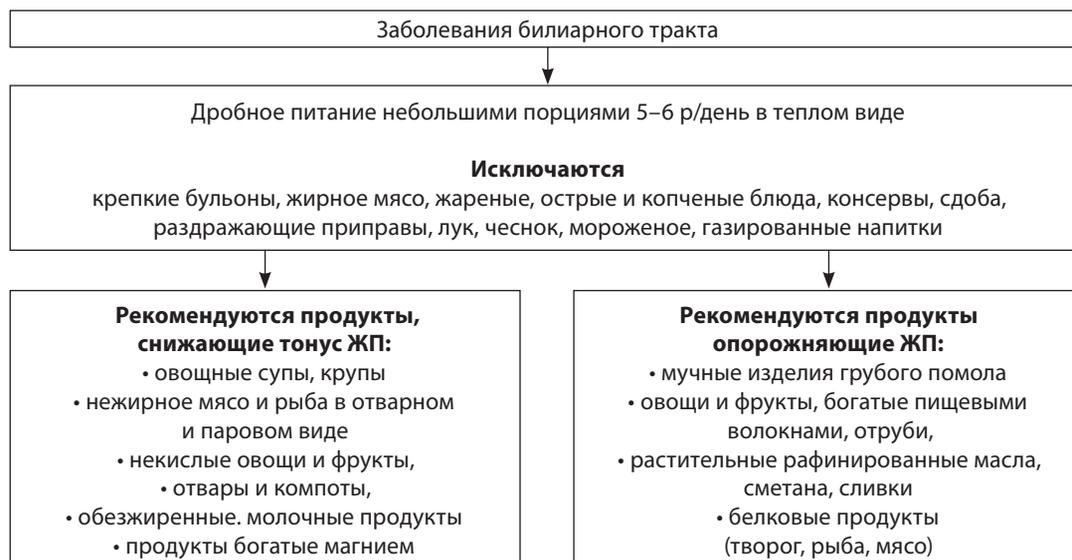


Рисунок 2. Принципы питания детей с заболеваниями билиарного тракта

Figure 2. Principles of nutrition for children with biliary tract diseases

назначаются гепатопротекторы. У детей используются препараты растительного происхождения. Назначаются гепатопротекторы комбинированного действия, повышающие устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливающие ее детоксикационную функцию путем активации ферментных систем, включая цитохром P450, и других микросомальных ферментов [4].

Препаратами выбора у детей являются *флавоноиды* — расторопши пятнистой, цветков бессмертника. Флавоноиды взаимодействуют со свободными радикалами, переводя их в менее токсичные соединения, прерывают процесс перекисного окисления липидов, предотвращают разрушение клеточных структур, а также стабилизируют клеточные мембраны, ускоряют регенерацию гепатоцитов, замедляют проникновение в клетку некоторых токсичных веществ. Примером таких ЛС может быть Гепабене, Хофитол, Гепатосан и др.

Не менее целесообразным в детской практике является применение гиполлипидемических средств растительного происхождения, содержащих биофлавоноиды, биогенные амины, инулин; обладающих одновременно липотропным, антисептическим и гепатопротективным действиями. Наиболее эффективным среди них являются ЛС из листьев артишока, одним из примеров которых является — Хофитол (Laboratoris ROSA-PHYTOPARMA), Франция.

В случаях, когда ЗБТ протекают на фоне дисфункций ЖП и сфинктера Одди, в терапию подключают холеспазмолитики (при гипертонусе), при гипотонии — холекинетики.

К средствам, устраняющим боль, относятся атропин, метацин, платифиллин, папаверин и др. Они применяются у детей как спазмотитические средства при желчнокаменной колике, хронических холецистохолангитах, дисфункциональных расстройствах БТ:

Атропина сульфат (Atropini sulfas — Верофарм Россия). Блокирует периферические и центральные м-холинорецепторы. Экранирует от ацетилхолина мускариновые чувствительные постсинаптические мембраны.

Недостатком для широкого применения в амбулаторной практике является парэнтеральный способ введения препарата и нежелательные эффекты в виде сухости во рту, расширения зрачков, парез accommodation, тахикардия, затруднение мочеиспускания, атония кишечника, головокружение, головная боль.

Галидор (Wimer, Германия) блокирует дофаминовые рецепторы, регулирует психомоторные и нейровегетативные нарушения, чаще используется для купирования психомоторного возбуждения. Такие нежелательные эффекты как *бессонница, чувство тревоги и страха, возбуждение, эйфория, летаргия, головная боль, эпилептический приступ, галлюцинации, экстапиримидные расстройства (акинезия, тремор, ригидность и др.); нарушение остроты зрения, анорексия усиление тошноты и рвоты*, сопровождающих приступ гипермоторной дискинезии желчевыводящих путей не позволяют использовать Галидор в амбулаторной детской практике.

Платифиллин (Platyphyllini hydrotartras, Верофарм Россия). Обладает спазмолитическим, вазодилатирующим и седативным действиями.

Сухость во рту, парез accommodation, тахикардия, затруднение мочеиспускания не позволяют считать платифиллин препаратом первого выбора при дисфункциональных расстройствах билиарного тракта у детей.

Тримеперидин (Промедол — Promedolum, ГосНИИОХТ Россия). Возбуждает опиатные рецепторы, активизирует опиоидную систему, повышает порог болевой чувствительности и изменяет эмоциональное восприятие боли. *Относится к наркотическим анагетикам, в амбулаторной практике применяется редко. Необходимо избегать употребления кодеина и морфиноподобных препаратов, усиливающих спазм сфинктера Одди.*

Папаверин (Papaverini hydrochloridum, Верофарм Россия) оказывая спазмолитическое, сосудорасширяющее действие, вызывает расслабление гладких мышц и тем самым приводит или усиливает запоры, гипотонию ЖП, вызывает сонливость.

Папазол (Papazolium, Ай-Си-Эн Октябрь Россия) спазмолитическое, гипотензивное. Оба компонента обладают миотропным действием. Папаверин блокирует фосфодиэстеразу, стабилизирует цАМФ, снижая содержание внутриклеточного кальция. Однако *нарастание сердечной недостаточности* ограничивает его применение в педиатрической практике.

Для предупреждения развития приступов миотропные спазмолитики применяют длительно внутрь. Назначаются ингибиторы фосфодиэстеразы IY типа, блокаторы Na⁺, Ca²⁺. Лекарственные средства назначают курсами в течение 1–2 мес. Наиболее изученным сегодня является Дротаверина хлорид (но-шпа). Он привлекателен тем, что блокирует фосфодиэстеразу IV типа, т. е. подчеркивается *селективность действия на гладкие миоциты желудочно-кишечного тракта*, причем она в 5 раз выше, чем у другого препарата этой группы — папаверина.

Однако большинство исследователей отрицает селективность дротаверина и подчеркивает, что препарат имеет многочисленные недостатки, к которым относятся *одновременное снижение сократительной активности желудочно-кишечного тракта, подавление секреции пищеварительных желез, проявление системного эффекта*, которые и привели практически к полной утрате им своего значения в лечении гастроэнтерологических больных. С клинической точки зрения, для ограничения риска описанных выше нежелательных реакций, важно использовать препараты нового поколения с изолированным спазмолитическим действием на различные отделы желчевыводящих путей (Гимекромон, Гепабене, Фламин и др.). Потенциал благоприятных эффектов препаратов этого класса огромен и не исчерпывается только спазмолитическим действием. Действие Гимекромона напоминает биологические эффекты холецистокинина. Гимекромон (Одестон) оказывает избирательное спазмолитическое действие на сфинктер Одди и сфинктер желчного пузыря, обеспечивает отток желчи в двенадцатиперстную кишку, снижает давление в билиарном тракте, практически не влияет на гладкие миоциты другой локализации [4].

Гимекромон [Hymecromon; Одестон (Odeston), Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa, Польша]

Препарат с выраженным спазмолитическим и желчегонным действиями. Оказывает спазмолитическое действие избирательно на желчные пути и сфинктер Одди. Не ослабляет кишечной перистальтики и не снижает артериальное давление.

Оказывая желчегонное действие, Одестон не только увеличивает объем желчи, но и повышает секрецию ее компонентов. Уменьшает застой желчи и предотвращает осаждение кристаллов холестерина. Взрослым назначают по 200–400 мг 3 раза/сут перед едой. Детям — по 200–600 мг/сут, разделенные на 1–3 приема.

Фармакологические особенности препарата Одестон

Действующее вещество препарата Одестон — гимекромон (синоним — 4-метил-умбеллиферон) — представляет собой гидрокси-производное кумарина (рис. 3).

Модифицированный 4-метил-умбеллиферон — в форме гликозида, глюкуронида и терпеновых спиртов содержится во многих лекарственных растениях (любисток — *Levisticum officinale*, ромашка — *Matricaria recutita*, анис — *Pimpinella anisum*, кориандр — *Coriandrum sativum*), но особенно им богаты зонтичные (рис. 4).

Показано, что Гимекромон (Одестон) не проявляет свойств антикоагулянта. В Европе зарегистрирован для лечения дискинезии желчных путей, эффект доказан в ряде исследований. При этом показаны эффекты купирования билиарной боли, диспепсических явлений, холереза, спазмолитического действия на СФО в отсутствие сокращения ЖП.

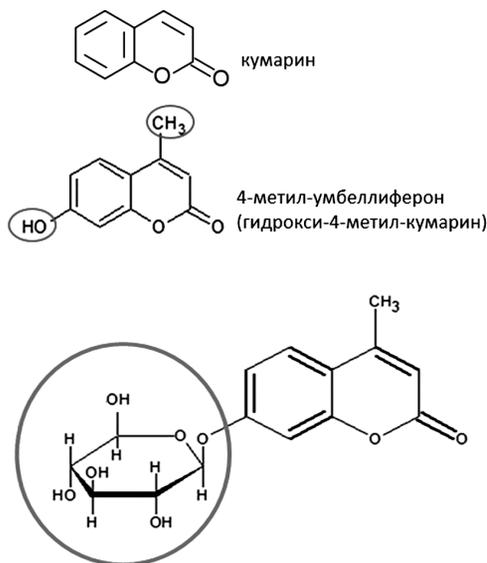


Рисунок 3.

Кумарин — ароматический лактон и его производное 4-метил-умбеллиферон (гимекромон), характеризующийся наличием метильной группы в 4-й позиции и гидроксильной группы

Figure 3.

Coumarin is an aromatic lactone, and hymecromone is its derivative 4-methylumbelliferone, characterized by the presence of methyl group in the 4th position and of hydroxyl group

Рисунок 4.

Метил-умбеллиферон в форме гликозида (скиммин) содержится в лекарственных растениях

Figure 4.

Methyl-umbelliferone in the glycoside form (skimmin) is contained in medicinal plants

Клиническая фармакология Гимекромона (Одестон)

Гимекромон (Одестон) всасывается в тонкой кишке и по воротной вене поступает в печень, где захватывается гепатоцитами со стороны синусоидальной мембраны переносчиком органических анионов (organic anions transporting pump, OATP). Считается, что наличие гидроксильной группы в структуре 4-метил-умбеллиферона дает ему преимущество связывания с OATP и ускоряет перенос в цитоплазму. Это объясняет низкую системную биодоступность препарата при приеме внутрь (<3%) [5].

В гепатоцитах Гимекромон (Одестон) претерпевает конъюгацию с глюкуроновой кислотой (происходит его связывание на 90%) и проявляет свойства конкурентного субстрата уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы. Наличие гидроксильной группы в молекуле 4-умбеллиферона облегчает взаимодействие его с глюкуронилтрансферазой. Небольшая часть (<10%) Гимекромона подвергается сульфатированию.

После связывания Гимекромона с глюкуронидом происходит его экскреция в желчь, сопряженная с секрецией Na⁺/K⁺, бикарбонатов и пассивным транспортом воды. Этот процесс опосредован мультиспецифическим транспортером органических анионов (canalicular multispecific organic anion transporter, cMOAT), другое название этого переносчика — белок мультилекарственной резистентности 2 (multidrug resistance protein 2, MDR2). Сопряженное повышение транспорта электролитов и воды лежит в основе *холеретического*

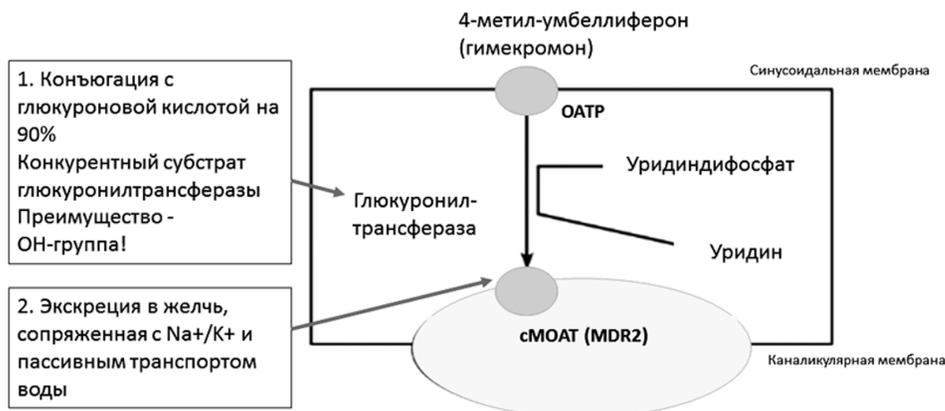
эффекта препарата. Гидроксильная группа способствует более интенсивному его связыванию, выведению в желчь и, таким образом, проявлению более выраженного холереза [6]. Однако Гимекромон не усиливает синтез желчных кислот (рис. 5) [7].

Выведение Гимекромона (Одестона) в форме 4-метил-умбеллиферона-глюкуронида происходит с мочой и, вероятно, с калом [8]. В неизменном виде в моче обнаруживается <1% от принятой дозы.

Спазмолитическое действие Гимекромона (Одестона) можно объяснить прямым миотропным влиянием на гладкую мускулатуру, свойственным кумариновым производным вообще. Кумариновые производные расслабляют гладкую мускулатуру сосудов, бронхов, ЖКТ, мочевых путей — даже в условиях спазма под действием ацетилхолина, адреналина, хлорида бария. Это связывают с влиянием на концентрацию азота и циклического аденозин — гуанозинмонофосфата (цАМФ, цГМФ), которые снижают концентрацию Ca²⁺ в клетке [9, 10]. В связи с тем, что Гимекромон (Одестон) практически не проникает в системный кровоток, а концентрируется в желчи его спазмолитическое действие выражено именно в отношении билиарных сфинктеров. При этом препарат не стимулирует сокращение желчного пузыря [9, 10]. Кроме того, предполагается, что Гимекромон проявляет противовоспалительное действие [8]. Алгоритм медикаментозной терапии заболеваний билиарного тракта у детей представлен на рис. 5.

Рисунок 5.
Превращения гимекромона
в гепатоцитах

Figure 5.
Nimescromone transforma-
tions in hepatocytes



Опыт применения спазмолитиков для купирования болевого синдрома у детей с заболеваниями билиарного тракта

Под наблюдением находилось 148 детей с ЗБТ в возрасте от 7 до 15 лет. Мальчиков было 44, девочек — 104.

Всем детям наряду с тщательным и целенаправленным сбором анамнеза проводилось общеклиническое комплексное лабораторно-инструментальное и специальные интраскопические исследования, включая ультразвуграфию (УЗИ), динамическую гепатобиллисцинтиграфию (ДГБСГ). Дети были разделены на три группы. Первую группу составили 38 детей с гипермоторной дисфункцией желчевыводящих путей, обусловленную гипертонусом желчного пузыря и сфинктера Одди; вторую — 62 ребенка с гипофункцией желчного пузыря и недостаточностью сфинктера Одди; третью — 48 детей с постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС). Всем детям в качестве холеспазмолитика назначался Одестон [Nimescromon; Одестон (Odeston), Pabianickie Zaklady Farmaceutyczne Polfa, Польша] в возрастной дозировке. Лечение проводилось на фоне базисной диеты по столу № 5. Контроль эффективности лечения осуществлялся выполнением 1 раз в 4 нед. ультразвуграфии. Степень билиарной недостаточности оценивалась проведением динамической гепатобиллисцинтиграфии. Длительность терапии определялась купированием основных клинических симптомов: диспепсии — отрыжка, изжога, тошнота, рвота, метеоризм, запор/понос; боли в животе; признаков панкреатической и билиарной недостаточности — стеаторея, креаторея и др.

Всех детей первой группы беспокоили острые боли в животе, нарастающие на фоне физической нагрузки и погрешностей в диете. Симптомы диспепсии чаще проявлялись запорами (21–55,3%), реже тошнотой (13–34,2%), и только у каждого пятого (8–21,1%) диареей. Стул у большинства детей (27–71,1%) был переваренным. В копрограмме редко определялись зерна крахмала (3–7,9%); переваренные мышечные волокна (7–18,4%); стеаторея не выявлялась. На фоне приема Одестона у большинства детей (32–84,2%) нивелировались боли в животе на 2–3 сутки; запоры (18–85,7%) на 5–6 сутки приема препарата. Такой терапевтический эффект от применения Одестона у детей с гиперкинетической дисфункцией ЖВП, обусловлен

способностью Одестона селективно снимать спазм гладкой мускулатуры желчных путей на всем их протяжении, что привело к уменьшению давления в протоках и исчезновению боли у наблюдаемых детей. Нормализация пассажа желчи в ДПК способствовала нивелированию запоров.

Детей второй группы беспокоили чувство тяжести и распирания в животе, у каждого третьего (17–27,4%) определялись тянущие, ноющие боли в правом подреберье. У каждого второго (29–46,8%) определялись метеоризм, полифекалия и непереносимость жирной пищи. В копрограмме определялись зерна крахмала (13–21,1%); переваренные мышечные волокна (7–11,3%). На УЗИ ЖП с пробным завтраком и ДГБСГ выявлялась недостаточность СФО на фоне сниженной моторно-эвакуаторной функции ЖП. На фоне приема Одестона отмечалась положительная клиническая динамика в виде нивелирования чувства тяжести и ноющих болей в правом подреберье у большинства больных (52–82,3%). Однако у 2 детей с язвенной болезнью на фоне приема препарата боли в животе усиливались. У детей с гастродуоденитами нарастала отрыжка. У 9 (14,5%) детей с эрозивными гастритами и гастродуоденитами независимо от приема препарата сохранялись боли в животе более 2 нед. Подключение в терапию статинов (октреотид) и ингибиторов протонной помпы — Нексиум привело к нивелированию этих симптомов в течении 2–3 дней. Статины в сочетании с антисекреторами, по закону обратной связи, обладают свойством подавлять собственную панкреатическую секрецию, дают «покой» железу, приводят к нивелированию болей, выполняя одновременно заместительную функцию [10,11].

Такая динамика болей у детей второй группы была, очевидно, обусловлена активацией секретинного механизма секреции ПЖ в результате ацидификации луковицы ДПК. В этих случаях для нивелирования болей необходимо кроме нормализации оттока желчи подавление активной секреции ПЖ, с уменьшением объема панкреатического сока, бикарбонатов и концентрации ферментов. Это обеспечивает функциональный покой органа, снижает одновременно с Одестоном протоковое и тканевое давление, и нивелирует боль.

Постхолецистэктомический синдром (ПХЭС) у большинства (37–77,1%) детей третьей группы сопровождался послаблением стула на протяжении 2–3 дней. У трети (14–29,9%) появлением признаков стеатореи и короткими приступами болей в животе (17–35,4%) на протяжении 6–7 дней. Признаков креато- и амилореи, а также билиарной недостаточности не выявлялось. На фоне приема Одестона боли в животе купировались у всех (48–100,0%) детей в течение первой нед. приема препарата. Стеаторея сохранялась. Подключение в терапию Креона сопровождалось исчезновением жидкого стула и стеатореи [10].

Такая динамика клинической картины ПХЭС у детей, очевидно, была обусловлена ДР ЖВП, когда в первые 1–2 суток после удаления ЖП имеет место рефлекторный спазм СФО, переходящий в результате избыточного давления в ОЖП в недостаточность с явлениями холагенной диареи. В связи с этим причиной последней является не панкреатическая недостаточность ПЖ, а увеличение холереза. При выборе препаратов для коррекции ПХЭС в этих случаях, следует отдать предпочтение сочетанному назначению Одестона с ферментами поджелудочной железы — Креоном [11, 12]. Тактика ведения больных с заболеваниями билиарного тракта представлена на рис. 6.

Заключение

Таким образом, результаты проведенных наблюдений показывают, что в механизмах формирования болевого синдрома у детей с ЗБТ участвует несколько патогенетических механизмов: билиарная

недостаточность; ДР ЖВП и ПЖ. Эти изменения в той или иной степени сопровождаются нарушением координированной работы ЖП, протоковой системы и СФО. Коррекция этих нарушений



Рисунок 6
Тактика ведения детей с заболеваниями билиарного тракта

Figure 6.
Tactics for children with biliary tract diseases



Рисунок 7.
Алгоритм медикаментозной терапии заболеваний билиарного тракта у детей

Figure 7.
Algorithm of medication therapy for biliary tract diseases in children

должна включать назначение холеспазмолитиков селективного действия на желчевыводящие пути — Одестона. Отсутствие его кинетического эффекта и влияния на гладкую мускулатуру кишечника, мягкий холеретический эффект позволяют отнести

Одестон к препаратам выбора в коррекции дисфункциональных расстройств билиарного тракта у детей. Сочетание Одестона с другими ЛС позволяет достичь терапевтического эффекта при различных формах болевого абдоминального синдрома у детей.

Литература | References

1. Шерлок Ш., Джулли Дж. Заболевания печени и желчных путей. — М. — Геотар Медицина. — 199. — С 250. James S. Dooley, Anna S. F. Lok, Guadalupe Garcia-Tsao, Massimo Pinzani. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. — М. — Geotar Medicine. — 199. — 250 p.
2. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения у детей. — Руководство для практикующих врачей. По ред. В. Т. Ивашкина. — 2003. — С-2007 Ivashkin V. T. *Rational pharmacotherapy for diseases of the digestive organs in children*. 2003, 2007 p.
3. Garrett ER, Venitz J. Comparisons of detections, stabilities, and kinetics of degradation of hymecromone and its glucuronide and sulfate metabolites. *J Pharm Sci* (1994) 83: 115–610.
4. Takeda S, Aburada M. The choleric mechanism of coumarin compounds and phenolic compounds. *J Pharmacobiodyn* (1980) 4: 724–34.10.1248/bpb1978.4.724
5. Tanayama S, Kanai Y. Studies on increased bile formation produced by polyoxybenzenes in rats. *Jpn J Pharmacol* (1977) 27: 71–8.10.1254/jjp.27.71
6. Kuipers HF, Frymoyer AR, Ishak HD, Bollyky JB, Wight TN, Bollyky PL. 4-Methylumbelliferone Treatment and Hyaluronan Inhibition as a Therapeutic Strategy in Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. *Front Immunol*. 2015; 6: 123.
7. *Phytother Res*. 2003 Apr; 17 (4): 335–40 Br *J Pharmacol*. 1970 Feb; 38 (2): 345–352 Stacchino C, Spanò R, Pettiti A. Spasmolytic activity of some 4-methylumbelliferone derivatives. *Boll Chim Farm*. 1983 Mar; 122 (3): 158–60 *Gen Pharmacol*. 1996 Jun; 27 (4): 713–22 *Curr Top Med Chem*. 2015; 15 (9): 830–49 *DMW — Deutsche Medizinische Wochenschrift* 130 (34–35): 1938–43.
8. Stacchino C, Spanò R, Pettiti A. Spasmolytic activity of some 4-methylumbelliferone derivatives. *Boll Chim Farm* (1983) 122: 158–60.
9. Kuipers HF, Frymoyer AR, Ishak HD, Bollyky JB, Wight TN, Bollyky PL. 4-Methylumbelliferone Treatment and Hyaluronan Inhibition as a Therapeutic Strategy in Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. *Front Immunol*. 2015; 6: 123.
10. Ивашкин В. Т., Охлобыстин А. В., Бордин Д. С., Осипенко М. Ф., Селезнева Э. Я., Шульпекова Ю. О., Абдулхаков С. Р., Алексеева О. П., Бакулин И. Г., Вологжанина Л. Г., Гриневич В. Б., Бакулина Н. В., Колесова Т. А., Корочанская Н. В., Путинцева И. В., Сарсенбаева А. С., Язенок Н. С. Резолюция Экспертного совета «Диагностика сладжа желчного пузыря и лечение больных с данной патологией». *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016; 26 (6): 127–34. Ivashkin V. T., Okhlobystin A. V., Bordin D. S., et al. Resolution of Advisory council «Diagnosis and treatment of biliary sludge». *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26 (6): 127–34 (In Russ.)
11. А. В. Калинин Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, нарушения полостного пищеварения и терапия пищеварительными ферментами // В кн. «Гастроэнтерология и гепатология диагностика и лечение» под ред. Калинина А. В. и Хазанова А. И. — руководство для врачей. — 2007. — С. 325–335. AV. Kalinin. Insufficient pancreatic external secretory function, cavitary digestion disorders, and therapy with digestive enzymes / In.: *Gastroenterology and Hepatology. Diagnostics and Treatment*, eds. AV Kalinin and AI Khazanov, Manual for physicians. 2007, pp. 325–335.
12. Петухов В. А., Туркин П. Ю. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при желчнокаменной болезни: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения // *Русский медицинский журнал*. — № 4. — том 10. — 2002. — С. 167–171. Petukhov VA, Turkin PYu. Exocrine pancreatic insufficiency in gallstone disease: etiopathogenesis, diagnostics, and principles of treatment. *Russian Medical Journal*. 10, 2002, pp. 167–171.