

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

ДИСКИНЕЗИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Билиарный тракт представляет собой сложную систему желчевыведения, включающую в себя общий печеночный проток, желчный пузырь со сфинктером Люткенса, общий желчный проток и билиарно-панкреатическую ампулу со сфинктером Одди. Отличительной особенностью процесса желчеобразования является его непрерывность. Однако поступление желчи в кишечник происходит лишь в процессе пищеварения. Это обеспечивается резервуарной функцией желчного пузыря и его ритмическими сокращениями с последовательным расслаблением сфинктеров Люткенса и Одди. В регуляции этого процесса принимают участие парасимпатический и симпатический отделы вегетативной нервной системы, а также эндокринная система (гастроинтестинальные гормоны), обеспечивающие синхронизированную последовательность сокращения и расслабления желчного пузыря и сфинктерного аппарата.

Ключевые слова: билиарный тракт, функциональные нарушения, клиническая картина, терапия, прокинетики, урсо-дезоксихолевая кислота

Нарушения синхронности в работе желчного пузыря и сфинктерного аппарата лежат в основе дисфункциональных расстройств билиарного тракта.

Под термином «дискинезия желчевыводящих путей» (ДЖВП) принято понимать комплекс расстройств желчевыводящей системы, обусловленных нарушениями двигательной функции желчного пузыря (ЖП) и желчных протоков при отсутствии их органических изменений. Данное состояние связано с нарушением функции гладких мышечных волокон внепеченочных желчных путей, осуществляющих эвакуацию желчи в двенадцатиперстную кишку. ДЖВП включает в себя разные виды изменения двигательной функции, которые не всегда можно строго разделить. Классификация функциональных расстройств ЖКТ, и в частности расстройств билиарного тракта, несколько раз пересматривалась. Последняя классификация функциональных расстройств билиарного тракта была предложена Римским консенсусом III в 2006 г.

Различают первичные и вторичные ДЖВП:

Первичная ДЖВП встречается относительно редко и наблюдается при отсутствии органических изменений со стороны ЖП и внепеченочных желчных протоков. Длительная первичная ДЖВП может обусловить застой желчи в ЖП, что нарушает ее коллоидную стабильность и способствует возникновению воспалительного процесса и камнеобразования в билиарной системе.

Вторичная ДЖВП относится к двигательным расстройствам, обусловленным интероцептивными влияниями со стороны соседних органов, особенно в условиях патологии последних, и рассматривается как реакция желчевыводящего аппарата на патологические процессы, происходящие в первую очередь в брюшной полости. Наблюдается при системных заболеваниях, гормональных расстройствах,

желчнокаменной болезни, при формировании постхолецистэктомического синдрома.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Можно выделить следующие причины развития дискинезий внепеченочных желчных путей:

- 1) рефлкторные влияния (патологическая интероцепция);
- 2) нарушения нейрогуморальной регуляции;
- 3) эндокринные факторы;
- 4) психогенные влияния.

Психогенные дискинезии представляют собой местное проявление общего невроза и часто сочетаются с функциональными расстройствами других отделов организма. Длительно существующие функциональные расстройства приводят к развитию органических поражений желчевыводящего аппарата. Так, ДЖВП, особенно гипотонические, вызывая застой желчи, обуславливают нарушение ее коллоидной стабильности, абсорбционной функции пузыря, включение механизма перекисного окисления, что влечет за собой цепь изменений в системе желчеобразования и желчевыделения, создавая замкнутый круг. Таким образом, ДЖВП является одним из обязательных факторов, участвующих в формировании билиарного литогенеза.

КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА

Клинические проявления первичных ДЖВП:

- начало заболевания острое;
- течение рецидивирующее;
- основные симптомы – боль, диспепсия, невротические проявления.

Первые признаки болезни наиболее часто появляются после сильных эмоциональных нагрузок или при воздействии других нервно-психических факторов. Среди пациентов с данной патологией преобладают молодые женщины астенического телосложения с пониженным питанием.

Характерно сочетание с гормональными расстройствами (нарушение менструального цикла, гипертиреоз и т. д.). У большинства больных наблюдаются выраженные невротические симптомы – раздражительность, плаксивость, вспыльчивость, сердцебиение, головные боли и т. д. Боль – основной симптом при ДЖВП.

Согласно критериям диагностики функциональных расстройств ЖП и СО (Римский консенсус III, 2006), включают болевые эпизоды с локализацией в эпигастрии и/или в правом верхнем квадранте живота:

- эпизоды болей длятся 30 минут и более;
- боль умеренная или сильная, нарушает повседневную активность или может приводить к госпитализации в стационар;
- боль усиливается или постоянного уровня;
- боль не уменьшается после стула;
- боль не уменьшается при перемене положения;
- боль не уменьшается после приема антацидов;
- симптомы могут рецидивировать с различным интервалом (не ежедневно);
- исключены структурные заболевания, которые могли бы объяснить симптомы.

■ Под термином «дискинезия желчевыводящих путей» (ДЖВП) принято понимать комплекс расстройств желчевыводящей системы, обусловленных нарушениями двигательной функции желчного пузыря (ЖП) и желчных протоков при отсутствии их органических изменений.

К подтверждающим критериям относятся случаи:

- когда боль ассоциирована с тошнотой или рвотой;
- боль иррадирует в спину и/или правую подлопаточную область;
- боль будит в середине ночи.

Характер болей зависит от формы дискинезий. Гиперкинетическая, гипертоническая формы ДЖВП характеризуются острым началом. Интенсивность болей колеблется от незначительных, тупых до сильных, напоминающих желчную колику. Интенсивный приступ боли сопровождается вегетативными реакциями: появляется ощущение сердцебиения, чувство онемения в конечностях, страха, задержка мочеиспускания с последующим обильным выделением мочи, часто головные боли, боли в области сердца.

При яркой вегетативной симптоматике живот обычно мягкий, напряжение правой прямой мышцы живота отсутствует, желчно-пузырные рефлексы не выражены, иногда отмечается умеренная болезненность в области проекции ЖП. Отсутствуют общие проявления воспаления (повышение температуры тела, озноб, увеличение СОЭ, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом).

При гипомоторной, гипотонической формах ДЖВП характерно чувство тяжести, умеренная болезненность в правом подреберье. Присоединяется тошнота, горечь во рту, вздутие живота, запоры. Этой группе больных присуща избыточная масса тела.

При всех формах ДЖВП наблюдаются диспептические явления. Происходит нарушение преимущественно полости пищеварения, а при прогрессировании заболевания – нарушение пристеночного пищеварения, нарушение всасывания, что приводит к появлению диспепсии. Наблюдается снижение аппетита, ощущение чувства горечи во рту, нарушения стула, метеоризм. Нередко у больных бывают запоры, но чаще отмечаются поносы или смена запоров поносами. При усилении этих нарушений возможно уменьшение массы тела, развитие гиповитаминоза, белковой недостаточности. Слабость, раздражительность, снижение работоспособности свидетельствуют о недостатке витаминов групп В, К, А.

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВТОРИЧНЫХ ДЖВП

Клиника отличается многообразием, что обусловлено интероцептивной импульсацией с органов брюшной полости. Рефлекторные импульсы с больного органа (желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, червеобразного отростка и т. д.) могут вызвать двигательные, секреторные нарушения желчевыводящего аппарата, изменяя клиническую картину заболевания. Нередко проявления гиперкинетической ДЖП, особенно при выраженном болевом симптоме, доминируют в клинической картине, маскируя проявления основного заболевания.

При хроническом гастрите изменения желчевыводящих путей наблюдаются в 50% случаев. При секреторной недостаточности отмечается гипомоторная дискинезия ЖП в сочетании с гипертонусом сфинктера БДС, при повышении секреторной функции желудка – гипертоническая дискинезия ЖП, гипотония сфинктера.

При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с частыми обострениями и длительностью течения более 5 лет у больных диагностируется хронический холецистит с преимущественно гипотонической формой дискинезии ЖП.

Рефлексы с желчевыводящих путей при их поражении вызывают дискинетические расстройства двенадцатиперстной кишки, проявляющиеся в нарушении тонуса и двигательной функции кишки. Чаще это гипертонические дискинезии с выраженными спастическими реакциями.

При небольшой давности холецистита преобладает гиперкинетический тип дискинезии, по мере прогрессирования заболевания превалирует гипотония ЖП, гипокинезия протоков. Присоединение дискинезии являетсяотягощающим фактором, способствующим упорному течению хронического холецистита.

■ ДИАГНОСТИКА ДЖВП

Диагноз ДЖВП основывается на клинической симптоматике, данных рентгенологического, ультразвукового методов исследования, а также фракционного дуоденального зондирования.

У больных с первичной дисфункцией ЖП клинический анализ крови, печеночные пробы, содержание панкреатиче-

ских ферментов в крови чаще в пределах нормы. При ДЖВП на фоне органической патологии печени, поджелудочной железы, ЖКБ изменения биохимических параметров крови зависят от основного заболевания.

Рентгенологические методы (холецистография, внутривенная холеграфия) позволяют получить информацию о тонусе ЖП, его концентрационной и сократительной функции, но не дают представления о функциональном состоянии сфинктерного аппарата внепеченочных желчевыводящих путей.

Ультразвуковой метод исследования позволяет выявить изменение объема ЖП, неоднородность полости ЖП, его сократительной функции, характерные для ДЖВП, исключить органическую составляющую поражения других органов гепатобилиарной зоны. Состояние сократительной функции ЖП оценивают при проведении ультразвуковой холецистографии, которая дает возможность исследовать моторно-эвакуаторную функцию ЖП в динамике от момента приема желчегонного завтрака до достижения ЖП первоначального объема.

Дуоденальное зондирование позволяет судить о тонусе и моторике ЖП, сфинктера БДС и сфинктера Люткенса. Можно определить бактериологический состав желчи. Гепатобилисцинтиграфия позволяет оценить функциональное состояние ЖП по следующим параметрам: интенсивность изображения ЖП, его размер и положение; скорость и время начала накопления радиофармпрепарата в ЖП; время и характер выведения радиофармпрепарата в двенадцатиперстную кишку. Фактор лучевой нагрузки, невозможность в силу этого проведения исследования в динамике, элемент инвазивности ограничивают диагностические возможности метода. Нецелесообразно проводить инвазивные исследования пациентам с редкими эпизодами болей, которые не сопровождаются повышением активности аминотрансфераз и биохимическими признаками холестаза.

ЛЕЧЕНИЕ

Общий принцип терапии ДЖВП состоит в нормализации нейрогуморальных регуляторных механизмов желчевыделения, коррекции дисфункции вегетативной нервной системы.

Для устранения невротических расстройств применяют седативные препараты, особенно при гиперкинетических формах дискинезий. Так, Беллатаминал, помимо седативного эффекта (алкалоиды спорыньи), оказывает влияние на тонус гладкой мускулатуры. Возможно применение препаратов, основанных на травах (корень валерианы). По-прежнему немаловажная роль при ДЖВП отводится диетотерапии. При этом преследуются следующие цели:

- исключение продуктов, способствующих обострению имеющихся хронических заболеваний или провоцирующих болевой приступ;
- регулирующее влияние на желчевыделение, уменьшение литогенных свойств желчи;
- стимулирование обменных процессов в печени, направленное на улучшение процессов желчеобразования, предотвращение развития или прогрессирования жировой дистрофии.

■ Кроме того, дробное питание в одни и те же часы является хорошим стимулятором желчеотделения.

При гиперкинетическом типе дисфункции должны быть резко ограничены продукты, стимулирующие сокращения желчного пузыря, – животные жиры, растительные масла, наваристые мясные, рыбные, грибные бульоны.

■ Включение Урсодеза® в общий комплекс терапии ХГВ и ХГС заметно улучшило холестатические нарушения у больных, оказало гепатопротективное действие, что положительно повлияло на клиническое течение заболевания и сроки госпитализации пациентов.

При гипотонии желчного пузыря больные обычно хорошо переносят некрепкие мясные бульоны, уху, сливки, сметану, растительные масла, яйца всмятку. Растительное масло назначают по одной чайной ложке 2–3 раза в день за полчаса до еды в течение 2–3 недель. Для нормализации стула рекомендуют также блюда, способствующие опорожнению кишечника (отруби, морковь, тыква, кабачки, зелень, арбузы, дыни, чернослив, курага).

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ДЖВП

Терапия проводится в соответствии с характером поражения желчевыводящих путей.

Среди препаратов, влияющих на желчеобразование и желчевыделение, особая роль принадлежит желчегонным средствам. По механизму действия их подразделяют на холеретики (усиливают образование желчи) и холекинетики (способствуют выделению желчи из ЖП в просвет кишечника).

К холеретикам относят:

- препараты, содержащие желчь и желчные кислоты (Аллохол, Фестал);
 - синтетические препараты (Никодин, Оксафенамид);
 - препараты растительного происхождения.
- Холекинетики включают:
- магния сульфат;
 - растительные масла;
 - сорбитол, ксилит.

Выбор препаратов зависит от типа дискинезии. При дисфункциях, обусловленных повышением тонуса сфинктеров билиарной системы, назначают спазмолитические средства, неселективные и селективные М1-холиноблокаторы. Из миотропных спазмолитиков применяют дротаверин, мебеверин, отилония цитрат и тримебутин. К миотропным неселективным спазмолитикам относятся препараты, влияющие на активацию ферментов, ответственных за состояние гладкой мускулатуры в организме (фосфодиэстеразы, гуанилатциклазы), – дротаверин, папаверин, нитраты.

При гипертонической, гиперкинетической формах ДЖВП применяют:

- 1) транквилизаторы;

- 2) спазмолитики;
- 3) холинолитики;
- 4) слепое дуоденальное зондирование.

При гипотонической, гипокинетической формах ДЖВП в терапию включают:

- 1) холеретики;
- 2) холекинетики, не обладающие спазмолитическим действием;
- 3) тюбажи.

У пациентов с выраженной висцеральной гиперчувствительностью, психогенными болями целесообразно применение трициклических антидепрессантов (например, amitриптилина). Установлено, что антидепрессанты и нейрорегуляторы оказывают влияние на психогенную боль и способны повышать порог висцеральной чувствительности. Влиянием на висцеральную гиперчувствительность обладают также М-холинолитики – гиосцина бутилбромид (ГББ, скополамин бутилбромид) и синтетический аналог энкефалина тримебутин.

■ В 2009 г. были проведены исследования относительной биодоступности и биоэквивалентности препаратов Урсодез® и Урсофальк®. Основные фармакокинетические параметры у данных препаратов статистически достоверно не отличались.

Заместительная терапия ферментами направлена на улучшение полостного пищеварения и подбирается индивидуально в зависимости от состояния кислотообразующей функции желудка и внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Цель заместительной терапии – нормализация процессов переваривания и всасывания белков и жиров. Ферментные препараты, имеющие в своем составе компоненты желчи, особенно показаны при гипомоторных дискинезиях, сопровождающихся снижением пула желчных кислот. Желчные кислоты оказывают холеретическое действие, повышают сократительную функцию ЖП при его гипотонии, улучшают процесс эмульгирования жиров, усиливают панкреатическую секрецию. Больным с гипермоторной дискинезией назначение этих ферментов нецелесообразно.

Учитывая возможное развитие микробиологических нарушений в тонкой кишке (избыточный бактериальный рост), при наличии микробной контаминации тонкой кишки необходимо проведение деконтаминирующей терапии. Для достижения наилучшего эффекта целесообразно применять невсасывающиеся кишечные антибиотики (рифаксимин) или кишечные антисептики с одномоментным и/или последовательным применением пре- и пробиотиков.

Уже более 35 лет в клинической практике применяется урсодезоксиголевая кислота (УДХК). Начало применения УДХК связано с лечением ЖКБ, однако постоянно открываются новые механизмы действия, позволяющие расширять показания к ее применению, в т. ч. и при билиарной дисфункции.

Основные механизмы действия УДХК:

- 1) антихолестатический: УДХК подавляет секрецию токсичных желчных кислот в желчь, всасывание их в подвздошной кишке и тем самым способствует их выведению из организма;
- 2) цитопротективный: вследствие наличия гидрофильности УДХК улучшает текучесть фосфолипидного бислоя мембраны гепатоцитов, восстанавливает структуру клеток и защищает их от повреждений;
- 3) гипохолестеринемический: снижение синтеза холестерина в печени, уменьшение секреции его в желчь и всасывания в кишечнике;
- 4) литолитический: снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворение желчных камней;
- 5) иммуномодулирующий: под воздействием УДХК снижается синтез иммунокомпетентного IgM, уменьшается экспрессия антигенов гистосовместимости на гепатоцитах и холангиоцитах, что, в свою очередь, предотвращает активацию цитотоксических Т-лимфоцитов, а также уменьшает продукцию аутоантител и способствует снижению иммунопатологических реакций;
- 6) антиапоптотический: за счет уменьшения концентрации ионизированного Са в клетках блокируется выход цитохрома С из митохондрий, что, в свою очередь, предотвращает активацию каспаз и, соответственно, апоптоз холангиоцитов.

При наличии хронической билиарной недостаточности при различных патологиях гепатобилиарной зоны, включая функциональные нарушения, необходима заместительная терапия препаратами УДХК. Применение УДХК в средней суточной дозе 10–15 мг/кг массы тела эффективно уменьшает степень билиарной недостаточности и выраженность дисхолии. Доза и длительность лечения УДХК определяются степенью билиарной недостаточности и динамикой изменения холатехолестеринового коэффициента на фоне терапии. При билиарной недостаточности I степени УДХК назначают по 7–10 мг/кг на протяжении 1–2 месяцев; при II – 10–15 мг/кг в течение не менее 3 месяцев; при III – 15 мг/кг и более. После купирования билиарной недостаточности и восстановления биохимического состава желчи дозу препаратов УДХК постепенно снижают в течение 3 месяцев, а затем отменяют. На фоне урсотерапии также увеличивается холерез, холекинез, повышаются бактерицидные свойства желчи, улучшаются процессы пищеварения.

В настоящее время в арсенале врача общей практики появился отечественный представитель УДХК – препарат Урсодез. В 2009 г. были проведены исследования относительной биодоступности и биоэквивалентности препаратов Урсодез® и Урсофальк®. Основные фармакокинетические параметры у данных препаратов статистически достоверно не отличались. По результатам исследования был сделан вывод о биоэквивалентности данных препаратов. Субстанция УДХК для препарата Урсодез производится в Италии компанией «ABC Фармацойтичи». И уже затем готовая лекарственная форма

изготавливается в России ЗАО «Северная звезда», при этом все производство сертифицировано по стандартам GMP.

Для препарата Урсодез зарегистрирован широкий список показаний к применению, затрагивающий различные патологические состояния гепатобилиарной системы. Помимо ранее утвержденного списка, включающего растворение холестериновых камней желчного пузыря, билиарный рефлюкс-гастрит, первичный билиарный цирроз печени при отсутствии признаков декомпенсации (симптоматическое лечение), добавлены новые показания. К ним относят:

- хронические гепатиты различного генеза;
- первичный склерозирующий холангит;
- кистозный фиброз (муковисцидоз),
- неалкогольный стеатогепатит;
- алкогольная болезнь печени;
- дискинезия желчевыводящих путей.

Данный спектр позволяет широко применять Урсодез врачам различных специальностей в амбулаторных условиях и в стационаре.

После регистрации в нашей стране был проведен ряд исследований по оценке клинической эффективности Урсодеза при различных заболеваниях ЖКТ. Так, на базе Волгоградского государственного медицинского университета изучалась эффективность Урсодеза® при лечении больных хроническими гепатитами В (ХГВ) и С (ХГС) со слабой и умеренной степенью активности. Результаты показали, что включение Урсодеза® в общий комплекс терапии ХГВ и ХГС заметно улучшило холе-

статические нарушения у больных, оказало гепатопротективное действие, что положительно повлияло на клиническое течение заболевания и сроки госпитализации пациентов. А назначение Урсодеза® в схеме лечения РФГЭРБ, проводимое в рамках исследования Самарского медицинского университета, позволило добиться стойкой клинико-эндоскопической ремиссии у подавляющего большинства пациентов с проявлениями рефрактерности к лечению ИПП.

В заключение хотелось бы отметить, что правильная оценка клинической симптоматики с применением современных методов диагностики и дальнейшим назначением комплексной терапии, в зависимости от типа дискинезии и сопутствующей патологии, позволяет предотвратить дальнейшее развитие патологических процессов в органах пищеварения. Вследствие многогранности действия, патогенетической обоснованности и доказательной базы в комплексе лечебных мероприятий важную роль играют препараты УДХК, а внедрение в повседневную практику новых отечественных препаратов этой группы лекарственных средств, таких как препарат Урсодез, клинически эффективных и оптимальных по соотношению «цена – качество», помогает повысить приверженность пациентов к проводимой терапии и значительно улучшить качество жизни пациента.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЕНИ



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Дискинезия желчевыводящих путей
- Растворение холестериновых камней желчного пузыря
- Алкогольная болезнь печени
- Хронические гепатиты различного генеза
- Первичный билиарный цирроз
- Билиарный рефлюкс-гастрит
- Неалкогольный стеатогепатит

50 КАПСУЛ

• УРСОДЕЗ 250 мг №50 блистеры

100 КАПСУЛ

• УРСОДЕЗ 250 мг №100 блистеры

УРСОДЕЗ®

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА

Рег. номер: ЛСР-004408/10



940 руб.*



490 руб.*

ЛЕЧИТ
АЛКОГОЛЬНУЮ
БОЛЕЗНЬ
ПЕЧЕНИ

* рекомендуемая цена в аптеках

www.ns03.ru
www.ursodez.ru

Северная
ЗВЕЗДА

Производится в соответствии с европейскими стандартами GMP. Сертификат GMP (Good Manufacturing Practice) №SZV-AU-4 выдан Европейским агентством в 2007 г.

