

Дискінезії жовчовивідних шляхів у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки: можливості медикаментозної корекції

Проблема виразкової хвороби (ВХ) дванадцятипалої кишки (ДПК) не втрачає своєї актуальності в сучасній вітчизняній гастроентерології. Останніми роками у світі сформувалося стійке переконання, згідно з яким основним патогенетичним фактором розвитку захворювання та його рецидиву визнається інфікування слизової оболонки (СО) гастродуоденальної зони (ГДЗ) *Helicobacter pylori* (Hр), що значною мірою зумовлює шлункову гіперсекрецію. Тому, безумовно, логічним є те, що центральними об'єктами застосування медикаментозних засобів є парієтальна клітина та інфекція Hр, внаслідок чого лікування базується на різних схемах призначення антисекреторних препаратів і антихелікобактерної терапії. Розвиток фармацевтичної індустрії останнім часом сприяв появі безлічі лікарських засобів, здатних ефективно впливати на обидва ці напрямки і досягати терапевтичного ефекту. Між тим ситуація ускладнюється в разі поєднання ВХ з іншими захворюваннями шлунково-кишкового тракту, що взаємно обтяжує їх перебіг, спричиняє нашарування симптомів та створює чимало труднощів у діагностиці та лікуванні.

Аналіз даних літератури та власний досвід свідчать про високу частоту поєднання захворювань гастродуоденальної зони, у тому числі і ВХ ДПК, з дискінетичними розладами жовчовивідної системи [1-3]. При цьому деякі дослідники доводять, що зі збільшенням числа загострень ВХ прогресують і ультраструктурні ознаки патології жовчного міхура (ЖМ), погіршується гастродуоденальна моторика з дискоординацією сфінктерних систем ДПК, ЖМ та великого дуоденального сосочка (рис. 1) [1].

Самі по собі функціональні розлади жовчовивідних шляхів (жовчного міхура, жовчних проток та сфінктерного апарату) є найпоширенішими серед біліарної патології. Властива їм множинність скарг, різноманітність клінічних проявів, тривалість перебігу з періодами затяжних загострень, можливість трансформації в органічну патологію, а також значне погіршення якості життя зумовлюють актуальність цієї проблеми. Патогенетичні механізми досить складні й не визначені остаточно. Серед первинних чинників виникнення функціональних розладів біліарного тракту розглядається патологія гладком'язових клітин, зниження чутливості до нейрогуморальних стимулів, дискоординація функцій жовчного міхура та сфінктерного апарату жовчовивідних шляхів [4-7]. Патогенез функціональних розладів жовчного міхура і жовчовивідних шляхів взагалі обумовлений порушенням взаємодії між хворим органом-мішенню та регуляторними системами (центральна і периферична нервова система, вегетативна нервова система, гормони та гастроінтестинальні пептиди). Так, посилення активності симпатичної системи сприяє розслабленню ЖМ, а домінуючий вплив парасимпатичної системи спричиняє спастичне його скорочення з подальшою затримкою евакуації жовчі [6]. Відомо, що іннервація жовчовивідної

системи, підшлункової залози і дванадцятипалої кишки має спільне походження, що зумовлює їх тісний взаємозв'язок. Нервові сплетіння жовчовивідної системи тісно пов'язані з автономною нервовою системою ДПК, що відіграє суттєву роль у координації між цими органами і шлунково-кишковим трактом [2, 3]. Значну роль у порушенні системи нейрогуморальної регуляції при розвитку даної патології відіграють гастроінтестинальні пептидні гормони: холецистокінін (панкреозимін), гастрин, секретин, мотилін, глюкагон. Відомо, що більшість цих гормонів чинять виражений вплив на моторну активність органів біліарного і шлунково-кишкового тракту, при цьому найдієвішим є холецистокінін (панкреозимін), який, поряд зі скороченням ЖМ, сприяє розслабленню сфінктера Одді (СфО) [8, 9]. У літературі наводяться цікаві дані, що при ураженні СО дванадцятипалої кишки, зокрема при ВХ ДПК, порушення біліарної моторики опосередковується через порушення синтезу та пригнічення дії холецистокініну [6].

Таким чином, порушення координованої роботи жовчного міхура і сфінктерного апарату лежать в основі дисфункції біліарного тракту і є причиною формування клінічної симптоматики, а наявність ВХ ДПК і супутнього їй вторинного дуоденіту може створювати передумови для розвитку цих подій (рис. 2).

Поєднання ВХ ДПК з дисфункцією жовчовивідної системи потребує особливого підходу при розробці тактики їх лікування.

Можливості сучасної фармакотерапії багатогранні, але при лікуванні функціональних захворювань результат не завжди успішний. Основним принципом терапії має бути використання лікарського засобу, який добре переноситься і має доведену ефективність. Таким вимогам відповідають міотропні спазмолітики, дія яких спрямована на гладком'язові клітини. До селективних міотропних спазмолітиків останніх поколінь належить мебеверину гідрохлорид. Він має подвійний механізм дії: блокує Na⁺-канали (усуває спазм) та Ca²⁺-депо (перешкоджає атонії), не впливаючи при цьому на нормальну перистальтику шлунково-кишкового тракту [11-13]. Проведені дослідження свідчать, що при порушеннях моторики верхніх відділів органів травлення, зокрема ДПК та біліарного тракту,

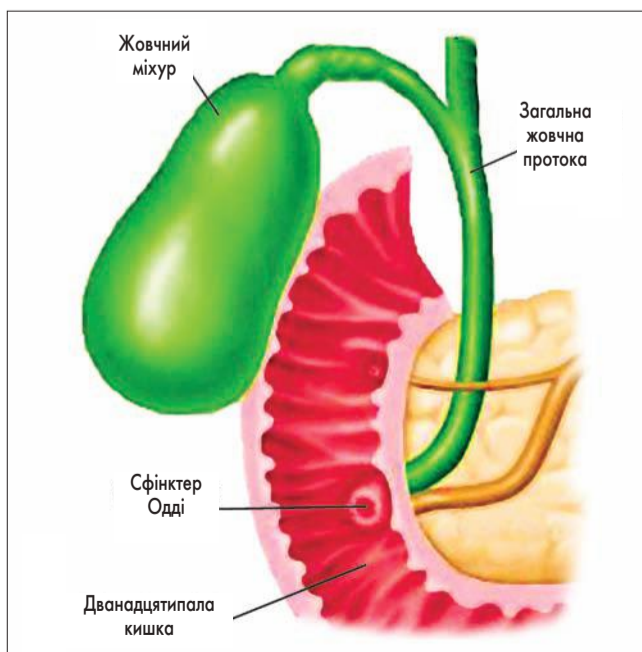


Рис. 1. Анатомічна та функціональна єдність жовчовивідної системи та дванадцятипалої кишки



Рис. 2. Фактори, що сприяють розвитку дисфункції біліарного тракту при ВХ ДПК [1-3, 10]



Ю.М. Степанов



Л.М. Мосійчук

використання мебеверину гідрохлориду є досить ефективним [14, 15]. Деякі дослідники підкреслюють особливо виражений позитивний ефект мебеверину гідрохлориду порівняно з іншими спазмолітиками при лікуванні спазму СфО [16].

У зв'язку з викладеним нами було проведено дослідження, яке ставило за мету вивчення функціонального стану системи жовчовиділення у хворих на ВХ ДПК і визначення ефективності терапії її порушень за допомогою міотропного спазмолітика Меверину (рис. 3).

У дослідження було включено 48 пацієнтів з ВХ ДПК, що проходили стаціонарне лікування у клініці ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Серед обстежених було 27 чоловіків (56,3%) і 21 жінка (43,7%). Середній вік пацієнтів становив 43,9±13,3 року. Переважала тривалість захворювання від 6 до 10 років.

До початку дослідження всіх пацієнтів було поінформовано про необхідність проходження відповідних обстежень і подальшого лікування. Усі проведені обстеження відповідали етичним нормам Гельсінської декларації (2000 р.).

Критерії включення в дослідження:

- 1) ВХ ДПК у стадії загострення, підтверджена езофагогастродуоденоскопією (ЕГДС);
- 2) вік від 18 до 68 років;
- 3) тривалість захворювання ВХ ДПК не менше 1 року;
- 4) згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- 1) гіперчутливість до мебеверину;
- 2) жовчнокам'яна хвороба;



Рис. 3. Дизайн дослідження

3) тяжка супутня патологія;
 4) вживання перед дослідженням препаратів з групи спазмолітиків.

Усі пацієнти пройшли загальноклінічне обстеження. Для аналізу клінічних даних проводилося ретельне опитування пацієнта, при цьому особливу увагу було приділено наявності скарг, характерних для захворювання жовчовивідних шляхів. Інтенсивність скарг оцінювалася за трибальною шкалою: незначна, помірна, виражена. Верифікацію ВХ ДПК здійснювали шляхом проведення ЕГДС з уреазним тестом при надходженні у стаціонар (контрольну ЕГДС виконували на 16-18-й день після початку лікування).

Функціональний стан ЖМ визначали методом динамічної сонографії після холекінетичного сніданку, при цьому перорально застосовували 50 мл 20%-го розчину сорбіту. Об'єм ЖМ вирахували за максимальними значеннями довжини, ширини та товщини в повздовжньому та перетинному зрізах натще та після холекінетичного сніданку. Моторна функція вважалася нормальною, якщо за 20-40 хв після прийому 20%-го розчину сорбіту максимальне скорочення об'єму становило 40-70%. Тонус СфО аналізували за часом латентного періоду. Дослідження проводили при надходженні пацієнтів до стаціонару й після завершення лікування.

Результати дослідження

За даними ендоскопічного дослідження у всіх пацієнтів було виявлено дефект СО цибулини дванадцятипалої кишки розміром від 0,4 до 0,9 см у діаметрі.

Серед клінічних проявів у досліджуваних хворих переважав біль в епігастрії та пілородуоденальній зоні (реєструвався у всіх пацієнтів), що відповідає клінічній картині загострення ВХ ДПК. Близько 2/3 обстежених повідомляли про наявність болю у правому підребер'ї та 1/3 відзначали наявність важкості в цій ділянці. Також близько 25% пацієнтів скаржилися на періодичну гіркоту в роті, печію, нудоту та порушення акту дефекації. Близько половини обстежених страждали від здуття живота. Аналіз інтенсивності симптомів у обстежених пацієнтів свідчить про домінування больового синдрому, складовими якого були скарги на біль в епігастрії та правому підребер'ї у поєднанні з важкістю в цій зоні. Трохи меншими за інтенсивністю, але все ж належними до числа домінуючих виявилися диспепсичні прояви, такі як печія, гіркота, метеоризм, нестійкі випороження.

За даними ультразвукової діагностики (УЗД), різні варіанти порушення моторно-евакуаторної функції біліарної системи зафіксовані у 39 (81,3%) пацієнтів. У 9 (18,7%) хворих функціональних порушень виявлено не було, і вони вибули з дослідження (табл. 1).

Встановлено, що дискінезія ЖМ спостерігалася більш ніж у 80% обстежених, причому частіше у вигляді прискореного скорочення ЖМ. Дистонія зустрічалася майже утричі рідше, ніж дискінезія, з переважанням гіпотонії.

Ознаки дисфункції СфО було виявлено у 32 (82,1%) з 39 пацієнтів, причому переважав спазм сфінктера. У 7 хворих діагностували гіпокінезію з гіпотонією ЖМ при нормальному тонусі СфО, і цим пацієнтам Меверин не призначали. Таким чином, після всього

Таблиця 1. Характеристика функціонального стану жовчного міхура в обстежених хворих

Вид дисфункції ЖМ	Функціональний стан ЖМ у обстежених хворих (n=48)					
	Час максимального скорочення ЖМ (хв)			Ефективність жовчовиділення (см ³)		
	частота		M±m	частота		M±m
	n	%		n	%	
Дискінезія	39	81,3	37,7±3,8			
Гіперкінезія	20	51,3	24,0±1,1			
Гіпокінезія	19	48,7	51,8±1,1			
Дистонія				14	29,2	48,9±6,8
Гіпертонія				6	42,9	86,5±1,0
Гіпотонія				8	57,1	21,2±1,9

Таблиця 2. Динаміка клінічних симптомів під впливом лікування

Клінічні прояви	До лікування		На 11-й день спостереження		Після лікування	
	n	%	n	%	n	%
Біль в пілородуоденальній зоні та/або епігастрії	32	100	2	6,3	1	3,1
Біль у правому підребер'ї	21	65,6	18	56,3	4	12,5
Важкість у правому підребер'ї	11	34,4	10	31,3	2	6,3
Нудота	6	18,8	5	15,6	0	0
Печія	9	28,1	3	9,4	2	6,3
Гіркота в роті	8	25	7	21,9	3	9,4
Метеоризм	17	53,1	15	46,9	4	12,5
Порушення акту дефекації	10	31,3	8	25	2	6,3

основна група пацієнтів, що мали бути проаналізовані до та після лікування, складала 32 особи.

Усім *Нр*-позитивним пацієнтам призначалася ерадикаційна терапія, переважно 1-ї лінії, тривалістю 10 днів. *Нр*-негативним хворим призначали ІПП з препаратами вісмуту. Враховуючи той факт, що клінічні симптоми загострення ВХ ДПК, як правило, нівелюються до 10-го дня лікування, на 11-й день ми здійснювали контрольну оцінку скарг пацієнтів, після чого призначали лікування препаратом Меверин у дозі 200 мг 2 р/добу протягом 14 днів. Контрольну ЕГДС виконували на 18-20-й день. Загоєння виразки було зафіксовано у 46 (95,8%) пацієнтів, у 2 хворих дефект перебував у стадії рубцювання. Остаточна оцінка клінічної ефективності спазмолітика Меверину (характеристика клінічних проявів, скарг та даних контрольного УЗД) відбувалася в умовах поліклініки після завершення лікування. Ефективність ерадикації *Нр* складала 93,5% (29 з 31 *Нр*-позитивного пацієнта).

Динаміка основних скарг досліджених хворих за частотою виявлення та вираженістю представлена в таблиці 2 та на рисунку 4.

Таким чином, аналізуючи динаміку клінічних симптомів після проведеного лікування, можна стверджувати, що противиразкова терапія (антисекреторна та ерадикаційна) суттєво зменшує клінічні симптоми загострення виразкової хвороби, майже не впливаючи при цьому на прояви дискінезії жовчовивідних шляхів. Після двотижневого курсу прийому міотропного спазмолітика Меверину досягнуто суттєвого зменшення частоти та інтенсивності таких симптомів, як біль та важкість у правому підребер'ї (з 65,6 до 12,5%), гіркота в роті (з 25 до 9,4%), здуття живота (з 53,1 до 12,5%) та порушення акту дефекації (з 31,3 до 6,3%), майже повністю було купіровано такий симптом, як нудота.

Позитивну динаміку дискінетичних проявів жовчовивідних шляхів підтверджено і даними УЗД. При гіпертонічному типі дискінезії у 75% пацієнтів відзначалося зниження тонусу СфО, а у 25% цей показник достовірно не змінювався. У середньому в цих хворих ступінь скорочення жовчного міхура на 5-й хвилині підвищувався на 51±4,4% порівняно з показником до лікування ($p<0,05$). У хворих з дискінезією за гіпотонічним типом ЖМ визначалося підвищення його тонусу та нормалізація тонусу СфО, що проявлялося зниженням ступеня спороження ЖМ на 5-й хвилині на 22±8,4% порівняно з вихідним. Обсяг ЖМ (порівняно з вихідним)

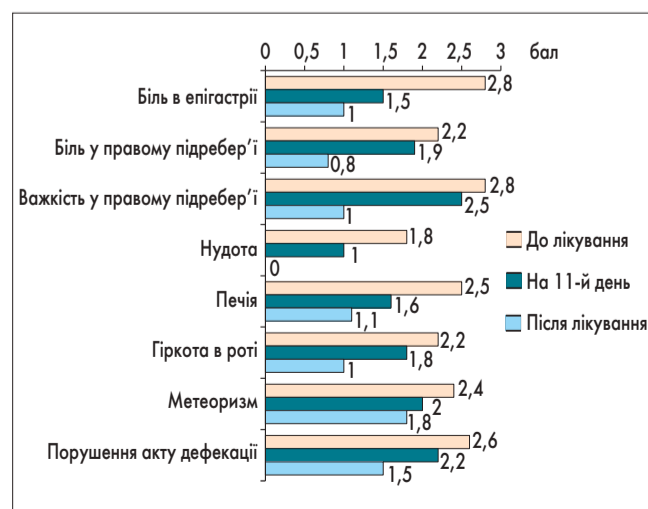


Рис. 4. Інтенсивність клінічних проявів у динаміці лікування

зменшувався на 15±6,5%. У динаміці лікування було відзначено зменшення вираженості ознак дискінезії жовчовивідних шляхів за гіперкінетичним типом, що проявлялося зниженням показника ступеня скорочення ЖМ: на 15-й хв він дорівнював 52±7,3%, на 30-й хв – 27±3,4%, 60-й – 34±6,2% ($p<0,05$).

У процесі лікування препаратом Меверин побічних ефектів зафіксовано не було.

Висновки

1. У 81,3% хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки у фазі загострення встановлено різноспрямовані дискінетичні розлади жовчовивідної системи, які мали виражені клінічні прояви й не відповідали на антивиразкову терапію.

2. Використання препарату Меверин сприяло позитивній динаміці всіх клінічних симптомів захворювання як за частотою виявлення, так і за інтенсивністю.

3. За даними УЗД, у результаті лікування зафіксовано поліпшення жовчовиділення у 75% пацієнтів, що проявлялося у нормалізації тонусу сфінктера Одді та жовчного міхура.

4. Препарат Меверин добре переноситься хворими і може включатися в схему лікування виразкової хвороби при поєднанні її з дисфункцією жовчовивідних шляхів, особливо за наявності спазму СфО.

Література

- Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь, сочетающаяся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Подходы к терапии / А.А. Ильченко, Э.Я. Селезнева // Лечащий врач. – 2009. – № 7. – С. 18-21.
- Маев И.В. Диагностика и лечение билиарного сладжа у больных язвенной болезнью / И.В. Маев, Д.Т. Дичева, Т.А. Бурагина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 4. – С. 68-72.
- Вахрушев Я.М. Исследование функционального состояния гепатобилиарной системы в динамике лечения больных язвенной болезнью / Я.М. Вахрушев, И.В. Муфаздалова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – № 2. – С. 44-48.
- Пчелинцев М. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта: причины, симптомы, медикаментозное лечение / М. Пчелинцев // Врач. – 2012. – № 3. – С. 58-64.
- Ардатская М.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта: проблемы диагностики и лечения / М.Д. Ардатская // Фарматека. – 2012. – № 2. – С. 7-77.
- Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта / И.Д. Лоранская. – М.: Форте принт, 2013. – 92 с.
- Алексеева А.Г. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта / А.Г. Алексеева // Новая аптека. – 2011. – № 6. – С. 41-43.
- Упницкий А.А. Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди: общие принципы диагностики и лечения / А.А. Упницкий // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – 2010. – № 1. – С. 30-34.
- Toouli J. Sphincter of Oddi: function, dysfunction, and its management / J. Toouli // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 24 (Suppl. 3). – P. 57-62.
- Дискінезія желчного пузыря и пилорический геликобактериоз / Г.Е. Заика, Е.И. Постникова, Л.К. Сат и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – № 1, приложение. – С. 40.
- Елизаветина Г.А. Рациональный подход к выбору спазмолитиков для купирования абдоминальной боли / Г.А. Елизаветина, О.Н. Минушкин // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – 2011. – Том 13. – С. 3-6.
- Минушкин О.Н. Фармакотерапия нарушенных моторики желчевыводящих путей / О.Н. Минушкин // Фарматека. – 2012. – № 4. – С. 1-4.
- Белоусова Е.А. Место холинолитиков в купировании абдоминальной боли при функциональных расстройствах ЖКТ / Е.А. Белоусова, Н.В. Никулина // Фарматека. – 2012. – № 7. – С. 1-6.
- Байда А. Применение мебеверина гидрохлорида при лечении дисфункции желчного пузыря в условиях поликлиники // А. Байда, О. Позднякова // Врач. – 2012. – № 9. – С. 69-72.
- Оценка эффективности мебеверина в комплексной терапии хронического бескаменного холецистита и дисфункции желчевыводящих путей / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Е.В. Ульяновская и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 2. – С. 120-125.
- Препараты мебеверина в лечении функциональных заболеваний органов пищеварения / М.А. Бутов, Е.М. Шурпо, П.С. Кузнецов, С.В. Шелухина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 5. – С. 36-41.