

В.М. Чернова, к.м.н., ГУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України», г. Харків

Дисфункція сфінктера Одди: механізми розвитку і пути корекції

Одной из важнейших проблем клинической гастроэнтерологии являются заболевания гепатобилиарной системы, имеющие в настоящее время тенденцию к росту. Данные литературы указывают на ежегодное увеличение во всем мире числа больных с заболеваниями гепатобилиарной системы на 15-30%. В связи с широким распространением этих заболеваний, высоким уровнем потери трудоспособности, длительным, рецидивирующим течением, недостаточной эффективностью применяемых лечебных мероприятий возникает необходимость поиска оптимальных путей решения этих проблем.

Желчнокаменная болезнь (холелитиаз) относится к наиболее распространенным заболеваниям гепатобилиарной зоны занимает третье место после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. По данным разных авторов, у 10-20% взрослого населения Украины, России и Западной Европы выявляют желчнокаменную болезнь. Так, 20 млн лиц трудоспособного возраста страдают от этого заболевания в Северной Америке (Канада, США, Мексика, Куба и др.) Приблизительно каждый пятый мужчина и каждая третья женщина болеет холелитиазом. Ежегодно в мире производится около 2,5 млн операций на желчных путях (преимущественно холецистэктомии), в нашей стране — до 100 тыс. холецистэктомий в год, а в США — в 5-6 раз больше. Холецистэктомия занимает второе место среди хирургических вмешательств после аппендэктомии. В связи с этим проблема желчнокаменной болезни приобрела не только медицинское, но и важное социально-экономическое значение. Несмотря на широкую распространенность желчнокаменной болезни и накопленный клинический опыт лечения больных с этой патологией, до сих пор остаются спорными вопросы о механизмах формирования желчных камней, подходах к медикаментозной коррекции изменений реологических свойств желчи, показаниях и противопоказаниях к оперативному лечению.

Как правило, длительные предшествующие приступы желчной колики приводят к многочисленным осложнениям желчнокаменной болезни. Поэтому актуальным является лечение этих пациентов на ранних стадиях заболевания, до развития осложнений. Значительное увеличение числа операций по поводу желчнокаменной болезни во многом связано с внедрением малоинвазивной лапароскопической холецистэктомии, а также с латентным течением заболевания и диагностикой на поздних стадиях, когда консервативные методы лечения малоэффективны или их применение невозможно.

Вместе с тем известно, что холецистэктомия не избавляет больных от обменных нарушений, лежащих в основе холелитиаза, а в ряде случаев ведет к временной или стойкой утрате трудоспособности пациента.

Так, у 25% пациентов, перенесших холецистэктомия, абдоминальные боли либо сохраняются, либо через некоторое время возникают вновь, сохраняются диспепсические расстройства. Адекватная и эффективная терапия таких больных зависит от верного понимания патогенеза клинических симптомов, развивающихся после холецистэктомии. Особенности их формирования связаны, с одной стороны, с нарушениями в обмене холестерина, лежащими в основе развития желчнокаменной болезни, с другой — тем обстоятельством, что патологический процесс далее протекает в новых, измененных анатомо-физиологических условиях, то есть при отсутствии желчного пузыря.

Известно, что удаление желчного пузыря по поводу калькулезного холецистита не

избавляет больных от обменных нарушений, в том числе от печеночно-клеточной дисхолии, которая сохраняется и после операции. У множества больных после холецистэктомии определяется литогенная желчь с невысоким холатохолестериновым коэффициентом.

Выпадение физиологической роли желчного пузыря, а именно концентрация желчи в межпищеварительный промежуток и выброс ее в двенадцатиперстную кишку во время еды, сопровождается нарушением пассажа желчи в кишечник и расстройством пищеварения. Таким образом, у части пациентов после холецистэктомии развивается так называемый постхолецистэктомический синдром. В настоящее время под этим термином принято понимать только дисфункцию сфінктера Одди, которая вызвана нарушением его сократительной функции и обуславливает неполноценный отток желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку при отсутствии органических препятствий.

Изменение органического состава желчи и хаотическое ее поступление в двенадцатиперстную кишку нарушают переваривание и всасывание жира и иных веществ липидной природы, уменьшают бактерицидность дуоденального содержимого, что приводит к микробному обсеменению двенадцатиперстной кишки, ослаблению роста и функционирования здоровой кишечной микрофлоры, к расстройству печеночно-кишечной циркуляции и изменению пула желчных кислот. Под влиянием микрофлоры желчные кислоты подвергаются преждевременной деконъюгации, что сопровождается повреждением слизистой оболочки двенадцатиперстной, тонкой и толстой кишки с развитием дуоденита, рефлюкс-гастрита, энтерита и колита. Дуоденит сопровождается дуоденальной дискинезией и дуоденальной гипертензией с развитием дуоденогастральных рефлюксов и забросом содержимого в желчный проток и проток поджелудочной железы.

После проведения холецистэктомии у пациентов может развиваться ряд патологических состояний. Вследствие потери функционирующего желчного пузыря может возрастать тонус сфінктера холедоха или панкреатического протока, что приводит к функциональным расстройствам сфінктера Одди. Может развиваться билиарная гипертензия, препятствующая току желчи, при наличии которой у пациентов выявляются рецидивный или резидуальный холедохолитиаз, стриктуры желчных протоков и желчеотводящих анастомозов, лишняя культя пузырного протока. Может развиваться или обостриться ряд сопутствующих заболеваний, возникших до оперативного вмешательства либо после него. Основными из них являются хронический панкреатит, дискинезия двенадцатиперстной кишки, синдром раздраженного кишечника, дуодениты, язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Анатомически сфінктер Одди представляет собой фиброзно-мышечный футляр, окружающий конечные участки общего

желчного и панкреатического протоков и общий канал в месте их прохождения через стенку двенадцатиперстной кишки. Гладкомышечные волокна сфінктера располагаются как продольно, так и циркулярно и регулируют давление в протоковой системе. Базальное тоническое напряжение в покое поддерживается на уровне 10-15 мм рт. ст. Манометрические исследования показывают, что длина физиологической части сфінктера составляет примерно 8-10 мм и может быть меньше, чем его истинная анатомическая длина. В норме сфінктер Одди выполняет координирующую функцию, регулируя ток желчи от печени по желчным путям в двенадцатиперстную кишку. Он играет также важную роль в регуляции деятельности желчного пузыря и поступлении в кишку панкреатического секрета. На эвакуацию содержимого (через большой дуоденальный сосочек в двенадцатиперстную кишку) существенное влияние оказывает двигательная активность желудочно-кишечного тракта. Расстройство функции сфінктера Одди может привести к различным нарушениям этой системы. Клинически это проявляется приступами боли в верхних отделах живота, кратковременным повышением уровня печеночных ферментов в крови, расхождением общего желчного протока, повышением уровня панкреатических ферментов или эпизодами панкреатита.

Причинами нарушений функции сфінктера Одди могут быть как структурные (например, стеноз), так и функциональные расстройства. В настоящее время в соответствии с Римским консенсусом II (1999 г.) среди функциональных расстройств билиарного тракта рекомендовано выделять дисфункцию сфінктера Одди.

Сфінктер Одди выполняет три основные функции: регулирует ток желчи и панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку, предотвращает рефлюкс содержимого двенадцатиперстной кишки в общий желчный и панкреатический проток, обеспечивает накопление в желчном пузыре печеночной желчи.

Эти функции связаны со способностью сфінктера регулировать градиент давления между системой протоков и двенадцатиперстной кишкой. Координированная сократительная активность желчного пузыря и сфінктера Одди обеспечивает наполнение желчного пузыря в период между приемами пищи.

Различают пациентов с дисфункцией сфінктера Одди, наблюдающейся на фоне стеноза сфінктера и с первично-функциональной природой дискинезии сфінктера. Истинный анатомический стеноз сфінктера Одди и большого дуоденального соска возникает вследствие воспаления и фиброза, а также возможной гиперплазии слизистой оболочки. Развитию воспалительных и фиброзных изменений способствуют прохождение мелких камней по общему желчному протоку или рецидивы панкреатита. Как правило, отдифференцировать функциональный стеноз сфінктера Одди от органического достаточно сложно, поскольку оба состояния могут быть обусловлены одними и теми же факторами.

Достаточно часто дисфункция сфінктера Одди проявляется у лиц, перенесших холецистэктомия. Так, у 40% больных, которым проводится стандартная холецистэктомия по поводу камней желчного пузыря, после операции сохраняются клинические симптомы. У 40-45% пациентов причиной жалоб служат органические нарушения (стриктуры желчных путей, нераспознанные камни общего желчного протока, предшествующие заболевания желудочно-кишечного тракта), у 55-60% — функциональные. Для большинства больных, перенесших холецистэктомия, характерна недостаточность сфінктера Одди с непрерывным истечением желчи в просвет двенадцатиперстной кишки. Однако может отмечаться и его спазм. После удаления желчного пузыря даже умеренное сокращение сфінктера Одди может привести к существенному повышению давления во всем желчном тракте. В результате может появиться боль, что подтверждается в экспериментах с введением морфина, повышающего давление в желчных путях.

На основании изучения клинической картины, данных лабораторных исследований и результатов, получаемых при проведении эндоскопической ретроградной холангиопанкреатикографии и сфінктерной манометрии, выделяют 3 типа билиарной дисфункции сфінктера Одди и 1 тип панкреатической дисфункции.

При билиарном типе I характерны типичные приступы желчной колики, расширение общего желчного протока (более 12 мм), замедленное выведение контрастного вещества при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатикографии (более 45 мин), изменение уровня печеночных ферментов (двукратное превышение нормального уровня трансаминаз и/или щелочной фосфатазы). Причиной дисфункции сфінктера Одди у этих больных чаще всего является стеноз сфінктера. Манометрическое доказательство дисфункции сфінктера Одди обнаруживается у 65-95% пациентов и подтверждает предположение о структурных изменениях сфінктера (стеноз). Для больных с билиарным типом II характерен типичный приступ желчных болей в сочетании с одним или двумя другими критериями I типа. У пациентов с билиарным типом II нарушения могут быть как структурными, так и функциональными. Манометрическое доказательство — наличие дисфункции сфінктера Одди у 50-60% пациентов.

У больных с билиарным типом III наблюдается только типичный приступ желчных болей без каких-либо объективных нарушений, характерных для I типа. В III группе дисфункция сфінктера Одди обычно носит функциональный характер. Только 10-25% пациентов этой группы имеют манометрическое подтверждение дисфункции сфінктера Одди. Панкреатический тип дисфункции сфінктера Одди клинически проявляется характерной для панкреатита эпигастральной болью, иррадиирующей в спину и сопровождающейся значительным повышением панкреатических ферментов крови. Поскольку отсутствуют традиционные причины панкреатита (холелитиаз, злоупотребление алкоголем и другие известные причины панкреатита), в этих случаях обычно устанавливается неопределенный диагноз идиопатического рецидивирующего панкреатита. В общей группе пациентов с идиопатическим рецидивирующим панкреатитом манометрическое исследование выявляет дисфункцию сфінктера Одди в 35-80% случаев.

Клиническая картина дисфункции сфінктера Одди прежде всего зависит от вовлечения в процесс той или другой его структуры. При изолированной дисфункции сфінктера холедоха разворачиваются билиарные нарушения, при преимущественном вовлечении в процесс сфінктера панкреатического протока — панкреатические, а при патологии общего желчного

протока – сочетанные билиарно-панкреатические проявления. При дисфункции сфинктера Одди наблюдаются рецидивирующие приступы интенсивных или умеренных болей длительностью 20 мин и более, повторяющиеся в течение 3 и более месяцев. При билиарном типе боли локализируются в эпигастрии или правом подреберье с иррадиацией в спину и правую лопатку, при панкреатическом типе – в левом подреберье с иррадиацией в спину, уменьшающиеся при наклоне вперед, при сочетанном типе боли носят опоясывающий характер. Боли могут возникать после приема пищи, в ночное время, сопровождаться тошнотой и рвотой.

Для диагностики дисфункции сфинктера Одди применяют методы, позволяющие выявить функциональные и структурные нарушения билиарного тракта, протекающие как самостоятельно, так и вместе с другими заболеваниями органов пищеварения. В качестве скрининговых используют лабораторные исследования: определяют уровни гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, билирубина, аминотрансфераз, амилазы. Лабораторные исследования нужно проводить во время или не позднее 6 ч после прекращения болевого приступа, а также в динамике. Транзитное возрастание в два и более раз уровня печеночных или панкреатических ферментов в промежутке не менее чем при двух последовательных приступах боли свидетельствует о дисфункции сфинктера Одди.

! К основным инструментальным методам диагностики, используемым при диагностике постхолецистэктомического синдрома, относятся ультразвуковое исследование, видеоэзофагогастроуденоскопия. Из дополнительных инструментальных методов используют эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию в сочетании с манометрией сфинктера Одди, динамическую холесцинтиграфию, магнитно-резонансную холангиографию, эндоскопическую ультрасоноскопию, многофракционное дуоденальное зондирование.

При ультразвуковом исследовании основное внимание уделяется расширению холедоха и главного панкреатического протока, которое свидетельствует о нарушении оттока желчи и панкреатического секрета на уровне сфинктера Одди. В то же время у части пациентов, перенесших холецистэктомию и не имеющих никаких клинических симптомов, отмечается расширение общего желчного протока. Определенное значение имеет ультразвуковое исследование диаметра общего желчного протока с использованием желчегонного завтрака, стимулирующего выработку эндогенного холецистокинина и усиливающего холерез. После приема завтрака измерение диаметра холедоха проводится каждые 15 мин в течение 1 ч. Увеличение его диаметра на 2 мм и более по сравнению с исходным позволяет сделать предположение о наличии некоторой обтурации холедоха как результата дисфункции сфинктера Одди вследствие органической патологии билиарной системы.

Для оценки функции сфинктера Одди пациентам проводится эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. Косвенными признаками возрастания тонуса сфинктера Одди является расширение диаметра холедоха более 12 мм, задержка контраста в холедохе свыше 45 мин. О дисфункции сфинктера главного панкреатического протока свидетельствует расширение последнего до более чем 5 мм и замедление эвакуации контраста из его просвета. Однако аналогичные изменения могут наблюдаться и при наличии органической патологии. Наиболее информативным методом, свидетельствующим о дисфункции сфинктера Одди, является манометрия. При этом возможно канюлирование раздельно холедоха и вирусно-

протока с проведением манометрии их сфинктеров, что позволяет выделить преимущественно билиарный или панкреатический тип расстройств, а также установить этиологию рецидивирующих панкреатитов у больных, перенесших холецистэктомию и папиллостомию. Важную роль в установлении причин постхолецистэктомических расстройств и степени нарушения проходимости желчевыводящих путей играют такие инструментальные методы, как видеоэзофагогастроуденоскопия с осмотром постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки и оценкой состояния большого дуоденального сосочка, компьютерная томография с контрастным усилением, радионуклидные методы (динамическая гепатобилисцинтиграфия).

Тщательное обследование больных с дисфункцией сфинктера Одди с использованием высокоинформативных методов диагностики позволяет провести своевременную и адекватную коррекцию анатомо-функциональных нарушений, развившихся после удаления желчного пузыря или вызванных холецистэктомией.

В послеоперационном периоде может возникнуть ряд осложнений, требующих проведения повторных операций. Так, рецидив образования конкрементов возникает при условии существования причин, способствующих их формированию (нарушение оттока желчи и секреция литогенной желчи). Камни общего желчного протока удаляют с помощью баллонной дилатации, папиллостомии или папиллосфинктеротомии. В ряде случаев эти операции сочетают с контактной литотрипсией. Рес-тенозы большого дуоденального сосочка развиваются и после папиллосфинктеротомии, в связи с чем может возникнуть вопрос о целесообразности наложения холедоходуоденоанастомоза.

Стриктуры чаще всего развиваются вследствие повреждения желчных путей во время операции. По данным литературы, частота повреждений желчных протоков при холецистэктомии многие годы остается величиной постоянной: в среднем на 400-500 холецистэктомий встречается одно повреждение протока. Немаловажную роль в развитии стриктур играет деформация у места слияния пузырного и общего желчного протоков (угловая деформация). Возможно возникновение рубцовых стриктур и в результате наружного дренирования протоков. Основными клиническими признаками стриктуры общего желчного протока считают механическую желтуху и явления рецидивирующего холангита. Однако при частичной обтурации протока наблюдается синдром умеренно выраженного холестаза.

! Камни желчных протоков являются наиболее частой причиной рецидива болей после холецистэктомии и повторных операций в связи с этим. По данным статистики, холедохолитиаз наблюдается в среднем у 30% больных, перенесших холецистэктомию.

Под истинным рецидивом понимают вновь образованные камни после холецистэктомии, под ложным рецидивом – камни, не распознанные во время операции (резидуальные). По мнению ведущих клиницистов, истинные рецидивы образования конкрементов встречаются наравне с достоверно установленными резидуальными камнями и составляют в среднем 45%. Отдифференцировать истинный рецидив камнеобразования от ложного крайне трудно, так как нет четких критериев, позволяющих различить эти состояния. Большое значение придается срокам появления болей после операции: только длительный безболевого период позволяет выявить истинный рецидив. Клинические симптомы не удаленных во время операции камней проявляются обычно в течение первых двух лет после операции. Истинный рецидив камнеобразования возможен при наличии благоприятных для этого

условий, среди которых основным является холестаза, возникающий при рубцовых изменениях в терминальной части общего желчного протока. При дисфункции сфинктера Одди явления холестаза с билиарной гипертензией могут быть вызваны органическими изменениями со стороны протоковой системы в результате повреждения ее в ходе операции или формирования через некоторое время после операции стриктур, новых камней желчевыводящих путей, воспаления и деструкции общего желчного протока или большого дуоденального сосочка, что часто служит показанием для повторных оперативных вмешательств. Кроме того, холецистэктомию вызывает функциональные нарушения со стороны желчевыводящей системы, в большей степени влияя на работу сфинктера Одди. Это, с одной стороны, приводит к застою желчи и повышению ее литогенности, с другой – к билиарной недостаточности с нарушением процессов пищеварения в тонкой кишке и повышением внутриполостного давления, что также способствует застою желчи, таким образом создавая порочный круг. Для установления причин развития холестаза важное значение имеет оценка литогенности желчи – переизбыток в желчи нестабильных комплексов в виде капель или пузырьков, содержащих холестерин, связанный с фосфолипидами. После холецистэктомии сохраняющаяся повышенная литогенность желчи может привести в дальнейшем к рецидивам желчнокаменной болезни, холангиту, прогрессированию хронического билиарного панкреатита, транзитной гипербилирубинемии, билиарной гипертензии и холестаза. При этом холестаза может быть как причиной, так и следствием повышения литогенности желчи. На литогенные свойства желчи оказывает влияние и липидный обмен. Доказано, что одной из причин образования желчных (холестериновых) камней является нарушение обмена холестерина, в результате которого происходит перенасыщение желчи холестерином. Поступающий в печень холестерин в большей степени расходуется в биосинтезе желчных кислот, часть его выделяется с желчью и малая доля используется для образования стероидных гормонов. При нарушении сложных биохимических процессов синтеза холестерина и желчных кислот, а также секреции и оттока желчи происходит накопление холестерина, что, в свою очередь, приводит к повреждению гепатоцитов. Предшественником холестерина является ацетил-КоА, биогенез которого проходит несколько этапов – синтез мевалоната, активного изопрена (изопентенилдифосфат) и скавалена. Этот процесс регулируется микросомальными ферментативными системами гладкого эндоплазматического ретикула гепатоцита, и ключевым ферментом, активирующим синтез холестерина, является 3-гидроксиметилглутарил-коэнзимА-редуктаза. Предотвращение накопления холестерина происходит под влиянием желчных кислот, синтез которых начинается с гидроксирования холестерина при регулирующем действии фермента 7 α -гидроксилазы. Ингибитором данной реакции является холевая кислота, в результате желчные кислоты регулируют деградацию холестерина, их дефицит приводит к накоплению в желчи холестерина. Таким образом, дисбаланс холестерина и желчных кислот в желчи способствует повышению индекса насыщения холестерином и литогенности желчи.

! В большинстве случаев консервативное лечение позволяет провести коррекцию основных патофизиологических нарушений при постхолецистэктомическом синдроме, однако в различные сроки после холецистэктомии могут появиться показания и для оперативного лечения.

В раннем послеоперационном периоде важное значение имеет лечебное питание. Диетические рекомендации заключаются

в частом (до 6 раз в день) и дробном питании, так как такой режим обеспечивает лучшее переваривание и усвоение пищи, способствует оттоку желчи в условиях отсутствия желчного пузыря, улучшению моторики кишечника. Необходимо ограничение жиров до 60-70 г в сутки. При сохраненной функции поджелудочной железы в рацион питания можно включать до 400-500 г углеводов, при избыточной массе тела – не более 200 г. Это блюда и гарниры из овощей в отварном и запеченном виде, в сыром виде только при наклонности к запорам. Больной должен получать достаточное количество легкоусвояемого белка в виде нежирных сортов мяса и птицы, а также рыбы в отварном, запеченном, тушеном виде, молоко и молочные продукты. Целесообразно включать в рацион фрукты и ягоды, кроме очень кислых, лучше в виде пюре, киселей, компотов. Больным не рекомендуется употреблять продукты, содержащие эфирные масла (лук, чеснок, редис, редька), острые специи и приправы (горчица, перец, уксус), тугоплавкие жиры, большое количество холестерина (печень, почки, баранина, свинина); жареную пищу (при жарении образуются альдегиды, способствующие камнеобразованию); орехи, спиртные и газированные напитки, шоколад, грибы. С целью адекватной функциональной адаптации органов пищеварения к выпадению функций желчного пузыря целесообразно как можно более раннее (в зависимости от сопутствующих заболеваний) расширение диеты.

Основные принципы консервативной терапии заключаются в восстановлении нормального биохимического состава желчи, оттока желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку, а также в лечении заболеваний, ассоциированных с патологией билиарного тракта. При наличии хронической билиарной недостаточности необходима заместительная терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты. Применение урсодезоксихолевой кислоты в средней суточной дозе 10-15 мг на 1 кг массы тела эффективно уменьшает степень билиарной недостаточности и выраженность дисхолии. Доза и длительность лечения урсодезоксихолевой кислотой определяются степенью билиарной недостаточности и динамикой изменения холатохолестеринового коэффициента на фоне терапии.

Для обеспечения адекватного желчеоттока показаны миотропные спазмолитики, механизм действия которых сводится к ингибированию фосфодиэстеразы, к активации аденилатциклазы, к блокаде аденозиновых рецепторов, что приводит в конечном результате к снижению тонуса и двигательной активности гладкой мускулатуры. Представителями данной группы препаратов являются прифиния бромид, дротаверин, альверин, мебеверин и др. Мебеверин обладает прямым действием на гладкую мускулатуру, избирательным действием в отношении сфинктера Одди, он в 20-40 раз эффективнее папаверина по способности расслаблять последний. Кроме того, мебеверин обладает нормализующим действием на кишечник – препарат устраняет гиперперистальтику и спазм двенадцатиперстной кишки, не вызывая при этом гипотонии. Норморелаксирующий эффект мебеверина обусловлен двойным механизмом его действия. Во-первых, препарат оказывает антиспастический эффект, блокируя приток ионов натрия и нарушая вход в клетку ионов кальция, что препятствует возникновению деполаризации мембран мышечных клеток и сокращению мышечных волокон. Во-вторых, снижая наполнение в клеточных депо ионов кальция, мебеверин непрямым образом уменьшает отток ионов калия и, соответственно, не вызывает гипотонию.

В настоящее время применяют антагонисты кальция, не оказывающие системного воздействия и обладающие селективностью в отношении желудочно-кишечного

Продолжение на стр. 47.

• тяжелые сопутствующие заболевания (сердечная недостаточность, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность);

• отказ пациента.

Видеоэзофагогастроуденоскопию проводили с помощью систем EVIS-160, EVIS-140 (Olympus, Япония). В первую группу вошел 31 пациент с рефлюкс-эзофагитом (19 мужчин и 12 женщин). Степень А по Лос-Анджелеской классификации была у 20 человек, В — у 11. Вторую группу составил 31 (19 мужчин и 12 женщин) пациент, из которых эзофагит степени А отмечали у 23, степени В — у 8. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, давности заболевания, а также исходному уровню желудочной секреции, установленному при базальной топографической экспресс-рН-метрии (с помощью системы регистрации внутриполостного рН «Оримет», Украина). Инфицированность *H. pylori* устанавливали с помощью ¹³C-уреазного дыхательного теста (инфракрасный спектрофотометр IRIS, Wagner, Германия). В первой группе *H. pylori*-позитивными оказались 17 человек, во второй — 14. Достоверных отличий по частоте инфицированности *H. pylori* между группами не было. Основная жалоба пациентов — ежедневная изжога, провоцирующаяся приемом пищи и/или наклонами туловища, или физическими нагрузками. Лечение проводили в соответствии с рекомендациями Генвальского консенсуса по диагностике и лечению ГЭРБ 1999 г. [8]. Пациенты первой группы (n=31) принимали препарат Пульцет в дозе 40 мг/сут в течение 30 сут, во второй группе также в течение 30 сут назначали омепразол в дозе 20 мг/сут. Для определения антисекреторного эффекта Пульцета у 15 больных первой группы на 1-е и 7-е сутки проведен 24-часовой интрагастральный рН-мониторинг. Контрольная гастроскопия выполнена пациентам обеих групп через месяц лечения. Статистическая обработка проводилась с помощью общепринятых правил вариационной статистики с использованием компьютерной программы «Статистика».

Результаты и их обсуждение

По данным многочасового рН-мониторинга, начало кислотоингибирующего действия пантопразола отмечено в среднем через 5,2 ч после приема первой дозы. Продолжительность действия первой таблетки составляла в среднем 8,9 ч (рис. 1).

На 7-е сутки лечения интрагастральный показатель рН превышал 4,0 в среднем в течение 17,8 ч (рис. 2), что является достаточным кислотоингибирующим эффектом для заживления эрозий пищевода [5].

Исчезла изжога у пациентов первой группы (принимали Пульцет) в среднем за 4,7±1,8 сут, второй (омепразол) — за 5,0±1,9 сут. Отличия по скорости купирования симптомов недостоверны (p>0,05). Ночная изжога в начале лечения

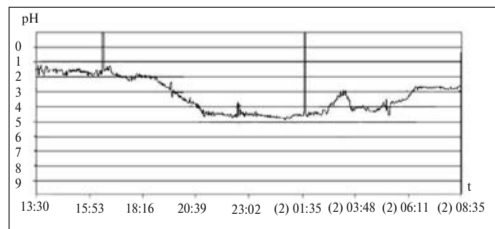


Рис. 1. Типичная рН-грамма пациента, принимавшего Пульцет, в 1-е сутки лечения

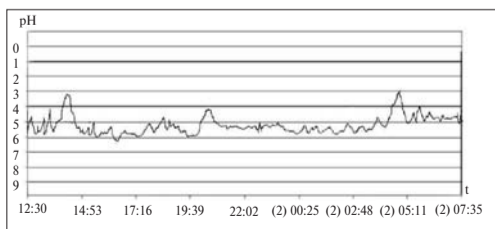


Рис. 2. Типичная рН-грамма пациента, принимавшего Пульцет, на 7-е сутки лечения

наблюдалась у 3 пациентов первой группы (9,7% ± 5,3%) и у 7 из второй (22,5% ± 7,5%). Исчез рефлюкс-эзофагит, по данным контрольной гастроскопии, у 27 пациентов первой группы (87,1% ± 6,0%), у 4 наблюдалась регрессия эзофагита от степени В к А. Во второй группе заживление слизистой оболочки отмечено у 20 пациентов (64,5% ± 8,4%), у 7 — регрессия от степени В к А, у 4 состояние не улучшилось. Отличия в частоте заживления эзофагита между группами достоверны (p<0,05). Клинически значимые побочные эффекты не зарегистрированы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о преимуществах препарата Пульцет в отношении скорости наступления и полноты клинического эффекта и сходны с данными, полученными ранее. Кроме того, относительно невысокая стоимость этого препарата делает его доступным для пациентов в Украине.

Выводы

Пантопразол (Пульцет) — эффективный антисекреторный препарат, который обладает достаточным для лечения ГЭРБ кислотоингибирующим эффектом в стандартной дозе.

Пульцет обеспечивает быстрое купирование изжоги у больных с ГЭРБ.

«Ночные прорывы» кислотности при лечении Пульцетом наблюдаются реже, чем при терапии омепразолом.

Клиническая эффективность 30-суточного курса терапии эрозивной ГЭРБ Пульцетом превышает таковую при лечении омепразолом.

Литература

1. Никонов Е.Л., Алексеев С.А., Колтунов С.С., Петренко В.Ф. Сравнительная характеристика антисекреторного эффекта ингибиторов протонной помпы по данным суточного мониторирования интрагастрального рН у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — Т. 8, № 5. — С. 302.
2. Симон В.А. Цитохром P450 и взаимодействие лекарственных веществ // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 6. — С. 25-30.
3. Andersson T. Omeprazole drug interaction studies // Clin. Pharmacokinet. — 1991. — 21. — P. 195-212.
4. Axon A. The role of acid inhibition in the treatment of *H. pylori* infection // Scand. J. Gastroenterol. — 1994. — 29, suppl. 201. — P. 16-23.
5. Bell N., Burget D., Howden C. et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease // Digestion. — 1992. — 51, suppl. 1. — P. 59-67.
6. Chiba K., Kobayashi K., Manabe K. et al. Oxidative metabolism of omeprazole in human liver microsomes // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1998. — 266. — P. 52-59.
7. Chiverton S., Howden C., Burget D. et al. Omeprazole (20 mg) daily given in the morning or evening: a comparison of effects on gastric acidity, and plasma gastrin omeprazole concentration // Aliment. Pharmac. Therap. — 1992. — 6. — P. 679-684.
8. Dent J., Brun J., Fendrick A. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management — Genval Workshop Report. — 1999. — 44, suppl. 2. — P. 1-16.
9. Fitton A., Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders // Drugs. — 1996. — 51, 3. — P. 460-482.
10. Hartman M., Bliessath H., Zech K. et al. Lack of induction of CYP1A2 activity in man by pantoprazole // Gut. — 1995. — 37, suppl. 2. — P. 363.
11. Heading R.C. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review // Scand. J. Gastroenterol. — 1999. — 231, suppl. — P. 3-8.
12. Katashima M., Yamamoto K., Tokuma Y. et al. Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans // Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokinet. — 1998. — 23. — P. 19-26.
13. Koop H., Kuli S., Flug M. et al. Comparison of 24-h intragastric pH and 24-h gastrin profiles during therapy with the proton pump inhibitors pantoprazole and omeprazole // Gut. — 1994. — 35, suppl. 4. — P. 79.
14. Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A., Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma // N. Engl. J. Med. — 1999. — 340. — P. 825-831.
15. Locke G.R., Talley N.J., Fett S.L. et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota // Gastroenterology. — 1997. — 112. — P. 1448-1456.
16. McDonagh M.S., Carson S. Drug Class Review on Proton Pump Inhibitors Final Report July. — 2006. — P. 1-96.
17. McTavish D., Buckley M., Heel R. Omeprazole. An update review of its pharmacology and therapeutic use acid-related disorders // Drugs. — 2004. — 42. — P. 138-170.
18. Sachs G., Shin J. Differential reversal of inhibition of gastric H,K-ATPase following pantoprazole or omeprazole administration // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — 96. — P. S71. Abstr. 223.
19. Wang C., Wang T., Lai K. et al. Double-blind comparison of omeprazole 20 mg and ranitidine 300 mg in duodenal ulcer // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1992. — 7. — P. 572-576.

«Сучасна гастроентерологія», № 1 (39), 2008 г.

В.М. Чернова, к.м.н., ГУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України», г. Харків

Дисфункція сфінктера Одди: Механізми розвитку і пути корекції

Продолжение. Начало на стр. 44.

тракта. Представителем данной группы препаратов является пинаверия бромид. Препарат представляет собой спазмолитик миотропного действия. Пинаверия бромид избирательно блокирует потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа в клетках гладкой мускулатуры кишечника и желчевыводящих путей, тем самым препятствуя избыточному поступлению кальция внутрь клетки. Он предотвращает чрезмерное мышечное сокращение сфинктера Одди и мускулатуры кишечника.

Для купирования спазма гладкой мускулатуры сфинктера Одди можно использовать ряд препаратов, имеющих спазмолитический эффект (нитраты). Так, нитроглицерин, нитросорбид используются с целью быстрого купирования боли. Механизм действия нитратов сводится к образованию в гладких мышцах свободных радикалов оксида азота, которые активируют гуанилатциклазу, что приводит к их расслаблению. Однако выраженные кардиоваскулярные эффекты, побочные действия и развитие толерантности делают их малоприменимыми для длительной терапии дисфункции сфинктера Одди.

Для коррекции дисфункции сфинктера Одди могут быть использованы антихолинергические средства, которые могут блокировать мускариновые рецепторы на постсинаптических мембранах органов-мишеней. В итоге происходит блокада кальциевых каналов, прекращается проникновение ионов кальция в цитоплазму гладкомышечных клеток. Вследствие этих эффектов наступает купирование мышечного спазма. С этой целью используются как неселективные (препараты красавки), так и селективные М-холиноблокаторы (пирензепин и др.). Однако при применении препаратов данной группы часто наблюдаются побочные эффекты в виде сухости во рту, задержки мочеиспускания, нарушения зрения, возрастание внутриглазного давления, тахикардия, появление сонливости. Эти побочные эффекты несколько ограничивают применение препаратов этой группы для коррекции дисфункции сфинктера Одди.

В последнее время появились сообщения о применении ботулотоксина — потенциального ингибитора освобождения ацетилхолина. Введение ботулотоксина в сфинктер вызывает снижение давления в нем, улучшение оттока желчи и купирование болевого симптома.

При наличии синдрома избыточного бактериального роста назначают антибактериальные препараты — ко-тримоксазол, интетрикс, фуразолидон, нифуроксазид, ципрофлоксацин, кларитромицин, которые применяют в общепринятых дозах. При необходимости проводится несколько курсов антибактериальной терапии со сменой препаратов в очередном курсе. После курса антибактериальной терапии назначают пробиотики, содержащие бифидо- и лактобактерии, пребиотики, которые нормализуют кишечную микрофлору, стимулируют регенерацию поврежденных деконъюгированными желчными кислотами эпителиоцитов кишечной стенки.

Для связывания избытка желчных и других органических кислот, особенно при наличии холагенной диареи, показано применение алюминийсодержащих антацидов. По показаниям возможно применение ферментных препаратов поджелудочной железы.

Высокая оперативная активность при желчнокаменной болезни связана с большими экономическими затратами системы

здравоохранения. В связи с этим наиболее эффективным путем профилактики холелитиаза и, как следствие, дисфункции сфинктера Одди является выявление и лечение пациентов с желчнокаменной болезнью на ранних стадиях.

Мероприятия по профилактике дисфункции сфинктера Одди заключаются в комплексном обследовании больных в процессе подготовки к операции с целью выявления и своевременного адекватного лечения в первую очередь заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны. Технически грамотно и в полном объеме выполненная операция при необходимости с применением интраоперационных диагностических методик направлена на профилактику различных послеоперационных осложнений, в первую очередь дисфункции сфинктера Одди. Одним из основных условий профилактики этой патологии является своевременно выполненное хирургическое вмешательство до развития осложнений заболевания, а также в необходимом объеме проведенная предоперационная подготовка с целью коррекции выявленных нарушений. Для профилактики образования желчного сладжа или конкрементов во внепеченочной билиарной системе целесообразно ограничение (но не абсолютное исключение) приема продуктов, содержащих холестерин (жиры животного происхождения) и жирные кислоты (жиры, прошедшие термическую обработку при температуре выше 100°C — жареные продукты), регулярный 4-6-кратный прием пищи, медленное постепенное снижение массы тела, включение в пищевой рацион пищевых волокон. При этом овощи, фрукты лучше применять после термической обработки (отварные, запеченные).

Таким образом, своевременная и правильная оценка клинической симптоматики, развивающейся у больных после операции холецистэктомии, полноценное инструментальное обследование для уточнения характера и степени нарушений в гепатобилиарной системе дает возможность подобрать адекватную терапию и в результате существенно улучшить качество жизни пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы.

Литература

1. Болезни печени и желчевыводящих путей // Рук-во для врачей. Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: М-Вест, 2005. — С. 476-78.
2. Вихрова Т.В. Билиарный сладж и его клиническое значение. Автореф. канд. мед. наук. Москва, 2003; 28.
3. Григорьев П.Я., Солуянова И.П., Яковенко А.В. Желчнокаменная болезнь и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение и профилактика // Лечащий врач. — 2002. — № 6. — С. 26-32.
4. Делюкина О.В. Моторные дисфункции желчных путей и особенности биохимического состава желчи при билиарном сладже, методы их коррекции. Автореф. канд. мед. наук. Москва, 2007; 25.
5. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь // Леч. Врач. — 2004. — № 4. — С. 27-32.
6. Ильченко А.А., Быстровская Е.В. Опыт применения дуспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию // Журн. эксперимент. и клин. гастроэнтерол., гепатол. — 2002. — № 4. — С. 1-4.
7. Калинин А.В. Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2002. — 3. — С. — 25-34.
8. Мишушкин О.Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта (патофизиология, диагностика и лечебные подходы). — М., 2002. — 16 с.
9. Маев И.В., Самсонов А.П., Салова Л.М. и соавт. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей // Учебное пособие. — М.: ГОУВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 96 с.
10. Харченко Н.В., Черненко В.В., Ралонезская Е.В. Постхолецистэктомический синдром или дисфункция сфинктера Одди? // Здоров'я України. — 2003. — № 8 (69). — С. 32-33.
11. Maurer K.J., Ihrig M.M., Rogers A.V. et al. Identification of cholelithogenic enterohepatic helicobacter species and their role in murine cholesterol gallstone formation // Gastroenterology. 2005 Apr; 128: 4: 1023-33.