

ЗНАЧЕНИЕ БИЛИАРНЫХ ДИСФУНКЦИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Ильченко И. А., Делюкина О. В.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Ильченко Анатолий Афанасьевич

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д.86

E-mail: gastroenter@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

В работе показана роль билиарных дисфункций в формировании билиарного сладжа. Установлено, что среди всех моторных дисфункций наиболее часто встречается снижение сократительной функции желчного пузыря (в 63,3% случаев), которое в 73,2% сочетается с гипертонусом сфинктера Одди. Сочетание урсодеоксихолевой кислоты (УДХК) с мебеверином оказывает лучший эффект по сравнению с монотерапией УДХК, т.к. повышает частоту купирования симптомов билиарной диспепсии, нормализует функциональное состояние билиарного тракта и в 95% случаев приводит к элиминации билиарного сладжа.

Ключевые слова: билиарные дисфункции; билиарный сладж; желчнокаменная болезнь; мебеверин.

SUMMARY

The paper shows the role of biliary dysfunction in the formation of biliary sludge. Found that among all motor dysfunction the most common is reduction of contractile function of the gallbladder (in 63.3% of cases), which is combined with 73.2% Oddi's sphincter hypertonus. The combination of ursodeoxycholic acid (UDCA) with mebeverine has a better effect than monotherapy with UDCA, as increases the frequency of relief of biliary dyspepsia symptoms, normalizes the biliary tract functional status and 95% of cases leads to the elimination of biliary sludge.

Keywords: biliary dysfunction; biliary sludge; cholelithiasis; mebeverin.

Распространенность функциональных нарушений билиарного тракта по разным оценкам как зарубежных, так и отечественных исследователей колеблется от 12% до 58% [3].

С клинической точки зрения функциональные нарушения билиарного тракта представляют особый интерес, так как способствуют формированию и прогрессированию целого ряда заболеваний органического характера. В первую очередь это касается патологии, связанной с присоединением воспалительного процесса в желчных путях и нарушением коллоидных свойств желчи, что в итоге может потребовать применения оперативных методов лечения.

Дисфункции билиарного тракта являются одним из обязательных факторов, участвующих в формировании билиарного литогенеза, особенно на его начальных стадиях. При наличии литогенной желчи нарушение эвакуаторной функции желчного пузыря создает благоприятные условия для быстрого

формирования желчных камней. Последними исследованиями показано, что перенасыщение желчи холестерином может происходить и у здоровых лиц.

В связи с этим ранняя диагностика и адекватная терапия функциональных нарушений желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчных путей являются важной клинической задачей, решение которой дает возможность проводить первичную профилактику холелитиаза.

Для достижения оптимальной эффективности терапии дисфункций билиарного тракта важно определить их этиологию. В зависимости от причины их вызвавшей, все функциональные заболевания билиарного тракта разделяют на *первичные* и *вторичные*.

В билиарном литогенезе клиническое значение имеет лишь дисфункция желчного пузыря по гипокинетическому типу. Причины их возникновения разнообразны и многозначительны.

Причинами первичной дисфункции желчного пузыря по гипокINETическому типу являются: снижение чувствительности гладкой мускулатуры желчного пузыря к нейрогуморальной стимуляции; увеличение сопротивления со стороны пузырного протока в результате нарушения проходимости или моторной дискоординации между желчным пузырем и сфинктером Люткенса, анатомические особенности строения выходного отдела и шейки желчного пузыря (увеличенный карман Хартмана, удлиненная и извитая шейка желчного пузыря, выраженная спиральная заслонка Хейстера), затрудняющие желчеотток из него; врожденная патология гладкомышечных клеток желчного пузыря, нерегулярное питание и малоподвижный образ жизни. Однако первичные дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди, протекающие самостоятельно, встречаются в клинической практике встречаются относительно редко и составляют в среднем 10–15%.

Причинами вторичной дисфункции желчного пузыря по гипокINETическому типу являются: воспалительные заболевания желчного пузыря (острый и хронический холецистит); холецистозы (холецистостеатоз, стеатохолецистит, лимфоплазмозитарный холецистит, диффузный аденомиоматоз, ксантогранулематозный холецистит, нейрофиброматоз и др.); полипоз желчного пузыря; заболевания печени (жировая дистрофия печени, гепатит, цирроз печени), желудка и двенадцатиперстной кишки (хронический гастрит со сниженной секреторной функцией, хронический дуоденит, язвенная болезнь с локализацией в двенадцатиперстной кишке); поджелудочной железы (хронический панкреатит с нарушением эндокринной функции); заболевания, сопровождающиеся нарушением обмена холестерина (холестериновый холецистолитиаз, холестероз желчного пузыря); заболевания кишечника (целиакия, болезнь Крона); оперативные вмешательства (ваготомия, резекция желудка и двенадцатиперстной кишки, обширные резекции тонкой кишки); длительное соблюдение строгой диеты, нерегулярный прием пищи с длительными

интервалами; эндокринные заболевания (гипотиреоз, сахарный диабет), высокий уровень эстрогенов в крови (беременность, прием контрацептивных препаратов, вторая фаза менструального цикла); длительная терапия миотропными спазмолитиками и соматостатином, системные заболевания (системная красная волчанка, склеродермия) и другие причины.

В связи с этим становится понятным широкое распространение холецистолитиаза, т.к. через билиарные дисфункции осуществляется реализация одного из важнейших звеньев холелитиаза. При сохраненной эвакуаторной функции желчного пузыря даже при наличии литогенной желчи и запуске процессов кристаллизации холестерина формирование билиарного сладжа (БС) и желчных камней не превышает 8–12% [2]. Это обусловлено тем, что в течение суток в процессе пищеварения желчный пузырь многократно сокращается, эвакуируя не менее 50% пузырной порции желчи, а вместе с ней и БС.

Согласно собственной классификации желчнокаменной болезни, опубликованной в журнале «Терапевтический архив» и рекомендованной III съездом Научного общества гастроэнтерологов России для применения в клинике [4; 3], БС относится к предкаменной стадии заболевания. В клинической практике принято выделять три наиболее часто встречающихся варианта (БС). При этом по данным УЗИ наиболее распространенным является вариант в виде взвеси гиперэхогенных частиц, который по нашим данным встречается более чем в 70% случаев (рис.1).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить частоту билиарных дисфункций при билиарном сладже в виде взвеси гиперэхогенных частиц и оценить эффективность консервативной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 больных (42 женщины и 18 мужчин, средний возраст $36 \pm 12,1$ года и $44 \pm 11,4$ года соответственно), находившихся на обследовании в отделении патологии желчных путей Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии.

В исследуемую группу включали больных при обнаружении у них БС в желчном пузыре на протяжении более 3 месяцев и их согласия на проведение исследований. Из исследования исключались лица, страдающие сопутствующими заболеваниями ЖКТ (язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит в фазе обострения, хронический гепатит, а также лица, у которых по данным УЗИ выявлены воспалительные изменения

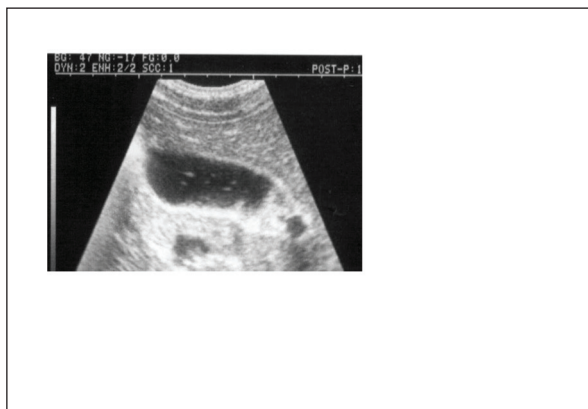


Рис. 1. УЗИ. Микролитиаз — множественные мелкие гиперэхогенные образования в проекции желчного пузыря, выявляемые при изменении положения тела больного, на фоне эхооднородной желчи

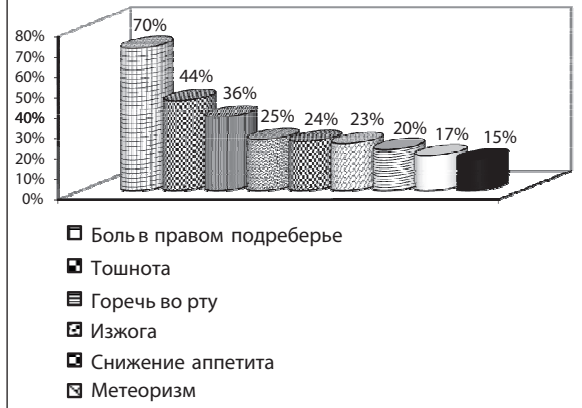


Рис. 2. Клинические симптомы у больных с билиарным сладжем

в стенке желчного пузыря или эхографические признаки холестероза и пациенты после успешной литолитической терапии).

Течение БС сопровождается различными клиническими симптомами, однако наиболее часто, по нашим данным, встречались боль в правом подреберье, тошнота и горечь во рту, которые и были положены в основу анализа клинической симптоматики в том числе и ее динамика на фоне проводимой терапии (рис. 2). Оценка динамики клинических симптомов проведена у 40 больных БС до и после терапии.

Лабораторное обследование включало общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови (АлАТ, АсАТ, билирубин, щелочная фосфатаза, амилаза, ГГТП, тимоловая проба, общий белок, холестерин), исследование крови на наличие маркеров вирусных гепатитов В и С.

Инструментальное исследование включало: УЗИ органов брюшной полости с определением сократительной функции желчного пузыря (СФЖП), ЭГДС с прицельным осмотром фатерова сосочка и этапное хроматическое дуоденальное зондирование (ЭХДЗ).

СФЖП оценивали как коэффициент опорожнения (КО) в процентах от исходного объема желчного пузыря ($КО = V_1 - V_2$), до и через 40 минут после приема стандартного желчегонного завтрака.

СФЖП считали сниженной при КО менее 50%, нормальной — 50–70% и повышенной — 70% и более. Исследование проведено у 40 больных до и после терапии.

ЭХДЗ проводили натощак, двухканальным зондом по стандартной методике. В качестве раздражителя использовали подогретый 33%-ный раствор сернокислой магнезии. За 14 часов до исследования больной принимал 0,15 г метиленовой сини в желатиновой капсуле. Исследование проведено у 40 больных до и после терапии.

Определение суммарных желчных кислот (ЖК) и холестерина (ХС) в желчи проводили методом В.П. Мирошниченко (Лабораторное дело, 1978). В последующем на основании полученных результатов вычисляли холато-холестериновый (Х/Х) коэффициент.

Проведена оценка клинической эффективности (влияние на динамику клинических симптомов, моторику билиарного тракта и элиминацию БС) на группе больных, получавших урсодооксихоловую кислоту (УДХК) в стандартной дозе 10 мг/кг массы тела однократно на ночь ($n = 20$) и УДХК в сочетании с мебеверином по 200 мг 2 раза в сутки ($n = 20$). Курс лечения 2 месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Характер моторных дисфункций билиарного тракта при БС

Обследовано 60 больных с БС. Состояние СФЖП оценивали по данным динамической ультрасонографии, а моторной функции сфинктерного аппарата желчных путей — по данным ЭХДЗ, позволяющего выявлять не только нарушение желчеотделения и типы дискинетических расстройств, но и оценивать функциональное состояние сфинктерного аппарата на протяжении всего билиарного тракта.

В результате проведенных исследований нормальная СФЖП по данным УЗИ выявлена у 15 из 60 пациентов (25%), в 7 случаях (11,7%) она была повышена, а у большинства больных — 38 (63,3%) — снижена.

Сравнительный анализ показателей СФЖП и результатов, характеризующих функциональное состояние сфинктерного аппарата желчных путей, полученных при ЭХДЗ, представлен в табл. 1.

Исследования показали, что наиболее часто гипертонус сфинктера Одди встречался в группе пациентов со сниженной СФЖП ($p = 0,0014$ и $p = 0,0012$ в сравнении с гипо- и нормотонусом сфинктера Одди). Однако у части больных он отмечался и при наличии нормальной СФЖП. Этот факт можно объяснить тем, что у таких больных, несмотря на гипертонус сфинктера Одди, компенсаторно еще сохраняется нормальная эвакуаторная функция желчного пузыря.

При анализе согласованности работы сфинктеров Люткенса и Одди в зависимости от функционального состояния желчного пузыря в целом установлено преобладание частоты диссинергии над согласованностью — соответственно 66,6%, 68,4% и 57,2% против 33,4%, 31,6% и 42,8%. Однако, как показала статистическая обработка результатов исследования, частота диссинергии и согласованности работы сфинктеров Люткенса и Одди в группах с нормальной и повышенной СФЖП достоверно не различались ($p = 0,71$ и $p = 0,5$ соответственно). Только в группе с пониженной СФЖП достоверно чаще отмечали диссинергизм в работе сфинктеров Люткенса и Одди (у 26 из 38 пациентов, 68,4%), чем их согласованность ($p = 0,0013$). Учитывая тот факт, что в целом среди всех билиарных дисфункций преобладает гипертонус сфинктера Одди, а снижение СФЖП выявлено в 63,3% случаев (у 38 из 60), можно предполагать, что диссинергизм в работе этих

ХАРАКТЕР МОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И СФИНКТЕРНОГО АППАРАТА БИЛИАРНОГО ТРАКТА ПРИ БС (n=60)			
Функциональное состояние моторики билиарного тракта	Характеристика сократительной функции желчного пузыря		
	нормальная (n = 15)	сниженная (n = 38)	повышенная (n = 7)
Характеристика тонуса сфинктера Одди			
гипотонус	2 (13,3%)	4 (10,5%)	2 (28,6%)
гипертонус	9 (60%)	28 (73,7%)	4 (57,2%)
нормотонус	4 (26,6%)	6 (15,8%)	1 (14,3%)
Согласованность работы сфинктеров Люткенса и Одди			
диссинергизм	10 (66,6%)	26 (68,4%)	4 (57,2%)
согласованность	5 (33,4%)	12 (31,6%)	3 (42,8%)
Согласованность работы сфинктеров Мирицци и Одди			
диссинергизм	12 (80%)	30 (78,9%)	4 (57,2%)
согласованность	3 (20%)	8 (21,1%)	3 (42,9%)

сфинктеров является одной из причин развития гипокинезии желчного пузыря.

При анализе согласованности работы сфинктеров Мирицци и Одди установлено, что среди обследованных пациентов также чаще выявляли диссинергию в работе этих сфинктеров, частота которой в различных группах колебалась от 57,2% до 80%. Статистическая обработка полученных данных показала, что диссинергизм работы сфинктеров Мирицци и Одди в группах с нормальной и сниженной СФЖП встречается достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в группе с повышенной СФЖП, где эти показатели достоверно не различались ($p = 0,5$).

Главенствующее значение в работе сфинктерного аппарата желчных путей принадлежит сфинктеру Одди как наиболее мощному и способному в связи

с этим нарушать работу других сфинктеров, в том числе и опорожнение желчного пузыря. В связи с этим с клинической точки зрения, наибольший интерес представляло изучение состояния СФЖП в зависимости от тонуса сфинктера Одди (табл. 2).

Как видно из таблицы, нормальная СФЖП и нормотонус сфинктера Одди у пациентов с БС выявлены только в 6,7% случаев (у 4 из 60 больных), у остальных (93,3%) отмечалась дисфункция сфинктера Одди. Из дисфункций сфинктера Одди для клиники, как отмечалось ранее, первостепенное значение имеет его гипертонус.

Исследования показали, что гипертонус сфинктера Одди может сочетаться с любым состоянием СФЖП, в том числе и с нормальной. Однако из всех

Таблица 2

СОСТОЯНИЕ СФЖП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТОНУСА СФИНКТЕРА ОДДИ		
Функциональное состояние желчного пузыря и сфинктера Одди	Число больных (n = 60)	
	Абс.	%
Нормальная СФЖП + гипотонус сфинктера Одди	2	3,3
Нормальная СФЖП + гипертонус сфинктера Одди	8	13,3
Нормальная СФЖП + нормотонус сфинктера Одди	4	6,7
Сниженная СФЖП + гипотонус сфинктера Одди	4	6,7
Сниженная СФЖП + гипертонус сфинктера Одди	30	50,0*
Сниженная СФЖП + нормотонус сфинктера Одди	6	10,0
Повышенная СФЖП + гипотонус сфинктера Одди	2	3,3
Повышенная СФЖП + гипертонус сфинктера Одди	3	5,0
Повышенная СФЖП + нормотонус сфинктера Одди	1	1,7

Примечание: * Достоверное различие от других сочетаний, $p < 0,05$.

нарушений СФЖП только гипертонус сфинктера Одди статистически достоверно чаще сочетался с гипотонией желчного пузыря — у 30 из 41 больного (73,2%).

Таким образом, проведенные исследования показали, что различные нарушения моторной функции желчных путей, включающие гипо- и гипертонус сфинктера Одди, диссинергизм в работе сфинктеров Люткенса и Одди, Мирицци и Одди, выявлены у 93,3% больных с БС.

Важно отметить, что из 41 больного с гипертонусом сфинктера Одди у 30 (73,2%) было выявлено снижение СФЖП.

Эти данные позволяют утверждать, что гипертонус сфинктера Одди является фактором, способствующим снижению СФЖП. Полученные данные, на наш взгляд, имеют важное клиническое значение, так как обосновывают необходимость коррекции выявленных моторных нарушений билиарного тракта и включения в состав терапии при БС препаратов, способствующих устранению билиарных дисфункций.

Экспериментальные исследования показывают, что высокое содержание ХС в пузырной желчи также может приводить к снижению СФЖП. В связи с этим проанализировано состояние СФЖП в зависимости от концентрации ХС в пузырной желчи. С этой целью в зависимости от уровня ХС в пузырной желчи все пациенты были распределены на 3 группы. Первую группу составили пациенты с высоким уровнем ХС в пузырной желчи (средний уровень ХС

=1410±139 мг%), вторую – со средним уровнем ХС (средний уровень ХС=784±98 мг%), третью – с низким содержанием ХС (средний уровень ХС=246±35 мг%). Полученные результаты показаны в табл. 3.

Как видно из таблицы, у пациентов первой и второй групп наиболее часто отмечалась сниженная СФЖП – соответственно в 80% и 62%. Эти данные не являются новыми, т.к. известно, что высокое содержание холестерина в желчи повышает жесткость сарколеммной мембраны миоцитов стенки желчного пузыря и тем самым может приводить к снижению его сократительной активности [8; 9].

Последними экспериментальными исследованиями удалось доказать, что УДХК снижает содержание холестерина в цитоплазматической мембране миоцитов желчного пузыря и тем самым улучшает его сократительную функцию [7].

Эти данные дали обоснование для применения УДХК в качестве монотерапии в наших наблюдениях при БС.

2. Эффективность терапии при билиарном сладже.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ УДХК

На фоне монотерапии УДХК отмечалась положительная динамика в купировании болей и диспепсических расстройств (рис.3).

Статистическая обработка результатов лечения позволила выявить достоверное снижение частоты встречаемости таких симптомов, как боль и/или дискомфорт в правом подреберье и ощущение горечи во рту и тошноты после лечения ($p < 0,05$). Однако

Таблица 3

СОСТОЯНИЕ СФЖП У БОЛЬНЫХ С БС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ХОЛЕСТЕРИНА В ПУЗЫРНОЙ ПОРЦИИ ЖЕЛЧИ (n=60)			
СФЖП	Содержание холестерина		
	1 группа (n=20) с высоким уровнем ХС	2 группа (n = 13) со средним уровнем ХС	3 группа (n = 27) с низким уровнем ХС
Нормальная	2 (10%)	4 (31%)	10 (37%)
Сниженная	16 (80%)*	8 (62%)*	9 (33%)
Повышенная	2 (10%)	1 (7%)	8 (30%)

*- достоверные различия по частоте встречаемости от других функциональных состояний желчного пузыря, $p < 0,05$.



Рис. 3. Динамика клинических симптомов на фоне лечения УДХК

у части больных сохранялись различные жалобы. Для подтверждения или отрицания возможной роли моторных нарушений в происхождении этих симптомов проведено сравнительное изучение СФЖП по данным УЗИ и функционального состояния сфинктерного аппарата по данным ЭХДЗ у пациентов до и после курса лечения УДХК (табл. 4).

Как видно из таблицы, на фоне монотерапии УДХК увеличивалось число больных с нормальной СФЖП, в то время как число пациентов со сниженной — уменьшалось. При повышенной СФЖП монотерапия УДХК не оказывала влияния на СФЖП. В целом урсотерапия оказала

положительный эффект на моторику желчного пузыря у 43% больных (у 6 из 14 с нарушенной СФЖП). Анализируя холецистокинетический эффект терапии, было отмечено, что КО желчного пузыря увеличился у 11 из 20 пациентов (55%). Показатели функционального состояния сфинктерного аппарата до и после лечения по данным ЭХДЗ представлены в табл. 5.

Как видно из таблицы, после курса лечения зарегистрировано уменьшение числа больных с гипо- и гипертонусом сфинктера Одди. Увеличение числа больных с нормотонусом сфинктера Одди после лечения было статистически достоверным. Отмечается снижение больных с диссинергизмом в работе сфинктеров Одди и Люткенса, сфинктеров

Таблица 4

ДИНАМИКА СФЖП ПО ДАННЫМ УЗИ НА ФОНЕ МОНОТЕРАПИИ УДХК ПРИ БС (n = 20)		
СФЖП	Число пациентов	
	до лечения	после лечения
Нормальная	6	12.
Сниженная	12	6
Повышенная	2	2

Таблица 5

ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СФИНКТЕРНОГО АППАРАТА БИЛИАРНОГО ТРАКТА ПО ДАННЫМ ЭХДЗ НА ФОНЕ МОНОТЕРАПИИ УДХК ПРИ БС (n = 20)		
Состояние сфинктерного аппарата	Число пациентов (n = 20)	
	до лечения	после лечения
Состояние сфинктера Одди		
гипотонус	4 (20%)	3 (15%)
гипертонус	14 (70%)	8 (40%)
нормотонус	2 (10%)	9 (45%)*
Согласованность в работе сфинктеров Одди и Люткенса		
согласованно	5 (25%)	10 (50%)
диссинергизм	15(75%)	10 (50%)
Согласованность в работе сфинктеров Мирицци и Одди		
согласованно	5 (25%)	10 (50%)
диссинергизм	15 (75%)	10 (50%)

Примечание: * различия статистически достоверны по сравнению со значениями до лечения, $p < 0,05$.

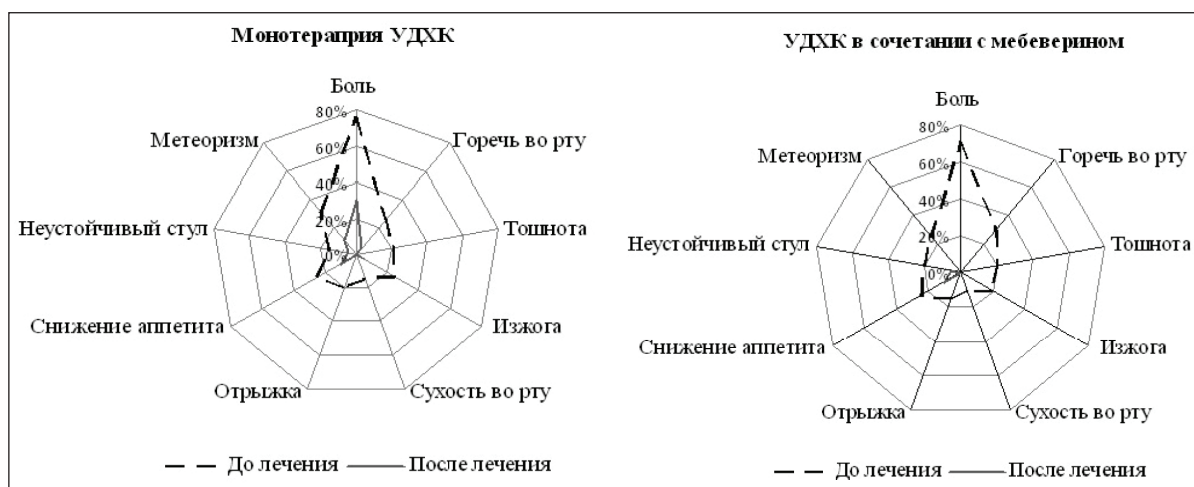


Рис. 4. Динамика клинических симптомов на фоне лечения УДХК и УДХК в сочетании с мебеверином

Одди и Мирицци после лечения УДХК, однако снижение было статистически недостоверно.

В группе больных, получавших монотерапию УДХК, по окончании лечения отмечена тенденция к нормализации работы сфинктерного аппарата билиарного тракта у 9 больных (45%), однако у 55% (11 человек) сохранялись те или иные функциональные нарушения.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УДХК В СОЧЕТАНИИ С МЕБЕВЕРИНОМ

Обоснованием для включения мебеверина в схему лечения послужили ранее проведенные исследования, свидетельствующие о селективном влиянии препарата на с. Одди [1; 5; 6].

Динамика клинических симптомов при БС на фоне лечения УДХК+мебеверин в сравнении с монотерапией УДХК показана на *рис. 4*.

При сочетании УДХК с мебеверин выявлено достоверное снижение частоты встречаемости таких симптомов, как боль и/или дискомфорт в правом подреберье, ощущение горечи во рту и тошноты, после обоих вариантов лечения ($p < 0,05$).

Однако количество больных с болью и (или) дискомфортом в правом подреберье после лечения

УДХК было достоверно больше, чем после лечения УДХК в сочетании с мебеверин ($p = 0,01$). В целом те или иные симптомы билиарной диспепсии после лечения сохранялись у 30% (у 6 из 20) пациентов, получавших монотерапию УДХК, в то время как в группе пациентов, получавших УДХК в сочетании с мебеверин, отмечено полное купирование ранее имевшихся симптомов. Можно предположить, что более высокая частота купирования клинических симптомов при БС в этой группе пациентов обусловлена спазмолитическим действием мебеверина.

Для подтверждения этого предположения проведено сравнительное изучение СФЖП по данным УЗИ и функционального состояния сфинктерного аппарата по данным ЭХДЗ в обеих группах до и после курса терапии (*табл. 6*).

Из представленных данных видно, что монотерапия УДХК была эффективна только в отношении сниженной СФЖП, в то время как при повышенной СФЖП она не оказала влияния. У пациентов, получавших УДХК в сочетании с мебеверин, получен эффект как в отношении сниженной СФЖП, так и в отношении повышенной, что и привело к нормализации СФЖП после лечения у всех больных, в то время как на монотерапии УДХК нормализация

Таблица 6

ДИНАМИКА СФЖП НА ФОНЕ ТЕРАПИИ УДХК И УДХК В СОЧЕТАНИИ С МЕБЕВЕРИНОМ				
СФЖП	УДХК (n = 20)		УДХК + мебеверин (n = 20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Нормальная	6 чел.	12 чел.	6 чел.	20 чел.
Сниженная	12 чел.	6 чел.	12 чел.	0*
Повышенная	2 чел.	2 чел.	2 чел.	0*

Примечание: * достоверные различия по сравнению со значением показателя до лечения, $p < 0,05$.

Таблица 7

ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СФИНКТЕРНОГО АППАРАТА БИЛИАРНОГО ТРАКТА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ УДХК И УДХК В СОЧЕТАНИИ С МЕБЕВЕРИНОМ				
Функциональное состояние сфинктерного аппарата	УДХК (n = 20)		УДХК + мебеверин (n = 20)	
Состояние сфинктера Одди				
гипотонус	4 (20%)	3 (15%)	5 (25%)	1 (5%)
гипертонус	14 (70%)	8 (40%)	13 (65%)	0*
нормотонус	2 (10%)	9* (45%)	2 (10%)	19* (95%)
Согласованность в работе сфинктеров Одди и Люткенса				
согласованно	5 (25%)	10 (50%)	5 (25%)	19* (95%)
диссинергизм	15 (75%)	10 (50%)	15 (75%)	1* (5%)
Согласованность в работе сфинктеров Мирицци и Одди				
согласованно	5 (25%)	10 (50%)	2 (10%)	19* (95%)
диссинергизм	15 (75%)	10 (50%)	18 (90%)	1* (5%)

Примечание: * различия статистически достоверны по сравнению со значениями до лечения, $p < 0,05$.

наступила только у 43% больных за счет больных, у которых до лечения она была снижена.

Проведен анализ показателей, характеризующих функциональное состояние сфинктерного аппарата желчных путей в обеих группах до и после лечения.

Как видно из таблицы, после обоих вариантов лечения зарегистрировано снижение числа больных с гипо- и гипертонусом сфинктера Одди. Однако достоверным такое снижение было только после комплексного лечения УДХК в сочетании с мебеверином ($p < 0,05$). Увеличение числа больных с нормотонусом после лечения было статистически достоверным в обеих группах. Отмечается снижение больных с диссинергизмом в работе сфинктеров Одди и Люткенса, сфинктеров Одди и Мирицци после лечения УДХК, однако данное снижение статистически недостоверно, в то время как после лечения УДХК в сочетании с мебеверином частота больных с диссинергизмом снижается достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с частотой до лечения.

Согласно полученным результатам, применение схемы УДХК+мебеверин позволило купировать нарушения моторики билиарного тракта у 19 из 20 пациентов с БС (95%). Лишь у одного больного сохранился гипотонус сфинктера Одди и связанный с этим диссинергизм в работе со сфинктерами Люткенса и Мирицци. В группе больных, получавших монотерапию УДХК, по окончании лечения отмечена тенденция к нормализации в работе сфинктерного аппарата билиарного тракта, однако у 55% (у 11 из 20 человек) сохранялись те или иные функциональные нарушения.

Полученные данные представляют особый интерес, так как убедительно демонстрируют восстановление нарушенного желчеоттока при БС. Несмотря на то что в качестве патогенетического средства была применена урсотерапия, можно предположить, что восстановление с помощью мебеверина нормального пассажа желчи способно уменьшить и концентрацию холестерина в желчном пузыре за счет постоянного «промывания», осуществляющегося во время пищеварения. Изменения биохимических показателей желчи в сравниваемых группах на фоне лечения показано в *табл. 8*.

Таким образом, анализ полученных данных показал, что после курса лечения у пациентов

обеих групп наблюдается тенденция к нормализации биохимических показателей желчи за счет повышения уровня ЖК, снижения уровня ХС, и, как следствие, повышение Х/Х коэффициента. Однако статистически значимых различий в динамике показателей концентрации ЖК при обоих вариантах лечения не получено, возможно, это связано с небольшим числом наблюдений в группах. Вместе с тем тенденция к повышению уровня ЖК после лечения была более выраженной на фоне терапии, включающей УДХК и мебеверин. Логично предположить, что это связано с нормализацией функционального состояния желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчных путей, улучшением желчеоттока и, как следствие, более выраженным снижением литогенных свойств пузырной желчи.

Статистически достоверное увеличение Х/Х коэффициента отмечено в группе больных, получавших УДХК в сочетании с мебеверином, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию УДХК. Следует отметить, что после лечения УДХК в сочетании с мебеверином показатель Х/Х коэффициента практически приближался к нижней границе нормы.

Снижение литогенности желчи и улучшение желчеоттока за счет нормализации работы моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчных путей позволяло предполагать и более высокий эффект от терапии в отношении элиминации БС. Как показали результаты УЗИ у пациентов, получавших УДХК в сочетании с мебеверином, элиминация БС через 2 месяца лечения наступила у 19 из 20 пациентов (95%), в то время как на монотерапии УДХК — в 80%.

ВЫВОДЫ

1. По данным трансабдоминальной ультрасонографии и этапного хроматического дуоденального зондирования у больных с билиарным сладжем в виде взвеси гиперэхогенных частиц

Таблица 8

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ, ХОЛЕСТЕРИНА И Х/Х КОЭФФИЦИЕНТА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ УДХК И УДХК В СОЧЕТАНИИ С МЕБЕВЕРИНОМ				
Показатель ($M \pm m$)	УДХК (n = 20)		УДХК + мебеверин (n = 20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Желчные к-ты (мг%)	1988 ± 857	2347 ± 144	2049 ± 956	2425 ± 112
Холестерин (мг%)	753 ± 76	462 ± 76*	787 ± 98	310 ± 26*
Х/Х	2,8 ± 0,32	5,1 ± 0,32*	2,48 ± 0,22	7,9 ± 0,32*

Примечание: * достоверное различие по сравнению со значениями до лечения, $p < 0,05$.

нарушения моторной функции билиарного тракта выявлены в 93,3%. Среди всех моторных дисфункций наиболее часто встречается снижение сократительной функции желчного пузыря (в 63,3% случаев), которое в 73,2% сочетается с гипертонусом сфинктера Одди.

2. При монотерапии УДХК купирование симптомов билиарной диспепсии достигнуто в 70% случаев, нормализация функционального состояния билиарного тракта в 45%, элиминация билиарного сладжа - в 80%, а при сочетании УДХК с мебеверинном соответственно в 100%, 95% и 95%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутов М.А., Шелухина С.В., Ардатова В.Б. К вопросу фармакотерапии дисфункции билиарного тракта / Тезисы 5-го съезда научного общества гастроэнтерологов России, 3-6 февраля 2005 года, М. С. 330-332.
2. Вихрова Т.В. Билиарный сладж и его клиническое значение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 30 с.
3. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Мед. информ. агентство, 2011. — 880 с.
4. Ильченко А.А. Классификация желчнокаменной болезни // Тер. архив. — 2004. — № 2. — С. 30-36.
5. Ильченко А.А., Быстровская Е.В. Опыт применения Дюспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 4. — С. 21-23.
6. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В. и др. Внепеченочные билиарные дисфункции при ЛДС // РМЖ. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 62-69.
7. Guarino M.P., Cong P., Cicala M. et al. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones // Gut. — 2007. — Vol. 56, № 6. — P. 815-2023.
8. Portincasa P, Di Ciaula A, van Berge-Henegouwen G.P. Smooth muscle function and dysfunction in gallbladder disease // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2004. — Vol. 6, № 2. — P. 151-162.
9. Sylwestrowicz T.A., Shaffer E.A. Gallbladder function during gallstone dissolution. Effect of bile acid therapy in patients with gallstones // Gastroenterology. — 1988. — Vol. 95, № 3. — P. 740-748.