

# Билиарные дисфункции и методы современной терапии

**Т.Д. Звягинцева, И.И. Шаргород**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Использование спазмолитика Аспазмина в комплексной терапии билиарных дисфункций с включением желчегонного гепатопротекторного препарата Артихол нормализует процессы желчеотделения. Это позволяет в короткий срок (до конца 2-й недели) синхронизировать работу билиарного тракта, сфинктерного аппарата, сократительную способность желчного пузыря, устранить симптомы, связанные с нарушением двигательной функции желчного пузыря и желчевыводящих путей, повысить эффективность лечения, снизить риск развития осложнений, уменьшить выраженность клинических проявлений и улучшить качество жизни больных.**

**Ключевые слова:** билиарные дисфункции, спазмолитин Аспазмин, желчегонный гепатопротекторный препарат Артихол.

Среди болезней органов пищеварения патология печени и желчного пузыря (ЖП) стоит на втором месте и составляет одну из важнейших медицинских и социальных проблем.

При многих заболеваниях органов пищеварения в патологический процесс вовлекаются печень и желчевыводящая система, что сопровождается нарушением процессов секреции и выделения желчи.

Распространенность функциональных нарушений билиарного тракта колеблется от 12% до 58% случаев. В Украине за последние 10 лет заболеваемость функциональной патологии билиарной системы возросла на 35,3%.

Функциональные заболевания билиарного тракта – это комплекс клинических симптомов, развившихся в результате моторно-тонических дисфункций ЖП, сфинктерного аппарата, желчных протоков при отсутствии органической патологии.

Синхронизированную последовательность сокращения и расслабления ЖП и сфинктерного аппарата обеспечивают парасимпатический и симпатический отделы вегетативной нервной системы, а также эндокринная система.

Важное место в регуляции функций желчевыводящей системы занимают гастроинтестинальные гормоны (холецистокинин, гастрин, секретин, мотилин, глюкагон).

При этом ведущая роль принадлежит холецистокинину (ХЦК-ПЗ). Наряду с сокращением ЖП ХЦК-ПЗ способствует расслаблению сфинктера Одди (СО). У здорового человека ХЦК-ПЗ приводит к уменьшению объема желчного пузыря на 30–80%.

Образование желчи – непрерывный процесс, однако поступление желчи в кишечник происходит только в процессе пищеварения. Это обеспечивается резервной функцией ЖП и его ритмическими сокращениями с последовательным расслаблением сфинктеров Люткенса и Одди. Расслабление ЖП сопровождается закрытием СО.

В основе дисфункции ЖП и сфинктерного аппарата желчных путей лежит нарушение нейрогуморальной регуляции моторики и тонуса желчных путей, развившихся в результате конституциональной предрасположенности, психоневротических, алиментарных, инфекционных, интоксика-

ционных, аллергических воздействий, эндокринной недостаточности, гиподинамии и других причин. Сокращение гладкой мускулатуры ПТ возникает при стимуляции ацетилхолином мускариновых рецепторов на поверхности мышечной клетки, что сопровождается взаимодействием систем  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$  и  $K^+$ -каналов мембран клетки. Эти процессы определяют сокращение и расслабление гладкомышечных клеток и, следовательно, изменение тонуса мускулатуры.

Моторная активность желчных путей регулируется с участием центральных рефлексов, локальных (гастродуоденальных) рефлексов, вызываемых механическим растяжением и воздействием компонентов пищи, и гуморальных влияний. Под действием этих регуляторных звеньев ЖП сокращается, а СО расслабляется.

Дисфункции билиарного тракта разделяют на первичные и вторичные. *Первичные* дисфункции ЖП и СО составляют от 10% до 30%. Причины их чаще всего связаны с соматовегетативными расстройствами, невротами, депрессиями, стрессовыми факторами, приводящими к нарушению подвижности нервных процессов в коре головного мозга, ослаблению регуляции высших вегетативных центров, расстройству нейрогуморальных регуляторных механизмов, а затем и к нарушению моторики желчевыводящих путей.

Ведущая роль в развитии дисфункции ЖП и желчных путей принадлежит недостаточности интестинальных гормонов, в первую очередь, холецистокинина – снижение уровня стимулированной секреции холецистокинина и чувствительности к холецистокинину нервно-мышечного аппарата билиарной системы.

*Вторичные* функциональные нарушения билиарного тракта диагностируют в 85–90% случаев при патологии ЖВП воспалительного характера и при аномалиях развития. Дискинетические расстройства часто сочетаются с аномалиями развития ЖП, сифонопатиями, при гормональных расстройствах, в том числе при лечении соматостатином, при сахарном диабете, гепатите, циррозе печени и т.д.

Билиарная дисфункция часто является одним из проявлений рефлюксных нарушений верхнего отдела пищеварительного тракта (ПТ). У таких пациентов выявляют дуоденальную гипертензию, являющуюся причиной дуодено-билиарных рефлюксов. Гипомоторная дисфункция ДПК с формированием дуоденостаза сопровождается снижением уровня гастроинтестинальных гормонов, что усугубляет течение заболевания.

К существенным нарушениям функции билиарной системы приводят различные оперативные вмешательства. У большинства больных, перенесших холецистэктомию, наблюдается недостаточность СО с непрерывным истечением желчи, реже – его спазмом. Дистальная резекция желудка приводит к ослаблению гормональной регуляции и гипотонии ЖП.

Нарушение режима питания, погрешности в диете, злоупотребление алкоголем, жирными и жареными блюдами, крепкими напитками (чай, кофе) могут быть факторами развития билиарной дисфункции.

В 2016 году были предложены Римские критерии IV, в соответствии с которыми в рубрику E «Функциональные расстройства ЖП и СО» включены разделы: E1 «Билиарная боль», E1a «Функциональные расстройства ЖП», E1b «Функциональные расстройства билиарного СО», E2 «Функциональные расстройства панкреатического СО».

Согласно Римским критериям IV, функциональные расстройства ЖП и СО могут вызывать болевые синдромы, которые скрываются под разнообразными названиями, включая некалькулезную билиарную боль, билиарную дискинезию, нарушение моторики ЖП и стеноз СО (или ампулы).

Функциональные нарушения билиарной системы являются основными в формировании клинической симптоматики, как при первичных функциональных нарушениях, протекающих в виде самостоятельной патологии, так и вторичных дисфункциях, являющихся следствием заболевания органического характера.

Основной жалобой больных с патологией билиарного тракта является боль в животе.

Чаще встречается функциональная природа билиарной абдоминальной боли, причиной которой является дискоординация центральной, периферической и гуморальной регуляции основных функций ПТ, приводящей к нарушению моторики и развитию висцеральной гиперчувствительности.

Висцеральная боль при патологии билиарной системы возникает в ответ на быстрое увеличение внутрипротокового давления и растяжения стенки желчного пузыря и желчевыводящих путей благодаря раздражению болевых рецепторов, расположенных в мышечной оболочке этих органов. При этом интенсивность боли прямо пропорциональна скорости нарастания внутрипросветного давления в органе и его диаметру. Боль, как правило, носит приступообразный характер (печеночная или желчная колика). Висцеральная боль не имеет четкой локализации и носит разлитой характер. Повышение внутрипротокового давления может сопровождаться рефлекторной тошнотой, рвотой, не приносящей облегчения. Причины развития желчной гипертензии и желчной колики весьма разнообразны, однако в основном обусловлены дисфункцией ЖП и СО.

#### **Диагностические критерии билиарной боли:**

Боль локализуется в эпигастрии и/или в правом верхнем квадранте:

- отмечают на устойчивом уровне длительностью 30 мин и более;
- наблюдают с разными интервалами времени не ежедневно;
- боль сильная, достаточная для нарушения повседневной активности или приводящая в отделение неотложной помощи;
- незначительно связана с перистальтикой кишечника (<20%);
- незначительно (<20%) уменьшается после изменения положения тела или подавления кислоты.

*Подтверждающие критерии.* Боль может ассоциироваться с тошнотой и рвотой, иррадиацией в спину и/или в правую подлопаточную область, пробуждением ото сна.

#### **Диагностические критерии функционального расстройства ЖП**

1. Билиарная боль.
2. Отсутствие желчных камней или другой структурной патологии.

#### *Подтверждающие критерии:*

- низкая фракция изгнания из ЖП при скинтиграфии;
- нормальные показатели печеночных ферментов, конъюгированного билирубина и амилазы/липазы.

#### **Диагностические критерии функциональных расстройств билиарного СО:**

1. Критерии билиарной боли.
2. Повышение уровня печеночных ферментов или расширение желчного протока, но не оба признака одновременно.
3. Отсутствие камней в желчном протоке или другой структурной патологии.

#### *Подтверждающие критерии:*

- нормальный уровень амилазы/липазы;
- изменения при манометрии СО;
- гепатобилиарная скинтиграфия.

В диагностических стандартах исследования с подозрением на дисфункцию ЖП (Римские критерии IV) основными методами инструментальной диагностики названы полное трансабдоминальное УЗИ и эндоскопия верхних отделов ПТ. Основным методом диагностики является микроскопическое исследование желчи.

Диагностика дисфункции ЖП и СО основывается на клинической симптоматике и данных инструментальных методов исследования.

В качестве скрининговых диагностических методов используют: лабораторные тесты (общий анализ крови, определение уровней гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, билирубина, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, амилазы); инструментальные методы диагностики, этапное хромотическое дуоденальное зондирование (трансабдоминальная ультрасонография, эзогастродуоденоскопия с прицельным осмотром ФС, ультразвуковое исследование – УЗИ) с оценкой функционального состояния ЖП и СО (пищевая и фармакологическая пробы), эндоскопическая ультрасонография, динамическая эхография, магнитная резонансная холангиография и ЭРХПГ с манометрией СО.

**В основе лечения** функциональных расстройств билиарного тракта лежит комплексный подход, целью которого является купирование болевого синдрома, восстановление или восполнение продукции желчи при развитии хронической билиарной недостаточности, восстановление моторной функции ЖП, восстановление тонуса сфинктерного аппарата желчных путей, восстановление давления в ДПК.

При дисфункции СО любого типа как после холецистэктомии, так и при сохраненном ЖП, необходимо обязательно и эффективно устранить спазм, что позволит восстановить пассаж желчи, снизить протоковое и пузырьное давление, уменьшить боль.

Заметную роль в системе лечебных мероприятий играет **диетотерапия**. Основным ее принципом является режим питания с частыми приемами небольшого количества пищи (5–6-разовое питание), что способствует нормализации давления в ДПК и регулирует опорожнение ЖП и протоковой системы.

**Для купирования болевого синдрома** при спазме СО и других функциональных расстройствах билиарного тракта препаратом выбора следует считать мебеверина гидрохлорид (Аспазмин) – блокатор натриевых каналов, производное метоксибензамина, который в 20–40 раз превышает эффект папаверина. Аспазмин стимулирует процессы желчеотделения, в короткий срок нормализует моторную функцию билиарного тракта, моторику сфинктеров и сократительную способность ЖП, купирует боль и диспептические явления, связанные с нарушением двигательной функции кишечника и желчевыводящих путей, метеоризм, запоры и диарею.

В отличие от других спазмолитиков мебеверин (Аспазмин) обладает двойным механизмом действия. Являясь блокатором натриевых каналов, аспазмин препятствует поступлению  $Na^+$  внутрь клетки, что опосредованно приводит к за-

крытие кальциевых каналов и ослаблению мышечных сокращений. Помимо этого, препарат блокирует восполнение депо кальция на мембране миоцита после стимуляции  $\alpha_1$ -адренорецепторов, что не дает развиваться рефлекторной гипотонии.

Таким образом, особенностью этого препарата является то, что гладкомышечные сокращения подавляются Аспазмином не полностью: после подавления гипертонии сохраняется нормальная перистальтика. Отсутствие рефлекторной гипотонии является важным достоинством препарата и позволяет применять его у больных со смешанными нарушениями моторики – при гипертонусе СО с одновременной гипотонией ЖП. При этом не происходит дополнительного снижения тонуса стенки ЖП. Двойной механизм действия позволяет говорить о нормализующем действии мебеверина на двигательную функцию ПТ.

Мебеверин обладает пролонгированным действием, что также является его преимуществом по сравнению с другими спазмолитиками. Пролонгированное действие обеспечивается микрогранулированной формой выпуска, благодаря которой препарат равномерно распределяется и высвобождается в кишечнике в течение 16 ч.

Для Аспазмина характерно отсутствие холинэргических эффектов (вазодилатирующего, кардиотропного), быстрое действие при пероральном применении. Было показано, что у пациентов с дисфункцией СО, перенесших холецистэктомию, на фоне монотерапии мебеверином не только проходит болевой синдром, но и уменьшается диаметр холедоха.

Аспазмин назначают по 200 мг 2 раза в день в капсулах за 20 мин до еды в течение 3–4 нед.

Двойной механизм действия Аспазмина, удобный двукратный прием и быстрое купирование приступа обеспечивают высокий комплаенс, а следовательно – эффективное лечение.

Важное место в комплексном лечении дисфункции ЖП занимают желчегонные средства. Все желчегонные препараты делят на две большие группы: холеретики – средства, стимулирующие желчеобразование и холекинетики – средства, стимулирующие желчевыделение.

К холеретикам относятся препараты, увеличивающие секрецию желчи и стимулирующие образование желчных кислот (истинные холеретики), которые подразделяются на:

- препараты, содержащие желчные кислоты (дехолин, аллохол, холензим, хологон);
- препараты растительного происхождения (хофитол, танацихол, холагол, гепабене, легалон);
- препараты, увеличивающие секрецию желчи за счет водного компонента (гидрохолеретики) – минеральные воды.

Ко второй группе препаратов, стимулирующих желчевыделение, относятся:

- средства, вызывающие повышение тонуса сфинктеров желчевыводящих путей и ЖП (сульфат магния, сорбит, ксилит, холагол, олиметин, ровахол, препараты, содержащие масляные растворы – тыквеол, оливковое масло);
- препараты, вызывающие расслабление желчных путей (холеспазмолитики) – мебеверин, платифиллин, одестон.

Препараты указанных групп следует назначать дифференцированно, в зависимости от вида дискинезии.

При выборе желчегонного препарата необходимо учитывать форму дисфункции ЖП и особенности течения гепатобилиарной патологии. При дисфункции желчевыводящих путей по гиперкинетическому типу показаны холеретики. При гипокинетической патологии ЖП назначают холекинетики, а при ее сочетании с холециститом – и холеретики.

В последнее время в Украине широкое распространение получили фитопрепараты с желчегонным действием из артишока (*Synara scolymus*). Биологически активным веществом, входящим в состав артишока, является циннарин с выраженным желчегонным свойством. Кроме циннарина в составе артишока выявили более 30 различных видов органических веществ, в том числе биофлавоноиды, гликозиды, фитостеролы, терпеноиды, кофеиновую и хлорогеновую фенокси кислоты, витамины, инулин и др., которые определяют его широкие терапевтические возможности. Традиционно лекарственное использование артишока относится к функции печени, так как его листья обладают желчегонными, гепатопротекторными и снижающими холестерин свойствами. Многочисленными экспериментальными исследованиями подтверждены различные терапевтические эффекты этого растения: антиоксидантный и цитопротекторный, антиатеросклеротический и антигиперхолестерольный.

Оправданным является выбор препаратов артишока, оказывающих выраженное влияние на моторно-эвакуаторную функцию ЖП.

Современный растительный препарат на основе экстракта артишока Артихол компании «Киевский витаминный завод» хорошо зарекомендовал себя в лечении функциональных нарушений ЖП и желчевыводящих путей. Артихол оказывает выраженное желчегонное действие, обладая как холеретическим, так и холекинетиическим действием, что позволяет использовать его при различных формах дискинезий ЖП и желчевыводящих путей (Гарник Т.П. и соавт., 2012). Артихол усиливает холерез (прибавка в желчеобразовании составляет 30%), усиливает метаболизм холестерина, переводя его в желчные кислоты, повышает дезинтоксикационную функцию печени (Оковитый С.В. и соавт., 2012).

Механизм действия Артихола обусловлен действием комплекса биологически активных веществ, входящих в состав листьев артишока полевого (*synara scolymus*). Гепатопротекторному, желчевыводящему и спазмолитическому действию этот препарат обязан полифенольным веществам – лютеолину, цинарину, кофеиновой, хлорогеновой и феруловой кислотам. Они тормозят образование в клетках печени холестерина, снижают уровень токсических веществ, синтезируемых патогенными грибами, замедляют освобождение глюкозы в крови после приема пищи и уменьшают печеночный гликогенолиз – распад запасов гликогена в печени с образованием глюкозы. Продукты обмена некоторых биологически активных веществ, содержащихся в листьях артишока полевого (феруловой кислоты) оказывают противовоспалительное действие, повышают уровень антидепрессантов, вырабатываемых организмом человека.

Аскорбиновая кислота, каротин, витамины В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> способствуют нормализации обменных процессов. Содержащийся в артишоке полевой инулин способствует стимуляции иммунитета, повышает усвоение организмом минеральных веществ и способствует снижению в крови инсулина.

Препарат Артихол в новой дозе (400 мг) содержится в 1 таблетке в 2 раза больше сухого экстракта артишока, что позволяет повысить комплаенс. Результаты применения препарата у пациентов с функциональными заболеваниями ЖП демонстрируют значительное снижение частоты и интенсивности приступов билиарной боли. Наряду с диетой и режимом питания применение препарата приводит к длительной ремиссии. Артихол принимают 3 раза в сутки перед основным приемом пищи. Курс лечения определяют индивидуально с учетом динамики эффективности и переносимости препарата. Средняя продолжительность лечения составляет 14–21 день.

Богатство биохимического состава Артихола обуславливает многообразные клинические эффекты, устраняет клинические проявления нарушений моторной функции ЖП,

оказывает комплексное действие на организм, улучшает биохимические параметры крови.

При первичной дисфункции ЖП, которая развивается без спазма СО, возможна фармакологическая коррекция прокинетики, направленная на стимуляцию сократительной активности пузыря.

Билиарная дисфункция может сопровождаться психоэмоциональными нарушениями, признаками эндогенной депрессии. Поэтому следует дифференцированно применять средства, нормализующие психосоматический статус: адаптогены, седативные средства, транквилизаторы, антидепрессанты, нейролентики, физиотерапию, лечебную физкультуру. В последние годы антидепрессанты все чаще применяют для коррекции висцеральной гипералгезии при функциональных гастроинтестинальных расстройствах и нарушениях моторно-эвакуаторной функции ЖП.

Таким образом, своевременная и правильная оценка клинической симптоматики, развивающейся у больных с функциональными расстройствами билиарного тракта, и назначение адекватной терапии позволяет улучшить качество жизни пациентов.

На кафедре гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования изучали влияние Аспазмина и Артихола на моторную функцию билиарного тракта у 25 больных с гипофункцией желчного пузыря в сочетании с гипертонусом СО.

Диагноз верифицирован с помощью клинических, лабораторных, эндоскопических данных. Было проведено многомоментное дуоденальное зондирование с биохимическим исследованием желчи. Прицельно были отобраны больные с

большим, вялым, плохосокращающимся желчным пузырем, с наличием замазкоподобной желчи и выраженным желчным осадком.

Всем пациентам было проведено УЗИ органов брюшной полости с использованием желчегонного завтрака, был расчитан показатель двигательной функции ЖП и желчевыводящих путей. Больные получали Артихол по 400 мг утром и вечером в течение 2 нед.

Установлено, что болевой и диспепсический синдромы купировались в среднем к концу 1-й недели.

По данным УЗИ: нормализовалась сократительная способность ЖП, восстановился тонус СО и наблюдалось исчезновение билиарного сладжа у 78% больных.

Изучая моторную функцию гепатобилиарного тракта по данным многомоментного дуоденального зондирования на фоне применения Аспазмина в комплексе с Артихолом, наблюдали улучшение моторно-тонической функции билиарного тракта, что проявлялось повышением процента нормотонии СО ( $p < 0,05$ ), улучшением кинетической способности ЖП. Пузырная желчь (IV этап ЭДЗ) получена в 100% случаев.

## ВЫВОДЫ

Данные проведенного исследования позволяют сделать вывод, что при использовании Аспазмина в комплексной терапии с Артихолом нормализуются процессы желчеотделения, в короткий срок (к концу 2-й недели) синхронизируется работа билиарного тракта, сфинктерного аппарата, сократительная способность ЖП, купируются симптомы, связанные с нарушением двигательной функции желчного пузыря и желчевыводящих путей.

## Біліарні дисфункції і методи сучасної терапії

**Т.Д. Звягинцева, І.І. Шаргород**

Використання спазмолітика Аспазміна у комплексній терапії біліарних дисфункцій з включенням жовчогінного гепатопротекторного препарату Артихол нормалізує процеси жовчовиділення. Це дозволяє у короткий строк (до кінця 2-го тижня) синхронізувати роботу біліарного тракту, сфінктерного апарату, скорочувальну здібність жовчного міхура, усунути симптоми, пов'язані з порушенням рухової функції жовчного міхура та жовчевидних шляхів, підвищити ефективність лікування, знизити ризик розвитку ускладнень, зменшити вираженість клінічних проявів і поліпшити якість життя хворих.

**Ключові слова:** біліарні дисфункції, спазмолітин Аспазмін, жовчогінний гепатопротекторний препарат Артихол.

## Biliary dysfunctions and methods of modern therapy

**T. Zvyagintseva, I. Shargorod**

The uses of Aspazmin antispasmodicin complex therapy of biliary dysfunctions with including of Artihol cholagenic hepatoprotection drug normalizes the choleric processes, synchronizes the operation of the biliary tract, sphincter apparatus and gallbladder contractility in a short period (to the end of the 2nd week), eliminates the symptoms associated with impaired motor function of the gallbladder and bile ducts, that allow to increase the effectiveness of treatment, decrease the risk of complications, reduce the severity of clinical manifestations and improve the quality life of patients.

**Key words:** biliary dysfunctions, Aspazmin antispasmodic, Artihol cholagogue hepatoprotection drug.

## Сведения об авторах

**Звягинцева Татьяна Дмитриевна** – Кафедра гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58

**Шаргород Ирина Ивановна** – Кафедра гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.: (050) 172-16-88

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гастроэнтерология (под редакцією Н.В. Харченко, О.Я. Бабак). – 2016. – Т. 1. – 487 с.
2. Звягинцева Т.Д., Сергієнко О.І., Чернобай А.І., Шаргород І.І. та ін. Захворювання органів травлення /Навчальний посібник. – 2016. – 303 с.
3. Белоусова Е.А. Причины, механизмы и методы терапии абдоминальной

- боли и нарушенной пищеварения при билиарной дисфункции // Consilium medicum Ukraina. – 2011. – Т. 5, № 10. – С. 8–12.
4. Гарник Т.П., Мітченко Ф.А., Шурасва Т.К. Деякі аспекти застосування лікарських рослин та рослинної сировини в медицині // Фітотерапія. – 2002. – С. 70–72.

5. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. – 880 с.
6. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. Хронический бескаменный холецистит: клиника, диагностика и лечение

- //Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2015. – № 2. – С. 13–19.
7. Звягинцева Т.Д., Скрипник І.М., Ткач С.М., Харченко Н.В. Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту /Римські критерії IV – вибрані питання) Посібник для лікарів. – К., 2017. – 55 с.

Статья поступила в редакцию 14.07.17