

Авторы:

В.И.Симаненков – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

Е.А.Лутаенко – доцент кафедры терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

Рецензент:

Заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор **А.Ю.Барановский**

1. Морфофункциональные особенности билиарной системы.

Билиарный тракт представляет собой сложную систему желчевыведения, включающую в себя внутрипеченочные и внепеченочные желчные протоки.

Внутрипеченочные желчные протоки включают в себя межклеточные желчные канальцы, внутридольковые и междольковые желчные протоки. Выведение желчи начинается с межклеточных желчных канальцев. Из межклеточных желчных канальцев формируются внутридольковые желчные протоки, в перипортальной зоне они сливаются в перипортальные желчные протоки. На периферии печеночных долек происходит их слияние в собственно желчные протоки, из которых в последующем формируются междольковые протоки первого порядка, затем второго порядка и образуются крупные внутрипеченочные протоки, выходящие из печени.

Внутрипеченочные протоки из левой, квадратной и хвостатой долей печени образуют левый печеночный проток, внутрипеченочные протоки правой доли, сливаясь между собой образуют правый печеночный проток.

Внепеченочные желчные пути состоят из системы протоков и резервуара для желчи – желчного пузыря. Правый и левый печеночные протоки образуют общий печеночный проток, в который впадает пузырный проток. Место слияния общего печеночного и пузырного протоков считается верхней границей общего желчного протока (экстрамуральная его часть), который входит в двенадцатиперстную кишку (интрамуральная его часть) и заканчивается большим дуоденальным сосочком на слизистой оболочке.

Желчевыделительная система предназначена для выведения в кишечник желчи – важного для пищеварения секрета. Основное физиологическое значение желчи определяется ее участием в процессах переваривания и всасывания липидов в кишечнике, переносе ряда физиологически активных веществ в кишечник для последующего всасывания и использования в общем обмене веществ, а также в выведении из организма некоторых конечных продуктов метаболизма.

В связи с тем, что печень вырабатывает желчь круглосуточно, а поступает она в кишечник по мере необходимости, возникает потребность в резервуаре для ее хранения. Таким резервуаром является желчный пузырь. Несмотря на то, что желчный пузырь с анатомической точки зрения является составной частью билиарного тракта, анатомо-

функциональные особенности и характер формирования патологических изменений в нем позволяют рассматривать желчный пузырь в качестве самостоятельного органа.

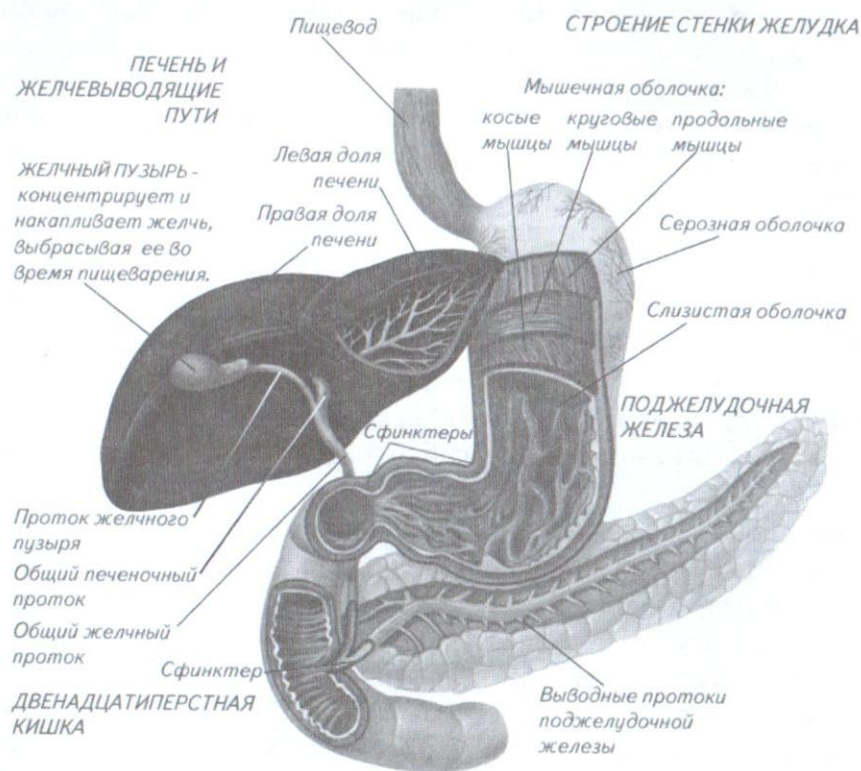


Рис.1 Холангиогепатопанкреатодуоденальная зона

Желчный пузырь – иммунокомпетентный орган - емкость для сброса желчи, объем его составляет около 100 мл. Длина желчного пузыря колеблется от 5 до 10 и более см, а ширина от 2 до 4 см. В желчном пузыре различают три отдела: дно, тело и шейку. Шейка желчного пузыря заканчивается слепым мешком (карман Хартмана). В шейке имеется спиралевидная складка (Хейстера), которая может затруднять эвакуацию билиарного сладжа и мелких желчных камней. Толщина стенки желчного пузыря 2-4 мм. Желчный пузырь концентрирует желчь примерно в 10 раз. Он обеспечивает стерильность желчи (выделяет секреторный IGA и макрофаги), кроме того стерильность обеспечивается

еще и тем, что существует система клапанов и нет ретроградного тока желчи.

Различают три группы сфинктеров. Место слияния пузырного и общего желчного протоков – сфинктер Мирицци. В области перехода шейки желчного пузыря в пузырный проток расположен спиралевидный сфинктер Люткенса. В концевом отделе общего желчного протока находится сфинктер Одди. Сфинктер Одди – фиброзно-мышечное образование, окружающее конечные отделы общего желчного и главного панкреатического протока, а также общий их канал в толще стенки двенадцатиперстной кишки. Сфинктер общего желчного протока регулирует поступление желчи в ампулу протока, сфинктер папиллы регулирует поступление желчи и панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку, предохраняя протоки от рефлюкса из кишки, сфинктер протока поджелудочной железы контролирует выход панкреатического сока.

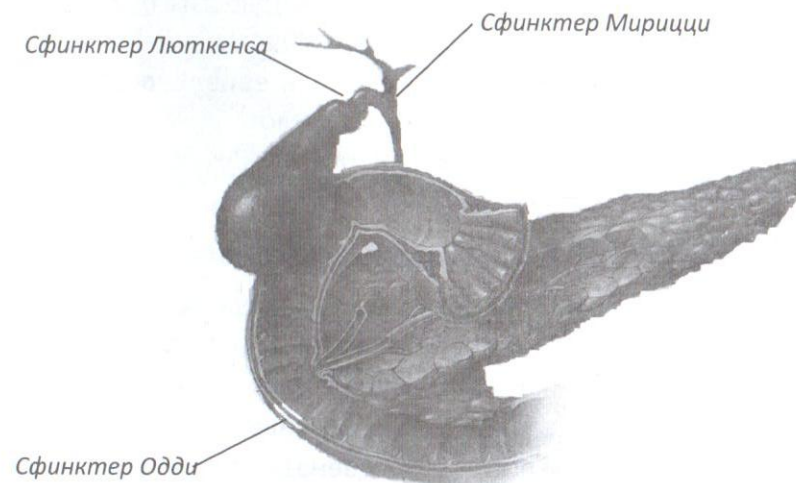


Рис.2 Расположение группы сфинктеров

Состав желчи:

- Желчные кислоты – 67%
- Фосфолипиды – 22%
- Белки – 4,5 %
- Холестерин – 4%
- Билирубин – 0,3%
- В небольших количествах – жирные кислоты, бикарбонаты, натрий, калий, кальций.

Желчь- коллоид, имеет сложную внутреннюю мицеллярную структуру. Мицеллы – сложные полимолекулярные образования, включающие в себя фосфолипиды, в центре – холестерин и окружают полиненасыщенные желчные кислоты, они имеют два центра липотропный и гидрофильный. Атомы липотропного центра связываются с холестерином, гидрофильные с водой. Предпосылки для сгущения желчи: много холестерина, мало полиненасыщенных желчных кислот, мало воды.

Эффекты желчи:

- Участие в процессах пищеварения

Участие в гидролизе нейтрального жира, стимуляция функции поджелудочной железы (за счет желчных кислот).

- Активизация моторной функции кишечника

Прямой эффект желчных кислот на моторику кишки

Опосредованный эффект - повышение тока жидкости в просвет кишки и повышение внутрипросветного объема и давления.

- Предупреждение Синдрома Избыточного Бактериального Роста (СИБР)

Прямой бактерицидный эффект желчных кислот.

- Всасывание жирорастворимых витаминов

2. Энтерогепатическая регуляция пула желчных кислот.

Пул желчных кислот – это совокупность желчных кислот, циркулирующих в организме. В норме у человека в печени в сутки синтезируется из холестерина в микросомах 0,5 г первичных желчных кислот (холевая и хенодезоксихолевая). Далее первичные желчные кислоты конъюгируют с глицином или таурином и попадают в двенадцатиперстную кишку, там происходит начальное всасывание, затем в тощую кишку – пассивное всасывание. В илеоцекальной зоне под влиянием бактерий происходит деконъюгация желчных кислот и превращение во вторичные ж.к. (литохолевую и дезоксихолевую и 7-кетолитохолевую), затем часть вторичных желчных кислот по системе воротной вены попадает в печень, а часть выделяется с калом около 10%. В печени из вторичных желчных кислот синтезируются третичные желчные кислоты (урсодезоксихолевая

кислота). Третичные желчные кислоты не нуждаются в печеночной переработке.

Учитывая тот факт, что процесс желчеобразования непрерывен. За ночной период суток практически весь пул желчных кислот находится в желчном пузыре. В то же время, для нормального пищеварения в течение суток человеку необходимо 20-30 г желчных кислот. Это обеспечивается за счет энтерогепатической циркуляции желчных кислот, во время которой совершается по меньшей мере один энтерогепатический цикл. В зависимости от характера и количества принятой пищи количество энтерогепатических циклов в течение суток может достигать 5-10.

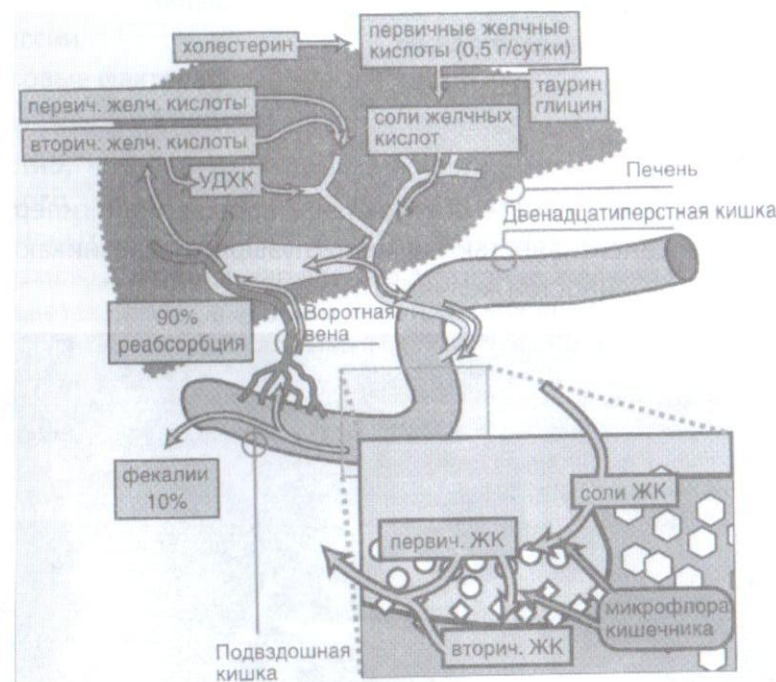


Рис.3 Энтерогепатическая циркуляция пула желчных кислот

3. Классификация.

В международной классификации болезней МКБ -10 отдельно выделены Дискинезии желчного пузыря и пузырного протока - К 82.8 и Спазм сфинктера Одди – К 83.4. Однако, в настоящее время (Римский консенсус III, 2006 г.) для обозначения моторных расстройств билиарного

тракта принят термин «дисфункциональные расстройства билиарного тракта». В зависимости от ведущих клинических проявлений дисфункциональные расстройства билиарного тракта подразделяются:

1) по локализации

E1. Функциональное расстройство желчного пузыря (ЖП);

E2. Функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди (СО)

E3. Функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди (СО)

2) по этиологии

A. Первичные (10-15%)

B. Вторичные (85-90%)

3) по функциональному состоянию

A. Гиперфункция

B. Гипофункция

Первичные дисфункции - обусловлены врожденной гиперреактивностью и гиперсенситивностью желчного пузыря, они возникают на базе врожденных особенностей желчного пузыря.

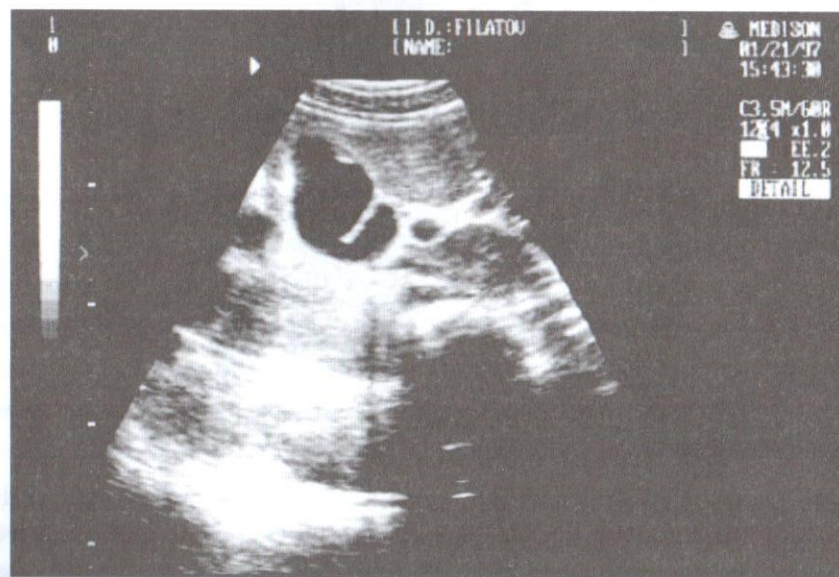


Рис.4 Деформация желчного пузыря

Часто они сцеплены с личностными особенностями: тревожные — гиперкинетические, астенодепрессивные — гипокинетические. Причиной первичных дисфункциональных расстройств также могут быть:

- нейрогуморальные нарушения регуляции моторной функции билиарного тракта;
- изменение висцеро-висцеральных связей;
- наличие дуодено-гастрального рефлюкса;

Ведущим является влияние психогенных факторов:

- «соматовегетативные расстройства»
- депрессии
- стрессовые факторы
- отрицательные эмоции

Известно, что нарушение подвижности нервных процессов в коре головного мозга приводит к ослаблению регуляции высших вегетативных центров, расстройству нейро-гуморальных регуляторных механизмов, а затем к нарушению моторики желчевыводящих путей. Обсуждается роль в возникновении функциональной патологии желчевыводящих путей патологии других систем организма, по типу висцеро-висцеральных рефлексов.

Большое значение в развитии дискинезии желчевыводящих путей имеют гастроинтестинальные пептиды (гормоны и нейротрансмитеры). Известно, что большинство регуляторных пептидов обладают выраженным влиянием на моторную активность органов желудочно-кишечного тракта.

Пути развития дискинетических расстройств желчевыводящих путей на основе нарушений нейрогуморальной регуляции кроются в обнаруживаемых взаимосвязях между хроническим стрессом и реакцией в ответ на него нейрогуморальной системы желудочно-кишечного тракта. Причина избирательности поражения функции желудочно-кишечного тракта в ответ на стресс, возможно, связана с наследственно-конституциональными факторами, определяющими восприимчивость некоторых органов и систем, а также с патологическими установками в пищевом поведении, сформированным еще в детстве. Генетические факторы предопределяют слабость меха-

низмов, регулирующих функции желудка, кишечника, билиарного тракта и могут стать причиной тропности агента повреждающего их функцию к тому или иному органу желудочно-кишечного тракта.

Морфологических проявлений при первичной дисфункции желчевыводящих путей в структуре билиарной системы не обнаруживается.

Вторичные функциональные нарушения желчевыводящих путей могут наблюдаться при заболеваниях:

- язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки
- на фоне хронического холецистита и желчнокаменной болезни
- при гепатите, циррозе печени
- при гормональных расстройствах
- сахарном диабете
- при диэнцефальных расстройствах

4. Алгоритм диагностики.

Диагноз дисфункциональных расстройств желчного пузыря ставят на основании данных анамнеза, результатов физикальных методов исследования, данных лабораторно-инструментального обследования.

При сборе анамнеза особое значение придается оценке характера болевого синдрома:

- характер боли (ноющая, схваткообразная, колющая, режущая)
- иррадиация боли
- причины возникновения
- чувство тяжести в правом подреберье или в эпигастральной области
- длительность болевого синдрома
- чем сопровождается боль (тошнотой, рвотой, иногда с примесью желчи)
- от чего проходит

При обследовании больного необходимо исключить симптомы воспаления желчного пузыря:

- Симптом Мерфи - непроизвольная задержка дыхания на вдохе при давлении на область правого подреберья

- Симптом Кера – боль при вдохе во время пальпации правого подреберья
- Симптом Ортнера – болезненность при поколачивании по краю правой реберной дуги
- Симптом Мюсси-Георгиевского (френикус-симптом) – болезненность при надавливании пальцем между ножками правой грудино-ключично-сосцевидной мышцы.

Лабораторные исследования:

- клинический анализ крови: лейкоцитоз (свидетельствует о присоединении к функциональным расстройствам воспалительного процесса; его выраженность коррелирует со степенью тяжести холецистита и влияет на исход)
- общий анализ мочи
- копрограмма (при холепатиях в копрограмме капельки нейтрального жира плюс умеренное количество жирных кислот, каловые массы имеют блестящий цвет, тенденция к запорам)
- билирубин и его фракции
- холестерин
- АЛТ (аланинаминотрансфераза)
- АСТ (аспартатаминотрансфераза)
- ЩФ (при обострении холецистита умеренное повышение щелочной фосфатазы, билирубина, повышение АЛТ)
- ГГТП (гаммаглутаминтранспептидаза)
- общий белок и белковые фракции
- амилаза сыворотки крови
- определение холестерина индекса (соотношение между содержанием в желчи желчных кислот и холестерина, в норме он – 25)

Инструментальное обследование:

- УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы
- фракционное хроматическое дуоденальное зондирование с микроскопическим и биохимическим исследованием желчи
- пероральная и внутривенная холецистография
- скintiграфия желчного пузыря и желчевыводящих путей

- чрезкожная чрезпеченочная холангиография (Ч Ч Х) – с помощью иглы Хиба под контролем УЗ.И. игла пунктирует желчный проток и затем вводится водорастворимый контраст.
- Э Р Х П Г (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография) с манометрией сфинктера Одди - позволяет выявить холедохолитиаз, стриктуры сфинктера Одди, первичный склерозирующий холангит
- компьютерная томография – для диагностики опухолей желчного пузыря, метастазов

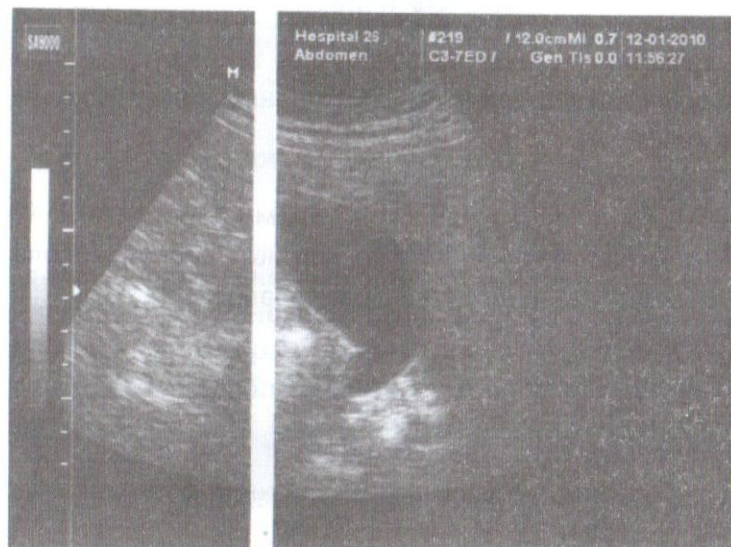


Рис.5 Гипомоторная дискинезия желчного пузыря

5. Клинические проявления дискинезий желчного пузыря.

Дисфункция желчного пузыря характеризуется расстройством его моторной активности, сократимости, в ответ на прием пищи, которая проявляется, в первую очередь, болевым синдромом. Однако, нельзя исключить и патологию наполнения желчного пузыря в межпищеварительный период. Вид болевого синдрома зависит от формы дискинезии.

Клинические проявления дисфункции желчного пузыря по гиперкинетическому типу:

- приступы схваткообразных болей (колющие, режущие, ноющие)

- возникающие чаще всего с сильными эмоциями, стрессами
- сопровождаются вегетативными нарушениями
- кратковременные
- без иррадиации
- отсутствие желтухи и повышения температуры тела
- иногда сопровождаются послаблением стула
- в промежутках между приступами колик пациенты не испытывают боли, лишь иногда ощущают чувство тяжести в эпигастриальной области или правом подреберье

Клинические проявления дисфункции желчного пузыря по гипокинетическому типу:

- постоянные тупые, ноющие боли в правом подреберье
- чувство распирания в правом подреберье
- длительные
- боли часто без иррадиации, реже отмечается иррадиация боли в спину или правую лопатку
- боли связаны с погрешностью в диете (приемами жареной, острой пищи)
- часто возникают ночью (в результате переполнения желчного пузыря желчью, растяжением его стенок)

Наряду с болью в правом подреберье, пациентов беспокоят диспептические явления:

- ухудшение аппетита
- отрыжка (воздухом, пищей, горьким)
- тошнота
- возможна рвота желчью
- запоры
- возможна диарея, особенно после приема обильной жирной пищи

Подтверждением дисфункции желчного пузыря по гипокинетическому типу является проведение УЗИ. Желчный пузырь четко контурируется, увеличен в объеме, гипотоничен, стенка его может быть утолщена, в полости желчного пузыря визуализируется густая желчь или наличие билиарного сладжа.

Дисфункция сфинктера Одди.

Дисфункция сфинктера Одди характеризуется частичным нарушением проходимости протоков на уровне сфинктера и может иметь как органическую (структурную), так и функциональную природу (нарушение двигательной активности, тонуса сфинктера холедоха и/или панкреатического протока). Клинически дисфункция сфинктера Одди проявляется нарушением оттока желчи и панкреатического сока.

В основе гипертонии сфинктера Одди чаще лежат психогенные воздействия (стрессы, эмоциональные перенапряжения), реализуемые через повышение тонуса блуждающего нерва.

Критерии диагностики дисфункции сфинктера Одди:

- эпизоды выраженной устойчивой боли. Локализованной в эпигастрии и правом верхнем квадранте живота
- болевые эпизоды, длящиеся более 20 минут, чередующиеся с безболевым интервалом
- повторяющиеся приступы в течение 3 и более месяцев
- устойчивость болевого синдрома, нарушающего трудовую деятельность
- боль может сочетаться со следующими признаками: начало после приема пищи, появление в ночные часы, присутствие тошноты и/или рвоты
- отсутствие данных о структурных изменениях органов

С учетом различий в клинической картине пациентов с дисфункцией сфинктера Одди классифицируют на три категории:

- При изолированной дисфункции сфинктера холедоха развиваются билиарные боли. Боль локализуется в эпигастрии или правом подреберье с иррадиацией в спину или правую лопатку.
- При преимущественном вовлечении в процесс сфинктера панкреатического протока – панкреатические. Боль локализуется в левом подреберье с иррадиацией в спину, уменьшающаяся при наклоне вперед.
- При патологии общего сфинктера – сочетанные билиарно-панкреатические боли. Боль опоясывающая.

Лабораторно-инструментальные признаки дисфункции сфинктера Одди.

- Изменение уровня печеночных и/или панкреатических ферментов (2-кратное превышение нормального уровня АСТ и/или щелочной фосфатазы по крайней мере при 2-кратных исследованиях)
- Замедление выведения контрастного вещества из холедоха при ЭРХПГ (>45 мин)
- Расширение холедоха (>12мм) или главного панкреатического протока

6. Диетотерапия при патологии билиарной системы.

Основной целью лечения больных с дисфункцией билиарного тракта является восстановление нормального тока желчи и секрета поджелудочной железы по протокам.

Большое значение следует уделять характеру питания больных с дисфункцией желчевыводящих путей, так как налаживание правильного питания (в соответствии с типом моторных расстройств) способствует формированию стабильного пищевого поведения пациента, что является решающим фактором в реабилитации больных с функциональными расстройствами желчевыводящих путей.

Общими принципами диеты являются:

- частое питание с приемами небольшого количества пищи (5-6 разовое питание)
- из рациона исключаются алкогольные напитки, газированные напитки, копченые, жирные и жареные блюда и приправы
- не рекомендуется употребление животных жиров (кроме сливочного масла), яичных желтков, орехов, кремов, сдобы
- при гипермоторной дискинезии для уменьшения тонуса гладкой мускулатуры показано применение продуктов, содержащих магний (гречневая крупа, пшеничные отруби, пшено, белокочанная и другие виды капусты)
- при гипотонии желчного пузыря рекомендуются некрепкие мясные бульоны, сливки, сметана, растительное масло и яйца всмятку; растительное масло назначают по чайной ложке 2-3 раза в день за 30 минут до еды в течение 2-3 недель

- для предотвращения запоров рекомендуют блюда, способствующие опорожнению кишечника (морковь, тыква, кабачки, зелень, арбузы, дыни, чернослив, курага, груши, мед)
- в пищевой рацион следует добавлять пищевые волокна в виде продуктов растительного происхождения или пищевых добавок (отруби)
- обязательно достаточное введение жидкости (не менее 1,5 литров в сутки при отсутствии противопоказаний)
- овощи, фрукты, травы лучше использовать термически обработанными (отварные, запеченные)
- минеральная вода (Боржоми, Смирновская, Ессентуки, Славяновская) - при гипермоторной дискинезии – температура 45-55 градусов, пить малыми дозами равномерно между приемами пищи; при гипомоторной - температура 16 градусов, принимать до еды один стакан

7. Медикаментозная терапия.

Основной целью медикаментозной терапии является:

- восстановление продукции желчи
- восстановление двигательной функции желчного пузыря
- восстановление тонуса сфинктерного аппарата
- нормализация давления в двенадцатиперстной кишке

Классификация желчегонных лекарственных средств:

- холеретики:
 - 1) истинные
 - 2) синтетические
 - 3) растительные
 - 4) гидрохолеретики
- холекинетики
- холеспазмолитики

Истинные холеретики – это препараты, содержащие полиненасыщенные желчные кислоты (урсодезоксихолевую и хенодезоксихолевую кислоту).

Механизм действия – снижают концентрацию холестерина в желчи за счет ингибирования его синтеза в печени и выделения в желчь, увеличивают растворимость холестерина на поверхности уже образовавшихся камней.

Другие истинные холеретики (холесекретерики).

Аллохол, дехолин, хологон, холензим, лиобил.

Главное в их действии – стимуляция продукции желчи, преимущественно за счет увеличения секреции желчи, в результате:

1. происходит секреция желчных кислот непосредственно из крови в желчные капилляры;
2. усиливается секреция в желчные капилляры других компонентов желчи (органических кислот, пигментов, фосфолипидов, холестерина);
3. повышается осмотический градиент в желчных капиллярах (за счет первых двух причин, что обеспечивает фильтрацию воды и электролитов через билиарную мембрану);
4. желчные кислоты уменьшают реабсорбцию основных компонентов желчи в желчевыводящих путях.

Они усиливают холерез, но индекс литогенности не меняют. Усиление тока желчи предотвращает восходящую инфекцию, уменьшает интенсивность воспаления и застоя желчи. Холеретики способствуют лучшему всасыванию жирорастворимых витаминов. Часто холеретики комбинируют со слабительными средствами для борьбы с запорами. Сочетание холеретиков и спазмолитиков может способствовать продвижению мелких камней и выходу их в кишечник.

Синтетические холеретики.

Оксафенамид, циквалон, никодин, одестон.

Механизм действия.

Синтетические холеретики являются органическими кислотами, они после поступления в гепатоциты из крови секретируются в желчь и диссоциируют, образуя органические анионы. Высокая концентрация анионов создает осмотический градиент между желчью и кровью, что и обуславливает осмотическую фильтрацию в желчные капилляры и воды и электролитов. Некоторые синтетические препараты, например, циквалон, выделяются в желчь в форме метаболитов, главным образом глюкоранидов, которые подобно органическим анионам усиливают

синтез желчи. Для препаратов этой группы характерно более мощное холеретическое действие, кроме того, они обладают способностью повышать тонус желчного пузыря и расслаблять гладкую мускулатуру желчных протоков.

Однако, в последнее время, такие препараты, как никотин и оксафенамид ушли из практического здравоохранения, так как никотин это производное пиридин-карбоновой кислоты, которая в организме расщепляется до амида никотиновой кислоты и формальдегида, а формальдегид оказывает гепатотоксическое действие.

Оксафенамид не следует назначать больным с сопутствующей рефлекторной стенокардией, так как он может усилить рефлекторный спазм коронарных сосудов.

Холеретики растительного происхождения.

К этой группе относятся экстракты бессмертника, кукурузных рылец, препараты шиповника, барбариса, препараты – хофитол, холаголум, гепабене, тыквеол.

Механизм действия.

Холеретические свойства растений связывают с наличием эфирных масел, смол, флавонов, фитостеринов и некоторых витаминов. Все эти вещества непосредственно стимулируют обменные процессы печеночных клеток, ускоряют синтез желчных кислот, холестерина, пигментов и других составных частей желчи. Кроме усиления секреции желчи, большинство растительных препаратов вызывают повышение тонуса желчного пузыря с одновременным расслаблением гладкой мускулатуры желчных путей и сфинктеров Одди и Люткенса.

Гидрохолеретики.

К ним относят минеральные воды типа Ессентуки, Славяновская, Смирновская и другие.

Механизм действия.

Они увеличивают количество секретируемой печеночными клетками желчи за счет водного компонента. Минеральные соли, всасываясь в желудочно-кишечный тракт, выделяются в первичную желчь печеночными клетками, создавая повышенное осмотическое давление в желчных капиллярах и способствуя увеличению водной фазы.

Одновременно понижается обратное всасывание воды и электролитов в желчных путях и желчном пузыре, отсюда и снижение вязкости желчи. Эффект минеральных вод зависит от содержания аниона сульфата, связанного с катионом магния и натрия, имеющим желчегонное действие.

Следующая группа – холекинетики.

Она включает: магния сульфат, ксилит, сорбит, маннит.

Механизм действия.

Холекинетическое действие связано с раздражением рецепторного аппарата слизистой оболочки кишечника, это приводит к рефлекторному увеличению выделения эндогенного холецистокинина – гормона, вырабатываемого клетками слизистой оболочки 12 перстной кишки и антрального отдела желудка. Холецистокинин попадает в кровь, захватывается печеночными клетками и далее секретируется в желчные капилляры, оказывая активирующее влияние на гладкую мускулатуру желчного пузыря, таким образом, повышает тонус желчного пузыря и расслабляя сфинктер Одди.

Третья группа – холеспазмолитики.

К этой группе относятся:

1) нитраты: нитроглицерин – для быстрого купирования болей, нитросорбит – для курсового лечения. Механизм действия нитратов сводится к образованию в гладких мышцах свободных радикалов оксида азота (NO), которые активируют гуамилатциклазу и увеличивают содержание циклического гуанизинмонофосфата, что приводит к их расслаблению;

2) М-холинолитики, неселективные (атропин, платифиллин) – блокируют м-холинорецепторы постсинаптических мембран в синапсах, образованных постганглионарными волокнами парасимпатических нервов (вагус) и исполнительным органом (гладкая мускулатура желчевыводящих путей)

3) М-холинолитик бускопан (гиосцина бутилбромид) – подавляет высвобождение ацетилхолина в области мускариновых рецепторов и в спинальных ганглиях

4) селективные блокаторы кальциевых каналов (дицетел – пинавериум бромид)

5) спазмолитики миотропного действия (но-шпа, папаверин), являются блокаторами ФДЭ IV (фосфодиэстеразы)

6) селективный миотропный спазмолитик (мебеверин - дюспаталин) - мебеверин блокирует Na^+ -каналы и препятствует развитию спазма, кроме этого, он также блокирует Ca^{++} -депо, ограничивает выход K^+ из клетки и препятствует развитию гипотонии

7) синтетический энкефалин, взаимодействующий с опиатными рецепторами μ, δ, κ (тримебутин – дебридат)

8) препараты растительного происхождения (олиметин, холагол).

8. Представленные на рынке препараты урсодезоксихолевой кислоты.

Среди лекарственных средств, обладающих холеретическим и холекинетическим действием особое место занимает урсодезоксихолевая кислота (УДХК). История применения УДХК в народной медицине насчитывает более двух тысяч лет. Еще в древнем Китае сухая медвежья желчь использовалась для лечения гепатобилиарной патологии. В последние десятилетия механизмы синтеза и энтерогепатической циркуляции пула желчных кислот были детально изучены. Установлено, что УДХК является третичной желчной кислотой синтезируемой печенью из 7-литохолевой кислоты. Урсодезоксихолевая кислота тормозит всасывание холестерина в кишечнике, оказывает умеренное ингибирующее влияние на активность ГМК-КоА-редуктазу и тем самым тормозит синтез холестерина, образует жидкие кристаллы с холестерином, содержащимся в перенасыщенной желчи. Хотя удельный вес УДХК среди желчных кислот составляет всего 1%, ее роль в поддержании реологии желчи, модуляции моторики билиарной системы можно рассматривать как ключевую.

Выделяют следующие ключевые эффекты УДХК:

- Антихолестатический
- Цитопротективный
- Иммуномодулирующий
- Антиапоптотический
- Антифибротический
- Гипохолестеринемический

- Холеретический
- Холекинетический
- Литолитический

В соответствии с этим, в литературе приводится **11 основных показаний к назначению УДХК:**

1. Первичный билиарный цирроз печени
2. Первичный склерозирующий холангит
3. Алкогольная болезнь печени
4. Хронические вирусные гепатиты
5. Кистозный фиброз печени
6. Атрезия внутрипеченочных желчных путей
7. Холестаз при парэнтеральном питании
8. Профилактика и лечение лекарственно индуцированных холестатических синдромов (эстрогены, цитостатики, др.)
9. Рефлюкс гастриты и «тотальные» рефлюксы (дуодено – гастро – эзофагеальные)
10. Литолитическая терапия при желчно-каменной болезни
11. Дискинезия желчного пузыря и сфинктера Одди

Как видно из этого перечисления, синдром сладжа в качестве отдельного показания обычно не выделяется. В то же время клиническое и медико-социальное значение терапии данного синдрома чрезвычайно велико, поскольку именно эффективная терапия билиарного сладжа создает реальные перспективы для снижения числа холецистэктомий и предотвращения формирования расстройств, условно объединяемых термином «постхолецистэктомический синдром»

Следует признать, что отечественный рынок «желчегонных» и гепатопротекторов нельзя признать сбалансированным. Наряду с лекарственными средствами, применение которых обосновано исследованиями, лежащими в русле «медицины основанной на доказательствах», достаточно широко представлены растительные желчегонные и БАДы. Использование этих средств базируется на традициях или упрощенных регистрационных процедурах.

В этой связи нужно отметить, что наибольшей доказательной базой в нашей стране обладает такой препарат УДХК, как урсофальк. Издан ряд научных работ по применению Урсофалька при холестатических заболе-

ваниях печени (суммированы в Практическом руководстве под ред. Голофеевского В.Ю. и Ситкина С.И., 2008). Существенно меньшее число исследований посвящено другому дженерику УДХК – урсосу.

Появление новых дженериков УДХК на российском фармацевтическом рынке делает необходимой оценку их клинико-фармакологических характеристик. Как известно, в нашей стране (как и в большинстве других стран мира) регистрация нового дженерика не требует изучения его терапевтической эквивалентности с брэндом или с, наиболее известным в данной стране, дженериком. В связи с этим мотивация к проведению прямых сравнительных исследований лекарственных средств, имеющих одно и то же международное непатентованное название (МНН) у производителей новых дженериков отсутствует. В связи с этим вполне оправданными являются пострегистрационные исследования, посвященные изучению отдельных клинико-фармакологических эффектов новых дженериков. Естественно такие работы не позволяют дать клинические рекомендации класса А или В. Тем не менее они могут дать определенные клинические ориентиры практическим врачам.

На российском рынке появился новый дженерик урсодезоксихолевой кислоты, препарат **Урдокса**. Следует подчеркнуть, что субстанция для изготовления **Урдокса** закупается у фиксированного изготовителя из Западной Европы. Технологические процессы по изготовлению конечного лекарственного средства соответствуют критериям GMP (в России органа, осуществляющего сертификацию производств по стандартам GMP, пока нет). Препарат успешно прошел все, предусмотренные законодательством, регистрационные процедуры, что позволяет говорить о его биоэквивалентности с ведущими ЛС, содержащими УДХК.

Таблица 1.

Состав основных препаратов УДХК, представленных на российском рынке

Состав	Урдокса	Урсофальк	Урсосан
Урсодезоксихолиевая кислота	250 мг	250 мг	250 мг
Крахмал кукурузный	73 мг	-	73 мг
Крахмал маисовый	-	73 мг	-
Кремния диоксид безводный	-	5 мг	-
Кремния диоксид коллоидный	5 мг	-	5 мг
Магния стеарат	2 мг	2 мг	2 мг
Желатин	-	-	1мг
Средняя масса в капсуле	330мг	330мг	331мг

При изучении биоэквивалентности препарата у 18 здоровых добровольцев исследовалась относительная биодоступность препарата Урдокса (действующее вещество – урсодезоксихолевая кислота) производства ЗАО «Фармпроект» Россия, после перорального приема 1 капсулы, содержащей 250 мг урсодезоксихолевой кислоты. В качестве препарата сравнения использовали препарат производства «Д-р Фальк Фарм ГмбХ (Германия). Концентрацию урсодезоксихолевой кислоты в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографией с масс-спектрометрическим детектированием. Установлено, что полнота и скорость всасывания урсодезоксихолевой кислоты из препаратов производства ЗАО «Фармпроект» (Россия) и «Д-р Фальк Фарм ГмбХ (Германия) практически одинакова. Сделан вывод: сравниваемые лекарственные формы – биоэквивалентны.

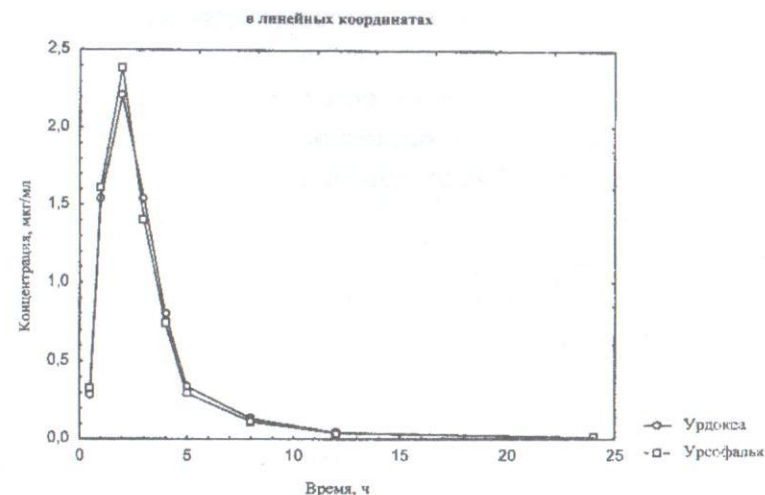


Рис.6 Фармакокинетические кривые Урдокса и Урсофалька

По мнению FDA, это означает, что и терапевтическая эквивалентность такого лекарственного средства гарантирована (FDA, Orange book, 2009). Несмотря на авторитет FDA, данное положение не является бесспорным. Препарат Урдокса зарегистрирован как лекарственное средство в установленном законодательством Российской Федерации порядке 13.03.2009 года, выдано регистрационное удостоверение федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

9. Результаты исследования

Открытое рандомизированное контролируемое мультицентровое исследование проводилось кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-западного медицинского университета им. И.И. Мечникова на базе отделения гастроэнтерологии ГУЗ «Городская больница №26.» и Всероссийским Центром экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность препарата «Урдокса» у пациентов с гипомоторной дискинезией желчного пузыря, с наличием билиарного сладжа в суточной дозе 500 мг

Исходя из цели исследования, были сформулированы следующие

Задачи исследования:

1. Изучить безопасность и переносимость препарата Урдокса у пациентов с гипомоторными дискинезиями желчевыводящих путей, с билиарным сладжем

2. Оценить клиническую эффективность препарата Урдокса у пациентов с гипомоторными дискинезиями желчевыводящих путей

3. Оценить с помощью УЗИ исследования влияние препарата Урдокса на билиарный сладж

Материалы и методы:

В исследование было включено 40 больных (20 в одном центре и 20 в другом) в возрасте от 20 до 60 лет с верифицированным диагнозом дискинезии желчевыводящих путей и наличием билиарного сладжа.

Пациенты получали 500 мг (2 капсулы по 250 мг) препарата урдокса в сутки, всю дозу препарата пациенты принимали на ночь, с рекомендацией запивать достаточным количеством воды, препарат принимался в течение 4 недель.

В исследование не включались пациенты, имевшие следующие критерии исключения:

1. Рентгеноположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни

2. Не функционирующий желчный пузырь

3. Острый холангит

4. Острый холецистит

5. Цирроз печени в стадии декомпенсации

6. Хроническая и острая печеночная недостаточность

7. Хроническая и острая почечная недостаточность

8. Обтурация желчевыводящих путей

9. Эмпиема желчного пузыря

10. Повышенная чувствительность к компонентам препарата

Все пациенты обследовались по единой программе, протокол исследования включал следующие разделы: клинический, лабораторный и инструментальный, экспериментально - психологическое исследование (тестирование).

Результаты исследования:

В результате данного исследования были сделаны следующие выводы:

1. Курсовая терапия Урдоксой приводит к редукции болевого синдрома и исчезновению пальпаторной болезненности в зоне проекции желчного пузыря.

2. Лечение препаратом Урдокса устраняет основные проявления диспептического синдрома. Наиболее выраженный эффект отмечается по отношению к отрыжке и тошноте. Чувство тяжести в эпигастальной области и горечь во рту у отдельных пациентов сохраняются.

3. Тонус желчного пузыря на фоне терапии Урдокса существенно не меняется. Учитывая, что терапия препаратом Урдокса приводит к исчезновению болевого и диспептического синдромов, можно предположить, что данное лекарственное средство оптимизирует моторику желчного пузыря.

4. У абсолютного большинства пациентов суточная доза Урдоксы 500 мг оказалась достаточной для устранения билиарного сладжа. Это позволяет рассматривать препарат Урдокса в данной дозе в качестве терапии для первичной профилактики желчнокаменной болезни.

5. Отмечена хорошая переносимость препарата Урдокса больными с билиарной патологией. Не отмечено развитие диарейного синдрома, напротив, из 7 пациентов с исходной тенденцией к диарее, в ходе терапии у 6 отмечалось нормализация стула по Бристольской шкале.

В представленном методическом пособии данные позволяют говорить о высокой клинической значимости моторных расстройств билиарной системы. К сожалению, относительно эффективности

большинства желчегонных препаратов имеются результаты открытых исследований, характеризующиеся низким уровнем доказательности. В этом плане, наибольшей доказательной базой обладают препараты урсодезоксихолевой кислоты. Можно утверждать, что при функциональных расстройствах билиарной системы, они должны занимать одно из центральных мест. На отечественном рынке представлены несколько генерических препаратов урсодезоксихолевой кислоты, наибольшей доказательной базой обладает урсофальк, поэтому каждый новый дженерик целесообразно сравнивать именно с ним.

Представленные в методическом пособии клинико-фармакологические данные свидетельствуют о биоэквивалентности препарата Урдокса и Урсофалька. Полученные авторами пособия результаты мультицентрового исследования клинической эффективности препарата Урдокса позволяют говорить о сходности эффектов указанных лекарственных средств, это дает возможность врачам осуществлять осознанный выбор желчегонного препарата с учетом его клинических и фармако-экономических характеристик.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей/ Под редакцией В.Т.Ивашкина.- М.:ООО «Издат. Дом «М-Вести», 2002.-416 с.
2. Краткое руководство по гастроэнтерологии/ Под ред. В.Т.Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Раппопорта.- М.:ООО «Издат.дом «М-Вести», 2004.- 458с.
3. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь.-М.:Анахарсис, 2004.- 200с.
4. Лейшнер У. практическое руководство по заболеваниям желчных путей.- М.:ГЭОТАР-МЕД,2001.- 264с.
5. В.В.Косарев, В.С.Лотков, С.А. Бабанов « Клиническая фармакология».- Феникс, 2008.-349 с.
6. Клиническая фармакология под редакцией академика РАМН, профессора В.Г.Кукеса.-М.:ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 1050с.
7. Секреты гастроэнтерологии / Пер. с англ.-М.-Спб.:ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2001.- 1023с.
8. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулутко А.М., Прудков М.И. желчнокаменная болезнь.- М.:Изд.-дом «Видар-М».2000.-139с.
9. Маев И.В., Самсонов А.А., Салова Л.М. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта. Учебное пособие.- М.:ГОУВУНМЦ МЗ и СРРФ, 2006.-71с.
10. Белоусов А.С., Водолагин В.Д., Жаков В.П. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение болезней органов пищеварения.- М.: Медицина, 2002.-424с.