



Лечебная тактика при сочетанных функциональных расстройствах кишечника и желчевыводящей системы

О.И. Иванова, Г.А. Елизаветина, О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская

Адрес для переписки: Олег Николаевич Минушкин, lemas3@yandex.ru

Проведено исследование эффективности комплекса препаратов Ниаспам и Ливодекса® у больных с различными вариантами течения синдрома раздраженного кишечника в сочетании с дисфункцией билиарной системы и формированием билиарного сладжа. Полученные результаты показали высокую клиническую эффективность препаратов в купировании абдоминального болевого синдрома, симптомов билиарной дисфункции и нарушенной работы кишечника.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, билиарный сладж, сократительная функция желчного пузыря, Ниаспам, Ливодекса

Введение

Функциональные заболевания органов пищеварения занимают одно из ведущих мест в структуре патологии органов пищеварения. Среди функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в терапевтической практике часто встречается синдром раздраженного кишечника (СРК) в сочетании с дисфункцией желчевыводящей системы. Для функциональной патологии характерны спонтанность клинических проявлений, дли-

тельность течения без заметного прогрессирования и высокая обращаемость пациентов за медицинской помощью. Следует отметить, что, несмотря на многолетние поиски методов лечения, современная терапия функциональных заболеваний остается недостаточно эффективной. СРК – биопсихосоциальное заболевание, при котором под влиянием социального стресса или перенесенной кишечной инфекции формируется сенсорно-моторная дисфункция, в основе которой

лежит изменение висцеральной чувствительности (с развитием гиперчувствительности), с расстройством двигательной активности кишечника. СРК – это функциональное кишечное расстройство, при котором абдоминальная боль или дискомфорт сочетается с изменением характера и консистенции стула. При этом морфологические изменения, которыми можно было бы объяснить клинические симптомы, не обнаруживаются [1–4].

Если диарея и запор обусловлены нарушениями моторики кишечника, то абдоминальная боль в значительной мере определяется степенью нарушения висцеральной чувствительности (висцеральная гипералгезия) на фоне дисфункции центральной нервной системы.

Римский консенсус III (2006 г.) объясняет висцеральную гиперчувствительность при СРК так: боль может быть следствием повреждения энтеральной нервной системы в условиях изменения состава бактериальной микрофлоры [5].



СРК необходимо отличать от функциональной диареи и функционального запора, при которых боли в животе обычно отсутствуют, а также от функционального метеоризма, при котором характер стула не меняется.

Как разграничить СРК и проходящие кишечные симптомы? Согласно Римским критериям III продолжительность СРК при первом обращении пациента к врачу должна быть не менее шести месяцев, а продолжительность симптомов – более трех дней в месяц в течение последних трех месяцев. Это указывает на текущую активность болезни. На основании Бристольской шкалы форм кала выделяют следующие подтипы СРК:

- СРК с преобладанием запоров (твердый или «овечий» стул $\geq 25\%$ и неоформленный либо жидкий стул $< 25\%$ дефекаций);
- СРК с преобладанием диареи (неоформленный или жидкий стул $\geq 25\%$ и твердый или «овечий» стул $< 25\%$ дефекаций);
- смешанный вариант СРК (как запор, так и понос, но пациенты не попадают в первые две подгруппы: твердый или «овечий» стул $\geq 25\%$ и неоформленный или жидкий стул $\geq 25\%$ дефекаций);
- СРК неопределенный (четко не соответствует критериям первых трех форм).

Симптомы СРК нередко сочетаются с другими функциональными расстройствами пищеварительного тракта – функциональной диспепсией, функциональными расстройствами билиарного тракта и др. Для СРК характерны гиперкинетические моторные расстройства циркулярного слоя гладких мышц кишечной стенки, отвечающих за тонус кишки, с развитием гладкомышечного спазма. Именно поэтому основными средствами лечения любого клинического варианта СРК признаны спазмолитические препараты [1, 5–8].

Для устранения спазма и восстановления нормального транзита содержимого кишечника традиционно применяют релаксанты гладкой мускулатуры ЖКТ двух основных групп – холинолитики и миотропные спазмолитики. К последним относятся препараты с различным механизмом действия: неселективные спазмолитики – папаверин и дротаверин (Но-шпа®) – ингибиторы фосфодиэстеразы и селективные – мебеверин (блокатор натриевых каналов) и пинаверия бромид (препарат Дицетел® – блокатор кальциевых каналов гладких мышц ЖКТ) [1, 9, 10].

В настоящее время на российском рынке представлены три препарата, содержащие мебеверина гидрохлорид, – Дюспаталин® (Abbott Products, Франция), Ниаспам (Sun Pharmaceutical Industries LTD, Индия), Спарекс® (Канонфарма продакшн ЗАО, Россия).

Во всех препаратах доза мебеверина гидрохлорида в одной капсуле идентична – 200 мг. Однако технология производства препаратов разных фирм различна. Ниаспам гранулируется из горячего расплава с добавлением гидрофобного материала – воска. Гранулы инкапсулируются, и образуются капсулы с модифицированным высвобождением, что позволяет программировать скорость и место высвобождения лекарственного вещества. В 80,8% случаев СРК сочетается с функциональными расстройствами билиарного тракта, что требует изменения лекарственной терапии.

Как известно, степень нарушения сократительной функции желчного пузыря влияет на формирование в нем билиарного сладжа (БС) (от лат. *biliaris* – желчный и англ. *sludge* – грязь, тина, ил, взвесь). Этот термин впервые был использован в англоязычной литературе в 1970-х гг. Адекватного эквивалента в русском языке не нашлось, и термин был внедрен в отечественную литературу в оригинальной транскрипции.

Под БС понимают любую неоднородность желчи, выявляемую при эхографическом исследовании [11–15]. Клинические проявления при БС обусловлены наличием функциональных расстройств сфинктера Одди и желчного пузыря. Наибольшее значение имеет дисфункция сфинктера Одди, сопровождаемая его спазмом, что затрудняет своевременное поступление желчи в кишечник [16]. Восстановление нормального тока желчи – необходимое условие для полноценного пищеварения.

Согласно классификации желчнокаменной болезни, разработанной в Российском институте гастроэнтерологии в 2002 г., формирование БС расценивается как начальная, предкаменная стадия желчнокаменной болезни. Действительно, с течением времени у 8–20% пациентов с БС образуются конкременты [17–19]. В зависимости от характера макроскопической картины при ультразвуковом исследовании (УЗИ) выделяют три варианта БС:

- 1) микролитиаз;
- 2) сгустки замазкообразной желчи;
- 3) сочетание замазкообразной желчи и микролитов.

Основные принципы патогенетической терапии при БС сводятся к уменьшению синтеза холестерина гепатоцитами или его всасывания в кишечнике, повышению синтеза первичных желчных кислот, увеличению экскреции холестерина с желчью, восстановлению сократительной функции желчного пузыря и кишечного транзита [17, 19–21].

Сегодня пациентам с БС, как правило, назначают препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Это единственные лекарственные средства с доказанным воздействием на основные звенья билиарного литогенеза. УДХК тормозит всасывание холестерина в кишечнике и его синтез, образует жидкие кристаллы с холестерином, способствует восстановлению моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря [22–26].

гастроэнтерология



Таблица 1. Динамика основных клинических симптомов до и после лечения

Симптомы	До лечения (n = 30), абс. (%)	После лечения (n = 28), абс. (%)
Боли/дискомфорт в животе перед стулом	25 (83,3)	2 (7,1)
Метеоризм	17 (56,7)	1 (3,6)
Ощущение неполного опорожнения кишечника	15 (50,0)	1 (3,6)
Боли/ощущение тяжести в правом подреберье	24 (80,0)	8 (28,6)
Нарушения стула:		
▪ запоры	15 (50,0)	4 (14,3)
▪ диарея	5 (16,7)	1 (3,6)
▪ оформленный стул	–	20 (71,4)
▪ неустойчивый стул	10 (33,3)	3 (10,7)

Таблица 2. Эффективность терапии при различных вариантах билиарного сладжа

Динамика эхографической картины	Билиарный сладж, абс.					
	1-й вариант (ВГЧ)		2-й вариант (ЭЖС)		3-й вариант (ЗЖМ)	
	1-й месяц	2-й месяц	1-й месяц	2-й месяц	1-й месяц	2-й месяц
Элиминация БС полная	9	11	6	8	–	1
Положительная динамика	1	7	2	1	–	–
Без динамики	9	1	1	–	–	–

Наличие клинической симптоматики со стороны кишечника и билиарного тракта у больных СРК в сочетании с билиарной дисфункцией, нарушение оттока желчи, вероятность формирования билиарного сладжа и конкрементов в желчном пузыре являются обоснованием для проведения комплексной адекватной терапии и динамического наблюдения.

Материал и методы исследования

В открытом несравнительном исследовании участвовали 30 больных (12 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 18 до 74 лет (средний возраст $48,6 \pm 3,8$ года), страдавших СРК в сочетании с дисфункцией желчного пузыря и формированием билиарного сладжа. Для лечения был выбран комплекс препаратов Ниаспам в дозе 400 мг/сут и Ливодекса® в дозе 15 мг/кг (Sun Pharma, Индия). В составе одной капсулы препарата Ниаспам содержится 200 мг мебеверина, в составе капсулы препарата Ливодекса® – 300 мг УДХК.

Критериями исключения служили:

- индивидуальная непереносимость компонентов препарата;
- тяжелые сопутствующие заболевания и обострение сопутствующей патологии;
- беременность;
- период лактации.

СРК был представлен тремя клиническими вариантами: СРК с запорами (15 пациентов), СРК с диареей (пять больных), смешанный вариант СРК (десять пациентов).

У 17 пациентов выявлялся 1-й вариант БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц (ВГЧ), не дающих акустической тени при УЗИ, у 12 больных – 2-й вариант БС в виде эхонеоднородной желчи с наличием сгустков (ЭЖС) и у одного больного – 3-й вариант в форме замазкообразной желчи с микролитами (ЗЖМ).

У одного больного БС развивался в связи с холестериозом желчного пузыря, у двух пациентов БС сочетался с мелкими (2–3 мм) конкрементами в желчном пузы-

ре. 24 (80%) больных беспокоили ноющие боли и/или ощущение тяжести в правом подреберье. 13 из них имели 2-й и 3-й варианты БС. У трех пациентов боли в правом подреберье сочетались с ощущением горечи во рту. 25 (83,3%) участников исследования жаловались на боли в животе и/или ощущение дискомфорта перед стулом. 17 (56,7%) больных отмечали вздутие живота, 15 (50%) – ощущение неполного опорожнения кишечника.

Согласно данным УЗИ, гипотонически-гипокинетическая дисфункция желчного пузыря отмечалась у десяти (33,3%) пациентов, гипертонус сфинктера Одди – у девяти (30,0%), сохранная сократительная функция желчного пузыря – у девяти (30,0%), гиперкинетическая дисфункция желчного пузыря – у четырех (13,3%), гипокинетическая дисфункция желчного пузыря – у семи (23,3%) больных.

Результаты исследования и их обсуждение

Через два месяца лечения ощущение боли и/или дискомфорта в правом подреберье значительно меньшей интенсивности сохранились у восьми (28,6%) больных, дискомфорт/боли в животе перед стулом полностью купированы у 23 (82,1%) пациентов, сохранились, но значительно меньшей интенсивности у двух (7,1%). Вздутие живота наблюдалось у одного больного, ощущение неполного опорожнения – также у одного пациента. Стул твердой консистенции через день после лечения отмечался у четырех (14,3%) больных, кашицеобразный два раза в день – у трех (10,7%) пациентов (табл. 1). 28 больных оценивали переносимость препарата как хорошую. Два пациента, отметившие в течение первого месяца лечения тошноту, жидкий стул, боли в правом подреберье, отказались от продолжения лечения.

Через месяц терапии элиминация БС констатирована у 15 (50,0%) больных (у девяти – с 1-м вариантом, у шести – с 2-м вариантом). Через два месяца лечения полная элиминация БС зарегистрирована еще



у пяти пациентов (всего 20 (71,4%) больных) (у 11 – с 1-м вариантом, у восьми – с 2-м вариантом и у одного – с 3-м вариантом) (табл. 2).

У семи (25,0%) пациентов с сохранявшимся БС отмечалась четкая положительная динамика. Количество взвеси снизилось более чем на 50%. У одного (3,6%) больного через два месяца сформировались мелкие конкременты в желчном пузыре.

Восстановление сократительной функции желчного пузыря зафиксировано у 19 (67,9%) пациентов, гипокINETическая дисфункция с гипотонией желчного пузыря – у шести (21,4%). У четырех (14,3%) больных сохранился гипертонус сфинктера Одди. Исчезновение БС на фоне применения препаратов Ниаспам и Ливодекса® скорее всего обусловлено увеличением холереза и восстановлением сократительной способности желчного пузыря.

Моторику кишечника оценивали с помощью периферической электромиографии (прибор гастроскан ГЭМ «Исток-Система», г. Фрязино), помещая электроды на переднюю брюшную стенку в проекции толстой кишки. При анализе электрической активности на частотах толстой кишки учитывали мощность сокращения (в %) и коэффициент ритмичности. Электрическая активность на частотах толстой кишки до начала лечения была ниже нормы (мощность сокращений исходно – в среднем $40,8 \pm 2,56$ при условной норме $64,04 \pm 32,01$). Коэффициент ритмичности исходно составил $26,6 \pm 3,2$ при норме $22,8 \pm 9,8$. Через месяц лечения Ниаспамом в полной дозе (400 мг/сут) достоверных изменений электрической активности толстой кишки, по данным электромиографии, не было получено (мощность сокращений составила $46,5 \pm 3,1$, коэффициент ритмичности – $22,4 \pm 2,58$; $p < 0,1$). Однако имели место четкая тенденция к повышению электрической активности толстой кишки и нормализация ритмичности сокращений.

Методом газожидкостной хроматографии исследовано количественное и качественное содержа-

ние короткоцепочечных жирных кислот в кале исходно и после лечения.

Как показали результаты исследования, на фоне комбинированного лечения миотропным спазмолитиком в сочетании с препаратом УДХК отмечались положительные сдвиги в экосистеме толстой кишки с тенденцией восстановления (в ряде случаев – восстановление) качественного (родового) состава микроорганизмов, соотношения аэробных/анаэробных популяций микрофлоры и их протеолитической активности. Это было достигнуто за счет восстановления среды обитания индигенной микрофлоры вследствие нормализации моторно-эвакуаторной функции кишечника и восстановления биохимического состава желчи.

Заключение

Результаты проведенного исследования эффективности комплекса препаратов Ниаспам и Ливодекса® у больных с разными вариантами течения СРК в сочетании с дисфункцией билиарной системы и формированием БС показали высокую клиническую эффективность препаратов в купировании абдоминального болевого синдрома, симптомов билиарной дисфункции и нарушенной работы кишечника. Эффект, полученный при разных вариантах СРК (запор, диарея, метеоризм), позволяет квалифицировать действие Ниаспама как регулирующее. Терапия препаратами Ниаспам и Ливодекса® позволила снизить не только дисмоторные расстройства кишечника, но и функциональные расстройства билиарной системы. Уже в течение первого месяца лечения комплексом препаратов Ниаспам в дозе 400 мг в сутки и Ливодекса® в дозе 15 мг/кг удалось достичь эффективной элиминации БС у 15 (53,6%) пациентов и значительной положительной динамики БС у семи (25,0%) больных.

Через два месяца лечения полная элиминация БС была достигнута у 20 (71,4%) пациентов из 28 продолживших лечение. Продолжительность курса лечения зависела от варианта БС. При 1-м варианте

БС в большинстве случаев достаточно месячного курса лечения. При 2-м и 3-м вариантах БС продолжительность курса должна быть два месяца и более.

В целом эффективность лечения составила 71,4% при СРК и 70% – при функциональных расстройствах билиарной системы.

Комбинация препаратов Ниаспам и Ливодекса® позволяет оптимизировать моторику желчного пузыря и улучшить моторику кишечника. В свою очередь нормализация моторики кишечника приводит к устранению дисбиотических расстройств.

Отличный и хороший эффект лечения комбинацией препаратов Ниаспам и Ливодекса® получен в 78,5% случаев (отличный – в 46,4%, хороший – в 32,1%, удовлетворительный – в 10,8%, отсутствие эффекта – в 10,7% случаев). У одного пациента сформировался конкремент в желчном пузыре, у двух зафиксировано увеличение объема желчного пузыря до 100 и 114 мл соответственно с незначительной пристеночной взвесью в пузыре.

Выводы

1. Комбинация препаратов Ниаспам и Ливодекса® весьма эффективна в лечении сочетанных функциональных расстройств кишечника и билиарной системы.
2. Эффект достигается за счет восстановления моторики кишечника, купирования билиарного осадка и восстановления градиента давления.
3. Отмечен положительный сдвиг в экосистеме толстой кишки с тенденцией восстановления кишечной флоры.
4. Двухмесячное лечение комплексом препаратов Ниаспам и Ливодекса® способствовало эффективной элиминации БС у 20 (71,4%) пациентов и значительной положительной динамике БС у семи (25,0%) больных, что привело к регрессу клинических и сонографических проявлений билиарной дисфункции и симптомов кишечной диспепсии. ●

гастроэнтерология



Литература

1. Минушкин О.Н. Функциональные расстройства кишечника и желчевыводящих путей. Лечебные подходы, выбор спазмолитика // Лечащий врач. 2012. № 2. С. 64–67.
2. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. Современный взгляд на проблему СРК // Избранные вопросы клинической медицины, МЦ УД Президента РФ. 2003. Т. 1. С. 125–129.
3. Казюлин А.Н. Современные механизмы формирования патогенеза синдрома раздраженного кишечника // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014. № 2. С. 24–25.
4. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. № 5. P. 1377–1390.
5. Топорков А.С. Эффективность селективных миотропных спазмолитиков для купирования абдоминальной боли // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19. № 28. С. 1752–1760.
6. Бельмер С.П., Коваленко А.А., Гасилика Н.В. и др. Синдром раздраженного кишечника: новые горизонты медикаментозной терапии // Лечащий врач. 2012. № 2. С. 68–72.
7. Самсонов А.А. Особенности пациентов с синдромом раздраженного кишечника, основанные на поливалентности фона заболевания // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014. № 2. С. 26–28.
8. Махов В.М., Ромасенко Л.В., Турко Т.В., Мамонтова В.В. Междисциплинарный подход к синдрому раздраженного кишечника // Русский медицинский журнал. 2013. Т. 21. № 13. С. 702–704.
9. Златкина А.Р., Белоусова Е.А., Никитина Н.В. и др. Влияние Дицетела на интенсивность абдоминальной боли при синдроме раздраженного кишечника // Русский медицинский журнал. 2005. № 1. С. 36–39.
10. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Мишуrowsкая Т.С., Черногорова М.В. Пинаверия бромид (Дицетел) при синдроме раздраженного кишечника // Фарматека. 2010. № 15. С. 105–108.
11. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004.
12. Ильченко А.А., Вихрова Т.В., Сильвестрова С.Ю. Биохимическое исследование желчи у больных с билиарным сладжем в качестве прогностического критерия развития холецистолитиаза // Российский гастроэнтерологический журнал. 2000. № 4. С. 46–53.
13. Ильченко А.А., Вихрова Т.В., Орлова Ю.Н., Сильвестрова С.Ю. Билиарный сладж: от патогенеза к лечению. Методические рекомендации. М.: ЦНИИГЭ, 2006.
14. Топчий Н.В., Топорков А.С. Холелитиаз и билиарный сладж: современный взгляд на проблему. Учебное пособие. М.: ММУ им. И.М. Сеченова, 2011.
15. Jünger C., Kullak-Ublick G.A., Jünger D. Gallstone disease: Microlithiasis and sludge // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2006. Vol. 20. № 6. P. 1053–1062.
16. Минушкин О.Н., Максимов В.А. Билиарно-печеночная дисфункция. Методическое пособие. М., 2008.
17. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. М.: Анахарсис, 2006.
18. Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клиническое значение билиарного сладжа // Consilium Medicum. 2005. № 2. С. 28–32.
19. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Богданов Р.Н. Билиарный сладж: нерешенные вопросы // Лечащий врач. 2007. № 6. С. 24–28.
20. Гухтаева Н.С., Мансуров Х.Х., Мансурова Ф.Х. О молекулярном механизме формирования билиарного сладжа // Проблемы ГАЭЛ. 2006. № 1–2. С. 40–47.
21. Григорьева И.Н. Билиарный сладж // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009. Т. 19. № 3. С. 32–37.
22. Минушкин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота (Урсосан) в практике терапевта и гастроэнтеролога. Методическое пособие. М.: Медицина, 2009.
23. Beuers U., Fischer S., Spengler U., Paumgartner G. Formation of iso-ursodeoxycholic acid during administration of ursodeoxycholic acid in man // J. Hepatol. 1991. Vol. 13. № 1. P. 97–103.
24. Hempfling W., Dilger K., Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid – adverse effects and drug interactions // Aliment Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 18. № 10. P. 963–972.
25. Neuman D.M. Hepatoprotective properties of ursodeoxycholic acid // Gastroenterology. 1993. Vol. 104. № 6. P. 1865–1870.
26. Hofmann A.F. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 1994. Vol. 204. P. 1–15.

Treatment Tactics during Combined Functional Gut and Biliary System Disorders

O.I. Ivanova, G.A. Yelizavetina, O.N. Minushkin, M.D. Ardatskaya

Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation

Contact person: Oleg Nikolayevich Minushkin, lemas3@yandex.ru

Efficacy of Niaspam and Livodexa® was investigated in patients suffering from irritable bowel syndrome with different course of disease combined with dysfunction of biliary system and development of biliary sludge. The data obtained revealed high clinical efficacy of examined drugs in relieving abdominal pain syndrome, symptoms of biliary dysfunction and disturbed gut functioning.

Key words: irritable bowel syndrome, biliary sludge, contractile function of the gallbladder, Niaspam, Livodexa