

КЛІНІКО-БІОХІМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ «ХОФІТОЛ» ПРИ ДИСФУНКЦІЇ СФІНКТЕРА ОДДІ У ХВОРИХ З ПІСЛЯХОЛЕЦИСТЕКТОМІЧНИМ СИНДРОМОМ

Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, І.Я. Лопух

Київська медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба, холецистектомія, корекції порушень травлення, «Хофітол».

Клінічна і соціальна значущість вивчення методів корекції порушень органів травлення та обміну речовин при жовчнокам'яній хворобі після холецистектомії визначається тим фактом, що питома вага хворих на цю недугу в структурі загальної захворюваності зростає в більшості країн світу. У США, країнах Європи відсоток хворих на жовчнокам'яну хворобу, переважно холестериновий холелітіаз, серед дорослого населення досягнув неймовірної частоти і продовжує невпинно збільшуватися. Зростання кількості недужих на жовчнокам'яну хворобу відповідно призвело до збільшення холецистектомій у всіх вікових категоріях хворих, і в тому числі — у людей молодшого та середнього віку. Холецистектомія за частотою втручань на органах черевної порожнини займає перше місце і в більшості країн Америки та Європи, а за частотою обігнала таку поширену операцію, як апендектомія.

Попри той факт, що кількість хворих з післяхолецистектомічним синдромом (ПХЕС) продовжує зростати з кожним роком, питання лікування цієї групи хворих розроблено недостатньо.

Матеріали та методи дослідження

Результати роботи ґрунтуються на даних обстеження 122 хворих із ПХЕС. Серед хворих із ПХЕС переважали жінки середнього та старшого віку. Із 122 хворих чоловіків було 14, жінок 108.

Обстежували хворих за програмою, в якій використовували загальноприйняті стандартні методики досліджень, а саме: опитування, фізичне обстеження, клінічне лабораторне, біохімічне, інструментальне. В сироватці крові визначали: активність трансаміназ, лужної фосфатази, тимолову пробу, вміст загального та прямого білірубину, гамаглутамілтранспептидази, сечовини, креатиніну, загального білка та його фракції, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів. Вивчали дані загального аналізу крові, сечі та калу.

Стан позапечінокових жовчних протоків оцінювали за результатами динамічної сонографії. Тонус сфінктера Одді оцінювали за тривалістю його закриття під час дуоденального зондування. При цьому також вивчали швидкість виділення холедохової жовчі, проводили мікроскопічне та бактеріологічне дослідження, вивчали її біохімічний склад, тобто вміст жовчних кислот та холестерину, вираховували холато-холестериновий (Х/Х) коефіцієнт.

Залежно від методу лікування виділено дві групи хворих: основну — 80 пацієнтів ПХЕС, які отримували дієту з вилученням смаженого, помірним зниженням вмісту жирів та легкозасвоюваних вуглеводів і «Хофітол» по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 3 тиж, а також ферменти за показанням; контрольну — 42 хворих із ПХЕС, які отримували ідентичну дієту, спазмолітичні та ферментні препарати за показаннями.

Результати та їхнє обговорення

Загальний стан хворих із ПХЕС у більшості випадків під час госпіталізації оцінювали як задовільний. У клініці домінували скарги на больовий та диспептичний синдроми. Больовий синдром був невиражений і виявлявся періодичним боєм у ділянці правого підбер'я, особливо за погіршенням харчування. Диспептичний синдром виявлявся гіркотою у роті, метеоризмом, порушеннями випорожнень. Серед порушень випорожнень переважала нестійкість (у 103 хворих), схильність до діареї було помічено у 14 хворих, закреп — у 5.

Серед загальних порушень у хворих із ПХЕС домінував астеновегетативний синдром, який характеризувався надмірною втомою, зниженням працездатності та підвищенням маси тіла. Клінічні аналізи крові, сечі, показники функціональних проб печінки у хворих були в межах норми.

Під час огляду у 89 хворих зауважено підвищення маси тіла, у 9 вона була знижена. Під час об'єктивного обстеження у 37 хворих із ПХЕС виявлено збільшення печінки на 1—2 см від краю реберної дуги справа.

За допомогою ультразвукового дослідження найчастіше виявляли стеатоз печінки (65 хворих), у 19 хворих були ознаки ущільнення паренхіми органа, у 14 — розширення серединнопечінокових протоків, а у 56 — розширення загальної жовчної протоки. Такі зміни свідчили про те, що для хворих із ПХЕС характерні зміни з боку як печінки, так і жовчовивідних протоків. У 3 хворих діаметр холедохової перевищував 2 см, було виявлено також сланж у протоці. Цим хворим рекомендована ендоскопічна ретроградна холангіографія.

У хворих із ПХЕС позапечінокові жовчні протоки відіграють важливу роль у забезпеченні процесів травлення. Останнім часом особливою значення надають функціональному стану сфінктера Одді, який є основним регулятором надходження жовчі в просвіт дванадцятипалої кишки, а у 85% випадків — анатомічно-

го злиття холедоха з панкреатичним протоком (сфінктер Одді впливає і на функцію підшлункової залози).

Порушення тонузу сфінктера Одді (дисфункція) може виявлятися його тривалим спазмом, зменшенням періоду закриття або розкриття в міжтравний період.

Скорочення та розкриття сфінктера Одді залежать від багатьох чинників, до яких належать тонус м'язового апарату сфінктера, секреторний тиск у печінці, тиск жовчі в холедоха, запальні процеси в дистальному відділі холедоха або слизовій оболонці дванадцятипалої кишки, вплив шлункового вмісту, який надходить у порожнину дванадцятипалої кишки, тонус парасимпатичної та симпатичної нервової системи тощо.

Для діагностики дисфункції сфінктера Одді використовують інвазивні та неінвазивні методи дослідження. Визначення тиску в дистальному відділі холедоха за допомогою манометра є найточнішим методом діагностики стану сфінктера Одді. Проте цей інвазивний метод погано переноситься хворими і дає такі ускладнення, як загострення хронічного панкреатиту або гострий панкреатит. Одним із неінвазивних методів діагностики дисфункції сфінктера Одді є визначення діаметра холедоха під час сонографії натще та після жирового навантаження. Заміри проводять в 3 точках і виводять середні показники. Через 1 год після навантаження жиром діаметр холедоха в нормі може збільшитися не більш як на 2 мм. Зростання діаметра холедоха більше ніж на 2 мм розцінюється як дисфункція сфінктера Одді за гіпертонічним типом.

Залежно від діаметра холедоха, визначеного за допомогою УЗД, можна було виділити дві групи хворих: I — коли діаметр його натще був у межах норми (30 випадків); II — розміри були збільшеними (92 випадків).

Дані про діаметр холедоха у хворих із ПХЕС наведено в табл. 1.

Як видно із даних табл. 1, у хворих із ПХЕС розміри холедоха були різними. У значній кількості хворих він був помірно розширений.

Розширення холедоха натще на понад 7,0 мм та збільшення його діаметра після навантаження жиром на понад 2 мм спостерігалися у 50% хворих із ПХЕС основної та 47,5% хворих із ПХЕС контрольної групи.

Розширення холедоха є сонографічною ознакою синдрому жовчної гіпертензії і додатково може свідчити про дисфункцію сфінктера Одді за гіпертонічним типом, оскільки тільки за умови тривалого закриття сфінктера Одді можливі значне перепоповнення холедоха жовчю та розширення його діаметра.

Аналіз сонографічних даних щодо розмірів холедоха у хворих із ПХЕС після лікування засвідчив, що прийом «Хофітолу» протягом 3 тиж сприяв зменшенню розмірів холедоха, що пояснюється поліпшенням

відпливу жовчі жовчними шляхами. Фенольні сполуки цинарину в поєднанні із фенокислотами та біофлавоноїдами мають гепатопротективну дію, підвищують холесекреторну функцію печінки.

Внаслідок лікування у хворих із ПХЕС основної групи діаметр холедоха більшою мірою нормалізувався порівняно із хворими із ПХЕС контрольної групи. Так, якщо діаметр холедоха у хворих ПХЕС основної групи зменшився з $(8,90 \pm 0,25)$ до $(6,72 \pm 0,22)$ мм, то у хворих із ПХЕС контрольної групи він зменшився з $(8,76 \pm 0,23)$ до $(7,95 \pm 0,20)$ мм. Нормалізація розмірів холедоха у хворих із ПХЕС основної групи після лікування свідчила про відновлення відтікання жовчі із жовчних протоків, що можливо у разі зменшення гіпертонії сфінктера Одді.

Дуоденальне зондування належить до традиційного методу дослідження системи печінки. Виконане за вимогами фракційного методу дослідження, воно має інформативну цінність. Враховуючи те, що у хворих із ПХЕС жовчного міхура немає, рекомендуємо виділяти такі фази під час проведення дуоденального зондування:

1-ша — порція А жовчі, яка є сумішшю травних соків (шлункового, кишкового, панкреатичного та жовчі);

2-га — період закритого сфінктера Одді, який допомагає визначитися з тонусом сфінктера;

3-тя — холедохова фаза, яка складається з виділення холедохової жовчі та вимірювання її об'єму й часу її витікання;

4-та — фаза печінкової жовчі.

У процесі дуоденального зондування у хворих із ПХЕС можна було виділити три групи хворих: 1-ша — хворі з нормальними показниками тривалості закритого сфінктера Одді; 2-га — хворі з підвищеними показниками тривалості закритого сфінктера Одді; 3-тя — хворі зі зниженими показниками тривалості закритого сфінктера Одді. Відомо, що час закритого сфінктера Одді залежить від тонузу сфінктера. Під час введення подразника в порожнину дванадцятипалої кишки слизова оболонка сфінктера Одді реагує спазмом, який згодом змінюється розслабленням та виділенням жовчі. Тривалість часу, протягом якого не виділяється жовч у просвіт дванадцятипалої кишки, залежить від тонузу сфінктера.

Під час визначення тривалості періоду закритого сфінктера Одді у хворих із ПХЕС виявили, що до лікування ці показники у хворих основної та контрольної груп були однаковими. Так, нормотонія сфінктера Одді була у 14% хворих із ПХЕС основної групи та у 15% пацієнтів контрольної. Гіпертонія сфінктера Одді спостерігалася у 55,8% хворих основної та 53,3% хворих контрольної групи; гіпотонія — у 30,2% хворих основної та 31,7% пацієнтів контрольної.

Таблиця 1. Діаметр холедоха у хворих із ПХЕС натще, мм

Здорові (n = 23)	Хворі основної групи (n = 80)		Хворі контрольної групи (n = 42)	
	Абсолютне значення	%	Абсолютне значення	%
4,0 — 6,0	20	25	10	23,8
6,0 — 6,9	24	30	12	28,6
7,0 — 7,9	26	37,5	14	33,3
8,0 — 8,9	8	10	4	9,5
Понад 9,0	2	2,5	2	4,7

Після лікування кількість хворих із ПХЕС з дисфункцією сфінктера Одді значно зменшилася, особливо в основній групі. Так, у 57% хворих із ПХЕС основної групи за повторного дуоденального зондування показники закритого періоду сфінктера Одді були в межах норми, у контрольній же відсоток хворих з їхніми порушеннями після лікування залишався досить високим.

У основній групі значно зменшилася кількість хворих з гіпертонією сфінктера Одді (55,8% до лікування і 19,8% — після нього), в контрольній групі показники були значно нижчі — 53,3% до лікування і 41,7% після нього.

Менш помітними були позитивні зрушення щодо показників періоду закритого сфінктера Одді, які характеризували його тонус у разі гіпотонії. У основній групі хворих на ЖКХПХ відсоток хворих з гіпотонією сфінктера внаслідок лікування знизився з 30,2 до 23,3%; у контрольній групі кількість хворих з гіпотонією зменшилася після лікування з 31,7 до до 28,3%.

Дані про абсолютні показники часу закритого сфінктера Одді наведено в табл. 2.

Отже, тривалість періоду закритого сфінктера Одді у хворих із ПХЕС з його гіпертонією до лікування в 1,7 разу була більша, ніж у здорових та хворих з нормотонією сфінктера, а період закритого сфінктера Одді в групі хворих із ПХЕС з гіпотонією його був у 2,2 разу менший у обох групах хворих.

Визначення тривалості закритого сфінктера Одді під час повторного дуоденального зондування (після лікування) показало, що в основній групі хворих із ПХЕС спостерігається значна нормалізація показників. Так, у хворих із ПХЕС з гіпертонією сфінктера Одді тривалість закритого сфінктера Одді в основній групі зменшилася в 1,3 разу, в контрольній групі це зменшення було статистично невірогідне.

Позитивна динаміка спостерігається і у хворих з гіпотонією сфінктера Одді, й хоча показники періоду закритого сфінктера Одді у цих хворих після лікування в основній групі не досягли норми, тривалість статистично вірогідно збільшилася в 1,6 разу.

Важливе значення для секреції жовчі має швидкість її виділення. Нормальна швидкість плинину жовчі є потужним чинником запобігання запальним, у тому числі інфекційним, ураженням системи печінки. Вивільнення позапечінкових протоків від жовчі за принципом зворотного взаємозв'язку стимулює зовнішньосекреторну функцію печінки і є запорукою запобігання холестатичного синдрому.

Для оцінки функціонального стану позапечінкових жовчних протоків ми вивчили швидкість відпливу холедохової жовчі у хворих із ПХЕС. Показники оцінювали з урахуванням функції сфінктера Одді. Оскільки у хворих з нормотонією сфінктера Одді швидкість виділення холедохової жовчі статистично вірогідно не відрізнялася від показників здорових, дані у цих хворих ми не наводимо.

Під час визначення швидкості витікання холедохової жовчі виявлено, що у хворих із ПХЕС з гіпертонією сфінктера Одді швидкість витікання жовчі знижена й становить ($2,39 \pm 0,07$) мл/хв в основній групі і ($2,23 \pm 0,06$) мл/хв у контрольній.

Після лікування у хворих із ПХЕС основної групи (зі зниженою швидкістю виділення холедохової жовчі) підвищується швидкість витікання жовчі до ($3,67 \pm 0,12$) мл/хв, унаслідок чого швидкість виділення холедохової жовчі після лікування не відрізняється від норми ($4,15 \text{ мл/хв} \pm 0,25 \text{ мл/хв}$).

У хворих із ПХЕС контрольної групи підвищення швидкості витікання холедохової жовчі менш помітне (до $2,75 \text{ мл/хв} \pm 0,17 \text{ мл/хв}$) і не досягає норми.

Таблиця 2. Тривалість періоду закритого сфінктера Одді у хворих із ПХЕС до та після лікування, хв

Група обстежених	Нормотонія	Гіпертонія	Гіпотонія
Здорові (n = 23)	$4,62 \pm 0,18$		
Основна (n = 80): до лікування після лікування	$4,85 \pm 0,22$ ($P_k > 0,05$) $4,12 \pm 0,19$ ($P_n > 0,05$)	$8,43 \pm 0,36$ ($P_k < 0,05$) $6,10 \pm 0,27$ ($P_n < 0,05$)	$2,21 \pm 0,10$ ($P_k < 0,05$) $3,47 \pm 0,15$ ($P_n < 0,05$)
Контрольна (n = 42): до лікування після лікування	$4,72 \pm 0,19$ ($P_k > 0,05$) $4,50 \pm 0,18$ ($P_n > 0,05$)	$8,23 \pm 0,31$ ($P_k < 0,05$) $7,52 \pm 0,20$ ($P_n > 0,05$)	$2,36 \pm 0,11$ ($P_n < 0,05$) $2,60 \pm 0,14$ ($P_n > 0,05$)

Примітка. P_k — достовірність порівняно із показниками здорових; P_n — достовірність порівняно з показниками до та після лікування.

Таблиця 3. Вміст жовчних кислот, холестерину та холато-холестериновий коефіцієнт у печінковій жовчі хворих із ПХЕС

Показник	Здорові (n = 21)	Основна група (n = 80)		Контрольна група (n = 42)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Жовчні кислоти, ммоль/л	$20,56 \pm 1,10$	$14,58 \pm 0,45$ $P < 0,01$	$18,68 \pm 0,32$ $P < 0,01$	$14,34 \pm 0,65$ $P < 0,01$	$16,24 \pm 0,4$ $P < 0,05$
Холестерин, ммоль/л	$1,93 \pm 0,06$	$2,56 \pm 0,05$ $P < 0,05$	$2,15 \pm 0,03$ $P > 0,05$	$2,47 \pm 0,04$ $P < 0,05$	$2,30 \pm 0,05$ $P > 0,05$
Холато-холестериновий коефіцієнт	$9,78 \pm 0,14$	$6,45 \pm 0,04$ $P < 0,01$	$8,59 \pm 0,07$ $P < 0,01$	$6,32 \pm 0,05$ $P < 0,01$	$7,23 \pm 0,12$ $P < 0,05$

Визначення швидкості витікання холедохової жовчі у хворих із ПХЕС з гіпотонією сфінктера Одді свідчить, що цей показник не відрізняється від показників здорових осіб і становить $(3,36 \pm 0,11)$ мл/хв у хворих основної групи та $(3,20 \pm 0,09)$ мл/хв контрольної.

Ми вивчали вміст у жовчі концентрації жовчних кислот та холестерину. Відомо, що порушення утворення жовчі мають визначальне значення для розвитку багатьох хвороб системи печінки. Виділення літогенної жовчі займає центральне місце в патогенезі холелітазу. Нормалізація біохімічного складу жовчі має важливе значення для запобігання холедохолітазу та запальним процесам жовчовивідних проток у пацієнтів із ПХЕС. Дані про вміст жовчних кислот, холестерину та показники холато-холестеринового коефіцієнту у хворих наведено в табл. 3.

Як свідчать дані табл. 3, концентрація жовчних кислот у печінковій жовчі хворих із ПХЕС нижча порівняно з нормою. Очевидно, це зумовлено дисфункцією сфінктера Одді за гіпертонічним типом. Порушення евакуації жовчі, сповільнене її виділення призводять до зниження відпливу печінкової жовчі по серединно-печінкових протоках, що своєю чергою порушує виділення компонентів жовчі через біліарний полюс гепатоциту та зумовлює пригнічення процесів холатотворення.

Лікування із застосуванням «Хофітолу» сприяло підвищенню вмісту жовчних кислот у печінковій жовчі. Як свідчать дані табл. 3, після лікування концентрація жовчних кислот у печінковій жовчі хворих із ПХЕС основної групи вища порівняно із такою хворих

контрольної. Збільшення концентрації жовчних кислот сприяло підвищенню холато-холестеринового коефіцієнта, показники якого у хворих із ПХЕС основної групи були вищими, ніж у контролі.

Таким чином, у хворих із ПХЕС дисфункція позапечінкових жовчних проток характеризується змінами тону сфінктера Одді, діаметра холедоха, швидкості виділення холедохової жовчі та біохімічного складу печінкової порції жовчі. Призначення «Хофітолу» в комплексній терапії при дисфункції сфінктера Одді та проток біліарної системи поліпшує жовчовидільну функцію печінки і біохімічний склад жовчі. Підсилення швидкості виділення жовчі сприяє нормалізації нервово-м'язової діяльності сфінктера Одді, зменшує гіпертонію його, що має важливе значення для профілактики холедохолітазу, розвитку запальних процесів у печінкових протоках.

Висновки

1. «Хофітол» позитивно впливає на функціональний стан сфінктера Одді у хворих із ПХЕС. Під впливом терапії із його застосуванням зменшуються діаметр холедоха та період закритого сфінктера Одді, що свідчить про зниження його гіпертонії.

2. «Хофітол» підвищує швидкість виділення холедохової жовчі і тим самим запобігає застою її в жовчних протоках.

3. «Хофітол» поліпшує біохімічний склад жовчі за рахунок збільшення в ній концентрації жовчних кислот, зменшує літогенні її властивості.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия.— М.: Универсум Паблишинг, 2000.— 539 с.
2. Буеверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени // Болезни органов пищеварения.— 2001.— № 1.— С. 16—18.
3. Гальперин Э.И., Волкова Н.В. Заболевания желчных путей после холецистэктомии.— М.: Медицина, 1988.— 272 с.
4. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів // Сучасна гастроентерологія. і гепатол.— 2000.— № 2.— С. 53—55.
5. 2. Нечай А.И. Причины так называемого постхолецистэктомического синдрома и возможности своевременного распознавания // Хирургия.— 1993.— № 10.— С. 70—77.

6. Савельев В.С., Петухов В.А., Болдин Б.В. Холестероз желчного пузыря.— М., 2002.— 175 с.

7. Питер Р. МакНелли. Секреты гастроэнтерологии: Пер. с англ.— М.-СПб.: БИНОМ, Невский диалект, 1998.— 1023 с.

8. Харкевич Д.А. Фармакология.— 2002.— 787 с.

9. Bechar J., Biancani P. Effect of cholecystokinin and the octapeptide of cholecystokinin on the feline sphincter of Oddi and gallbladder // J. Clin. Invest.— 1980.— Vol. 66.— P. 1231—1239.

10. Ruffolo T.A., Sherman S., Lehman G.A., Bawes R.H. Gallbladder ejection fraction and its relationship to sphincter of Oddi dysfunction // Dig. Dis. Sci.— 1994.— Vol. 39, N 2.— P. 289—292.

11. Sostre S., Kalloo A.N., Spiegler E.J. et al A noninvasive test of sphincter of Oddi dysfunction in postcholecystectomy patients: the scintigraphic score // J. Nucl. Med.— 1992.— Vol. 33, N 6.— P. 1216—1222.

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «ХОФИТОЛ» ПРИ ДИСФУНКЦИИ СФИНКТЕРА ОДДИ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, И.Я. Лопух

В статье приведены данные об эффективности лечения 82 больных с постхолецистэктомическим синдромом с использованием «Хофитола» (по 2 драже 3 раза в 1 сут на протяжении 3 нед). Установлено, что терапия «Хофитолом» способствует снижению тону сфінктера Одді при его гіпертонії, увеличению скорости выделения холедоховой желчи, уменьшению размеров холедоха, нормализации биохимического состава желчи, улучшению общего состояния пациентов.

CLINICAL AND BIOCHEMICAL EFFECTIVENESS OF HOFITOL AT ODDI'S SPHINCTER DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH POSTCHOLECYSTECTOMY SYNDROME

N.V. Kharchenko, G.A. Anokhina, I.Ya. Lopukh

The article presents data about the effectiveness of treatment of 82 patients with postcholecystectomy syndrome with the use of Hofitol (2 dragee 3 times daily for over 3 weeks). It has been established that Hofitol therapy promotes the decrease of Oddi's sphincter tone at its hypertension, increase of velocity of choledochic bile excretion, decrease of choledochic sizes, normalization of bile biochemical composition, improvement of general state of health of patients.