

Міністерство охорони здоров'я України
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

«УЗГОДЖЕНО»

Директор департаменту
управління організації
медичної допомоги на-
селенню МОЗ України



Р.О. МОІСЕЄНКО

2005 р.

**Діагностика і лікування внутрішньо-печінкового
холестазу в хворих з дискинетичними розладами
травного тракту**

(методичні рекомендації)

Київ, 2005

Установа - розробник:

Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України.

Укладачі:

- професор Решетілов Юрій Іванович, тел. 8-0612-52 85 53;
- к. м. н, Сурмило Микола Миколайович, тел: 8-061-220 24 68.

Рецензент:

чл.-кор. АМН України, д. мед. н., професор, директор Інституту гастроентерології АМН України Філіпов Юрій Олександрович.

Голова профільної проблемної комісії МОЗ та АМН України
чл.-кор. АМН України, д. мед. н., професор Філіпов Ю. О.

З М І С Т

Перелік умовних скорочень.....	4
Вступ.....	5
Етіологія та патогенез внутрішньопечінкового холестазу.....	6
Клініка внутрішньопечінкового холестазу.....	7
Біохімічні маркери ВХ.....	7
Диференційна діагностика ВХ.....	8
Ультразвукова діагностика фазових дискінезій гепатобілярної системи....	9
Клініка, діагностика та лікування дискінезій гепатобілярної системи ...	12
- нормомоторика, загальні принципи лікування ВПХ.....	13
- гіпермоторна дискінезія гепатобілярної системи.....	14
- гіпомоторна дискінезія гепатобілярної системи.....	15
Лікування дискінетичного внутрішньопечінкового холестазу.....	15
Висновки та рекомендації.....	18
Список рекомендованої літератури.....	18
Додаток № I.....	19
Таблиця №1.....	20

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГТП- антигомтоксичні препарати,
АлАТ - аланінамінотрансфераза;
АсАТ - асиартатамінотрансфераза;
АТФ - аденозинтрифосфат;
ВХ - внутрішньопечінковий холестаза;
ДНК - дезоксирибонуклеїнова кислота;
ДПК - дванадцятипала кишка;
ГГТП - гаммаглутамилтранспетидаза;
ЖМ - жовчний міхур;
5-НК - 5-нуклеотидаза;
ЛФ - лужна фосфатаза;
НРГ - неспецифічний реактивний гепатит;
РНК - рибонуклеїнова кислота;
УДХК - урсодезоксихіолева кислота;
УЗД - ультразвукове дослідження;
ХДЗП - хронічні дифузні захворювання печінки;
ШКТ - шлунково - кишковий тракт;
ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів;

ВСТУП

Ріст кількості випадків хронічних дифузних захворювань печінки, що спостерігається в усім світі, викликає закономірний інтерес у практичних лікарів. Це зв'язано зі складністю діагностики, значними матеріальними витратами на лікування і незадовільними результатами лікування. В даний час єдиною правильним лікуванням захворювань печінки є етіотропна терапія, але в більшості випадків зтіологічний фактор, що викликав патологічний процес у печінці, встановити не вдається.

Матеріали методичної розробки, представлені до вашої уваги, застосовуються в роботі лікувально - профілактичних закладів, медичних університетів та медичних академій післядипломної освіти.

Роботами багатьох авторів в рандомізованих багатоцентрових дослідженнях показано, що гастрити, дуоденіти та виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК), асоційовані хелікобактеріозом, супроводжуються дискінезіями жовчного міхура (ЖМ) та жовчно - вивідних протоків в 80 - 100% випадків. Це веде до посилення впливу токсичних метаболітів і викликає запальні захворювання в печінці.

Найбільше часто діагностується неспецифічний реактивний гепатит (НРГ), у 51-54% випадків усіх ХДЗП. При цьому пусковим моментом вважається основне захворювання - наприклад, жовчно - кам'яна хвороба, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (ЯБ ДПК), панкреатит, пухлини, післярезекційні розлади і т.д. Від уваги лікарів іде один з тригерних факторів - порушення моторної функції шлунково - кишкового тракту (ШКТ), яке є постійним супутником, а часто і причиною цих і багатьох інших страждань. Це приводить до недооцінки цих порушень і недостатньо ефективного лікування

Механізм розвитку холестазу універсальний незалежно від етіології ХДЗП і складається з декількох етапів: гепатоцелюлярного; каналікулярного; гідродинамічного (на рівні внутрішньо- та позапечінкових жовчних протоків, жовчного міхура і ДПК). При цьому зтіологічний (тригерний) фактор може впливати на початковому етапі на кожній з них. Наприклад:

- при вірусному гепатиті це гепатоцит (порушення цілісності мембрани вірусом, балонна дисторфія, порушення кон'югації глюкуронової кислоти і непрямого білірубіна, набряк печінкових дольок та здавлення жовчного капіляра приводить до холестазу на рівні внутрішньопечінкових жовчних протоків);

~ при дискинетичних порушеннях у роботі ДПК і гепатобіліарної системи порушується нормальний пасаж жовчі по жовчновивідним шляхах і посилюється токсичний вплив метаболітів вірусів та бактерій. Виникає на першому етапі гідродинамічний

холестаза, що приводить до цитолізу гепатоцитів і порушенню їхньої функціональної повноцінності. Це викликає зміну колоїдних властивостей жовчі і зменшення її плинності - з'являється гепатоцелюлярний і каналікулярний компоненти холестаза.

Слід зазначити, що клінічні прояви однотипні і не піддаються диференціюванню. У зв'язку з цим актуальною стає задача виробити універсальні діагностичні і лікувальні алгоритми.

Швидкість і обсяг надходження жовчі в ДПК залежить не тільки від обсягу секреції всіх компонентів жовчі гепатоцитами і трансмембранного переносу, але і від величини градієнта тиску в системі каналікули - ДПК. Різниця між внутрішньопечінковим тиском жовчі під час періоду спокою (1 фаза міжтравної моторики, 300 мм. вод. ст.), інтрадуоденальним (180 мм. вод. ст.) та всередині жовчного міхура (120 мм. вод. ст.) забезпечує активний гідродинамічний транспорт жовчі з печінки в порожнину жовчного міхура і ДПК без участі гладеньких м'язових структур у протоковій системі. Тиск у порожнині жовчного міхура під час його скорочення складає 220 - 300 мм. вод. ст. і забезпечує додаткове м'язове зусилля для транспорту жовчі під час 3 і початку 1 фази міжтравної моторики ДПК і дозволяє перебороти підвищений тиск в порожнині ДПК під час періоду активних скорочень (3 фаза, 250 - 280 мм. вод. ст.).

Етіологія і патогенез ВХ

Розрізняють внутрішньопечінковий холестаз (ВХ), обумовлений поразкою гепатоцитів і каналікул, і ВХ, зв'язаний з поразкою проток. З огляду на наявність гідродинамічного компонента транспорту жовчі, ми виділяємо дискінетичний холестаз, обумовлений руховими порушеннями в роботі гепатобілярної системи і ДПК. Гепатоцелюлярний і каналікулярний холестаз можуть бути обумовлені вірусною, алкогольною, токсичною поразкою печінки, застійною серцевою недостатністю, ендогенними метаболічними порушеннями (холестаз вагітних, при муковісцидозі, при альфа-1-антитрипсиновій недостатності та ін.).

Гідродинамічний (дискінетичний, екстралобулярний, дуктулярний) холестаз характерний для первинного біліарного цирозу печінки і первинного склерозуючого холангіта, етіологія яких невідома, а також для деяких інших захворювань з відомими причинами, наприклад, для вторинного склерозуючого холангіта; дискінетичних розладів верхніх відділів ШКТ.

При гепатоцелюлярному і каналікулярному холестазах переважно уражаються транспортні системи мембран, а для екстралобулярного холестаза характерне ушкодження епітелію жовчних проток. Для

ВХ характерно надходження в кров, а отже, і в тканини, різних компонентів жовчі, переважно жовчних кислот, та їх дефіцит або відсутність у просвіті дванадцятипалої кишки і інших відділів кишковника. При холестазі надлишкова концентрація компонентів жовчі в печінці і тканинах організму викликає печіночкові і системні патологічні процеси, що обумовлюють відповідні клінічні і лабораторні прояви хвороби.

При дискінетичному холестазі тригерним фактором є зміна внутрішньо порожнинного тиску в ДПК при її гіпермоторних і гіпомоторних дискінезіях, які супроводжуються підвищеним тиском в ДПК. Тиск у порожнині ДПК може збільшуватися до 500 мм. вод. ст., що перешкоджає транспорту жовчі і створює умови для запуску перерахованих вище патологічних механізмів зкстралобулярного холестаза.

В основі формування клінічних симптомів лежать наступні фактори:

- надлишкове надходження жовчі в кров і тканини;
- вплив компонентів жовчі і її токсичних метаболітів на печіночкові клітини і каналіці;
- зменшення кількості або відсутність жовчі в кишечнику внаслідок дискінетичних порушень.

Характерними симптомами холестаза, у тому числі ВХ, є: шкірна сверблячка, жовтяниця, ксантоми, ксантелазми, ахолічний стілець, сеча темно-коричневого кольору. Виразність симптомів ВХ залежить від основного захворювання, порушення екскреторної функції гепатоцитів і печіночково-клітинної недостатності. Шкірна сверблячка звичайно передують появі жовтяниці. При ВХ приєднуються симптоми, зв'язані зі зменшенням кількості жовчі в просвіті кишечника і порушенням усмоктування жирів (стеаторея, схуднення, дефіцит жиророзчинних вітамінів).

При довгостроково існуючому холестазі закономірно виявляються: дефіцит вітаміну Д (оссалгії, проксимальна міопатія, остеопороз, іноді остеомаліяція), вітаміну Е (м'язова слабкість, мозжечкова атаксія), вітаміну К (геморагічний синдром, гіпопротромбінемія), вітаміну А ("куряча сліпота", гіперкератоз шкіри, ксерофтальмія, кератомаліяція). При формуванні біліарного цирозу печінки приєднуються ознаки біліарної гіпертензії (метеоризм, асцит, спленомегалія) і печіночково-клітинної недостатності (утрата маси тіла, атрофія м'язів, гіпоальбумінемія й ін.).

До характерних лабораторних ознак ВХ відносять: збільшення в крові лужної фосфатази (ЛФ, найбільш доступний на практиці маркер, але його підвищення має місце при вагітності, захворюваннях

кісток та тонкого кишковника); гамма-глутамінтранспептидази (ГГТГ1, специфічність маркера висока); 5-нуклеотидази (специфічність висока) до трьох і більш норм. Характерно також підвищення в крові холестерину (понад півтори норм), жовчних кислот (до півтори норм і вище) і деяких інших маркерів (лейцинамінопептидази та ін.), що мають визначене діагностичне значення. Рівень трансаміназ звичайно підвищений, але, як правило, він нижче рівнів ферментів холестази і тільки при швидко прогресуючому холестази рівень АсАт і АлАт різко зростає, особливо при позапечінковому обструктивному синдромі.

Важливою, але необов'язковою лабораторною ознакою ВХ є підвищення рівня кон'югованого білірубіна, холестерину і його похідних (додаток №1). До симптомів, зв'язаних із затримкою ліпідів в організмі, відносять ксантоми на шкірі, у внутрішніх органах, у тому числі на оболонках нервових стовбурів із проявами полінейропатії.

Перш ніж діагностувати хвороби, при яких виявляється ВХ, необхідно виключити позапечінковий холестази, що також може довгостроково протікати під маскою ВХ. Позапечінковий холестази має наступні характерні ознаки: надстенотичне розширення проток, то виявляється на УЗД, і блокада проток (холедохолітиаз, стриктура та ін.), що виявляється при ендоскопічній ретроградній холангіографії (ЗРХГ).

ВХ на рівні гепатоцитів, каналікул і навіть екстралобулярних жовчних проток, власне кажучи, **клінічно нерозрізнені**, оскільки внутрішньопечінковий біліарний тракт являє собою безперервну систему, і тому будь-який патологічний процес на рівні печінки, у тому числі вражаючий гепатоцити, може супроводжуватися холестазом. Гепатоцеллюлярний холестази розвивається як при гострих, так і при хронічних гепатитах вірусної, алкогольної, медикаментозної (токсичної) етіології, при цирозі печінки, а також при незапальних захворюваннях печінки (амілоїдоз, саркоїдоз, алкогольний та неалкогольний стеатогепатоз і ін.).

Диференціальна діагностика ВХ:

- ВХ при первинному біліарному цирозі (ПБЦ):

1. Підвищення рівня ЛФ до п'яти і більш норм. Печінкове походження ЛФ підтверджується одночасним підвищенням ГГТ, 5-нуклеотидази, особливо в ранній стадії.
2. Зміст АлАт і АсАт підвищується в меншому ступені, чим ЛФ і ГГТП.
3. Рівень сироваткового альбуміну залишається нормальним до розвитку пізньої стадії цирозу печінки.
4. Високий рівень антимітохондріальних антитіл М2.
5. Закономірне збільшення Lg M і холестерину в сироватці крові.

6. Гістологічне дослідження біоптата печінки виявляє ознаки холестази - септальний фіброз, гістіолімфоцитарні інфільтрати. Проліферація зірчастих ретикулоендотеліоцитів і їхня трансформація у фібробласти.

- Первинний склерозуючий холангіт:

1. Лабораторні і клінічні ознаки холестази.
2. Відсутність антимітохондріальних антитіл.
3. УЗД дозволяє відкинути інші причини холестази.
4. При ЗРХГ звуження внутрішньопечінкових проток у вигляді "намиста".
5. Ректосигмоскопія з прицільною біопсією з прямої кишки для встановлення можливого зв'язку з виразковим колітом.

- ВХ вагітних:

1. Лабораторні і клінічні ознаки холестази (типів відхилення від норми).
2. Клінічний аналіз крові: нейтрофільний лейкоцитоз, макроцитарна і гемолітична анемія, збільшення ШОЕ.
3. Біохімічні дослідження: збільшення в крові амілази і сечової кислоти.

- Дискінетичний ВХ:

1. Лабораторні і клінічні ознаки холестази (типів відхилення від норми).
2. Лабораторні і клінічні ознаки дискінезії жовчного міхура, сфінктерів Одді, Люткенса, Міриці, ДПК
3. Негативні маркери інших форм ВХ (див. вище).

Ультразвукова діагностика фазових дискінезій гепатобілаоної системи.

Науковими дослідженнями кафедри терапії і гастроентерології ЗМАПО доведено, що гепатобіларна система працює у взаємозв'язку з міжтравною моторикою і всі ехоскопічні параметри (розмір і товщина стінок жовчного міхура, проток, розміри печінки) міняються в часі в залежності від фази діяльності ДПК. Це покладено в основу розробленої класифікації дискінезій гепатобіларної системи.

Виявлено, що максимальні розміри печінки були в третю фазу міжтравної моторики ДПК (ритмічних скорочень). При діагностиці вимірювали довжину і товщину правої доли, розмір печінки в поперечнику, ехопластичність структур печінки, контур діафрагми. У цю фазу довжина і товщина правої частки була найбільші як у хворих із внутрішньопечінковим холестазом, так і в контрольній групі.

Жовчний міхур у 3 фазу скорочувався, зменшувався в розмірах, мав ехоознаки, характерні для цієї фази (згладжувалась шийка міхура, збільшувалась товщина стінки).

В другу фазу міжтравної моторики ДПК розміри печінки були найменшими як у контрольній групі, так і в хворих зі збереженою міжтравною моторикою ДПК. Печінка зменшувалася як по довжині, так і по товщині. У цю фазу відзначалося підвищення ехогеності структури печінки. За 10-15 хв. до закінчення 2 фази ехогеність паренхіми печінки починала знижуватися, жовчний міхур у другу фазу збільшувався в розмірах, стінки його ставали тонше.

Таким чином, жовчний міхур і печінка працюють асинхронно по фазах: при збільшенні виходу печінкової жовчі в другу фазу і відкритті сфінктерів Люткенса і Міріці печінка починає зменшуватися в розмірах, жовч надходить у жовчний міхур і він збільшується в розмірах (таб.№1).

При евакуації міхурової жовчі в третю і першу половину 1 фази жовчний міхур скорочується, а печінка при цьому збільшується унаслідок накопичування жовчі у внутрішньопечінкових жовчних протоках, тому що секреція жовчі в гепатоцитах відбувається безупинно і постійно, згідно добових та циркадних ритмів.

Результати проведеного поліфакторного аналізу дискінезій і дистоній, заснованих на розгляді даних клініки і дослідженні м'язового тону жовчного міхура і дуоденальної системи, дозволили виділити з усього ряду параметрів тонічної функції найбільш важливі і на їхній основі побудувати ультразвукову класифікацію фазної моторики і дискінезій жовчного міхура в міжтравний період. У таблиці №1 представлена ультразвукова класифікація, в основу якої покладена характеристика типу фазної моторики жовчного міхура в залежності від типу моторики ДПК.

У результаті досліджень було з'ясовано, що при гіпомоторній дискінезії страждає насамперед тонус жовчного міхура в міжтравний період, у той час як скорочувальна функція жовчного міхура в стимульований період ще продовжує зберігатися в межах норми. Так, при гіпомоторній дискінезії 1 ст. збільшений фазний розмір жовчного міхура спостерігається під час 1 фази міжтравної моторики ДПК, тому що скорочення жовчного міхура по амплітуді ще в межах норми, але тривають менший період часу.

У зв'язку з цим жовчний міхур утрачає свій тонус і має в 1 фазі збільшений розмір, а в інші фази міжтравної моторики його розміри в межах норми.

Таблиця № 1

Пофазні зміни розмірів печінки і жовчного міхура

Тип дискінезії жовчного міхура	Фази міжтравної моторики ДПК	Фазні зміни гепатобіліарної системи			
		Печінка		Жовчний міхур	
		Збільш.	Зменш.	Збільш.	Зменш.
Контрольна група (n=20)	II фаза. III фаза.	+ -	- +	+ +	+ +
Гіпокінезія жовчного міхура (n=19)	II фаза. III фаза.			++	
Гіперкінезія жовчного міхура (n=46)	II фаза. III фаза.		-	+	+ -
Нормокінезія жовчного міхура (n=35)	II фаза. III фаза.		-	+	+

Позначення: + орган збільшується; - орган зменшується

При гіпомоторній дискінезії 2 ст. утрата пластичного тону продовжується і жовчний міхур стає збільшеним і під час фази нерегулярних скорочень (2 ф.). У випадку подальшого прогресування процесу порушення рухової функції жовчного міхура виявляються і під час 3 фази ритмічних скорочень ДПК. З цього моменту стає можлива діагностика гіпомоторної дискінезії жовчного міхура рутинними методами функціональної діагностики (холецистографія, УЗД, дуоденальне зондування).

При гіпермоторній дискінезії жовчного міхура спостерігається його зменшений розмір насамперед під час 3 фази ритмічних скорочень ДПК. Його скорочення стають високо амплітудними і їхня тривалість поступово зростає в міру прогресування дисфункції жовчного міхура. Діагностика гіпермоторної дискінезії 1 ст. утруднена в зв'язку з коротким періодом 3 фази (5-8 хв.).

При гіпермоторній дискінезії 2 ст. спостерігається зменшений фазний розмір жовчного міхура під час 3 і першої половини 1 фази міжтравної моторики ДПК. При гіпермоторній дискінезії жовчного міхура 3 ст. спостерігається зменшений розмір жовчного міхура в усіх фазах моторики ДПК. У цей період перебігу захворювання стає можливою його діагностика рутинними методами.

У хворих виявлялося як зменшення (укорочення) усього циклу, так і подовження або укорочення фаз, аж до відсутності 3 фази. Такі зміни моторики класифікуються як дискінезії жовчного міхура з порушенням тривалості фаз.

Незалежно від зтіології і нозології ВХ, постійна присутність у надлишковій кількості жовчі в гепатоцитах і каналікулах та збільшення гідродинамічного тиску призводить до некрозу гепатоцитів і розвитку печінково-клітинної недостатності. Якщо холестаза спостерігається протягом трьох - п'яти років, то формується цироз печінки з розвитком асцити, набряків і печінкової енцефалопатії.

Основні первинні клінічні прояви дискінетичного синдрому

- постійні тупі болі і відчуття ваги в правому підбер'ї, нудота і відрижка, відчуття гіркоти в роті. Вага і виразність клінічних симптомів при ВХ надзвичайно варіабельні. Але майже завжди процес прогресує, якщо не усувається причина, що обумовила його розвиток, - наприклад, ліки, алкоголь, вірус, бактерії, порушення рухової функції ДПК і гепатобіліарної системи і т.д.

Діагностика дискінетичного ВХ в амбулаторних умовах:

Одним з найбільш розроблених і застосованих у практичній охороні здоров'я діагностичних методів є ультразвукова діагностика, а дослідження моторної функції ШКТ з визначенням фаз міжтравної діяльності органів травлення практикуючим лікарям недоступно.

Для впровадження нового методу фазної оцінки даних УЗД без застосування складної методики визначення фаз міжтравної моторики ДПК був розроблений спрощений метод, який базується на фізіологічних особливостях: загальна тривалість міжтравного циклу ДПК варіює від 89,1 до 125 хв., тривалість 1 фази (спокою) - від 28,4 до 38 хв., тривалість 2 фази (не регулярних скорочень) - від 53,5 до 95 хв., тривалість 3 фази (регулярних ритмічних скорочень) - від 4,3 до 8 хв., середня амплітуда скорочень ДПК коливається від 1,3 до 170 мм. водного стовпа, а частота скорочень від 1,2 до 3,6 у хвилину.

Таким чином, середня тривалість одного міжтравного циклу 95 - 100 хвилин, по закінченні якого починається новий цикл і це триває до моменту прийому їжі.

При відсутності можливості визначення фазної моторики ДПК ми розробили наступний діагностичний алгоритм ультразвукового дослідження моторної функції гепатобіліарної системи:

- дослідження проводиться ранком, натще, бажано з 7 до 9 годин ранку;

- три рази, з інтервалом у 30 - 40 хв. вимірюється розміри печінки і жовчного міхура, діаметр внутрішньо - і позапечінкових жовчних проток. При цьому потрібно звертати увагу на стандартизоване положення ультразвукового датчика і кута його нахилу.

При такій методиці дослідник має можливість оцінювати метричні параметри гепатобіліарної системи під час різних фаз міжтравної моторики ДПК.

Аналіз отриманих результатів:

- Нормомоторика:

отримані під час стандартизованого (один дослідник, один апарат, один датчик і стандартне його розташування) триразового дослідження розміри є динамічними, різниця між отриманими розмірами складає 1,0- 2,0 см (мм), ехоструктура змінюється в залежності від ступеня наповнення жовчю внутрішньо печінкових і поза - печінкових жовчних проток. Абсолютні результати знаходяться в наступних межах:

- жовчний міхур: довжина 7 - 10 см; ширина 3 - 5 см; товщина стінки: 1 - 4 мм; об'єм жовчного міхура: 8 - 42 мл; площа жовчного міхура: 8 - 12 см²; деформації, перетяжки - зменшуються або зникають при максимальному наповненні жовчного міхура (2 фаза міжтравної моторики ДПК);

ехоструктура - ехонегативна по усіх фазах.

- жовчні протоки: ехоструктура змінюється в залежності від ступеня наповнення жовчю; сегментарні і субсегментарні протоки не більш 40% діаметра відповідних судин (до 1,0 мм); правий і лівий печінкові протоки 2 - 3 мм; головна жовчна протока 5 мм.

- печінка: ехоструктура змінюється в залежності від ступеня наповнення жовчю внутрішньопечінкових жовчних проток; краніо-каудальний розмір правої частини 10,5 - 11,5 см; краніокаудальний розмір лівої частки 8,3 - 9,6 см; передньо - задній розмір правої частки по серединно - ключичній лінії: 8,1 - 10,6 см; товщина лівої частини по серединній лінії: 5,6 - 8,2 см.

Клінічні прояви цілком залежать від ступеня гепатоцеллюлярного і каналікулярного ВХ.

Загальні принципи лікування ВПХ:

1. Дієтотерапія: зменшення вживання жирів (не більше 40 гр/добу); застосування жиророзчинних вітамінів в профілактичних дозах (А, Д, Е, К); препарати кальцію в дозі 1 ф/добу; призначення препаратів цинку.

2. Медикаментозна терапія: ентеросорбенти в терапевтичних дозах; препарати УДХК 10-15 мг/кг; при наявності свербіння шкіри - опіюїдні антагоністи „Налоксон” або „Налтрексон” в дозі 0,5 мг під шкіру; індуктори глюкуронілтрансферази - „Рифампіцин” 5 - 10 мг/кг, „Фенобарбітал” 100 мг на ніч; антигістамінні препарати; 5 - аденозил - L - метіонин 400 - 800 мг/добу; глюкокортикоїди; ультрафіолетове опромінювання шкіри в еритемних дозах (переводі непрямий, водонерозчинний білірубін в водорозчинну форму та виводиться через нирки); засоби для зовнішнього використання з протизапальним та зменшувачим свербіння шкіри ефектом: мазі з глюкокортикоїдами, „Карбодерм - Дарниця”, з антисептичним ефектом 0,01% розчин „Мірамістину”; екстракорпоральні методи детоксикації- плазмофорез та гемосорбція, штучна нирка.

3. Базова антигомотоксична терапія ВПХ: „Лімфоміозот” 15 крапель три рази на добу протягом 1 - 2 місяців; „Галіум” по 10 крапель три рази на день під язик, 1 місяць (починати прийом через 2 тижні після початку прийому „Лімфоміозоту”); „Хепель” по 1 табл. під язик за 15 хвилин перед їжею 1- 2 місяці; „Коензим композитум” та „Убіхінон композитум” по 2,2 мл. в/м один раз на тиждень №10 в одному шприці;

Гіпермоторна дискінезія гепатобіліарної системи:

Ехоструктура печінки змінюється у бік збільшення ехощільності, абсолютні розміри і динаміка їхньої зміни зменшуються. Абсолютні розміри знаходяться в таких межах:

- **жовчний міхур:** довжина 4 - 7 см; ширина 1,5-3 см; товщина стінки: 2 - 5 мм; об'єм жовчного міхура: 8-25 мл; площа жовчного міхура: 8-9 см².

- **жовчні протоки:** сегментарні і субсегментарні протоки 0,5 - 0,7 мм; праві і лівий часткові протоки 1 - 2 мм; головна жовчна протока 2 - 3 мм.

- **печінка:** краніокаудальний розмір правої частки 9,5 - 10,5 см; краніокаудальний розмір лівої частки 7,3 - 8,6 см; переднє - задній розмір правої частки по серединно - ключичній лінії: 7,1 - 9,6 см; товщина лівої частки по серединній лінії: 4,6 - 7,2 см.

Клініка - періодичні приступоподібні болі в правому підребер'ї або в правій верхній половині живота, можуть бути нудота або блювота, здуття живота, пітливість і дратівливість. Болі іноді досягають високої інтенсивності (жовчна колика). Виникнення болю зв'язано з прийомом їжі (через 1 годину) або з емоційними, фізичними навантаженнями, іррадіація у праву лопатку, епігастрій або ключицю. Тривалість болю від декількох хвилин до 1 - 2 годин.

Лікування гіпермоторної дискінезії ГБС полягає в додатковому призначенні фізіотерапевтичних процедур, мінеральних вод низької мінералізації (температура води 40-45 С) по 200 мл 3-4 рази в добу протягом 1 місяця, спазмолітичних препаратів („Гастроцепін” 2,0 в/м 2 рази в добу або усередину по 25 мг за 40 хвилин до їжі, „Бускопан” по 10 мг внутрішньо 3 рази в добу за 20 хв до їди, „Но - шпа”, „Спазмомен”). Показані електро та теплові процедури - електрофорез з новокаїном, гангліоблокаторами, МРТ під час міжтравного періоду ДГЖ.

Корисні седативні засоби (валеріана, „Корвалол”); транквілізатори („Амизил”, „Нозепам”, „Нервохель” по 1 таблетці 3 рази на добу); антидепресанти („Сульпірид”, „Еглоніл” по 50 мг на добу 1 - 3 місяці, „Флуоксетин” („Флуксен”) по 20 мг на добу, через 3 тижні дозу можна збільшити при необхідності до 80 мг. Курс лікування до 6 міс). Дієта № 5, 5-а, харчуванні 5- 6 разів на добу.

При наявності маркерів ВПХ показано застосування препаратів УДХК, антгомотоксична терапія: „Лімфоміозот” 15 крапель три рази на добу протягом 1 - 2 місяців; „Хепель” по 1 табл. під язик за 15 хвилин перед їжею 1- 2 місяці; „Мукоза - композитум” 2,2 мл. в/м 2 рази на тиждень 1 місяць, потім 1 раз на тиждень 1 місяць; „Нукс воміка - Гомаккорд” по 10 крапель 3 рази на день 2 - 3 місяці, „Ігнація - Гомаккорд” по 10 крапель 3 рази на день 2 місяці.

Гіпомоторна дискінезія гепатобіліарної системи:

Зхоструктура печінки змінюється у бік зменшення ехощільності, абсолютні розміри збільшуються, динаміка їхньої зміни зменшується або відсутня. Абсолютні розміри знаходяться в таких межах:

- **жовчний міхур:** довжина 8 - 11 см і більше; ширина 4 - 6 см і більше; товщина стінки: 1 - 2 мм; об'єм жовчного міхура: 75 - 100 - 160 мл і більше;

площа жовчного міхура: 8-16 см².

- **жовчні протоки:** сегментарні і субсегментарні протоки більше 40% діаметра відповідних судин (1 - 1,4мм); правий і лівий печінкові протоки 4 - 5 мм;

головна жовчна протока 6 - 7 мм і більше, після прийому жовчогінних засобів вона не зменшується;

- **печінка:** краніокаудальний розмір правої частки 11,5 - 14,6 см; краніокаудальний розмір лівої частки 9,3 - 10,9 см; передньо - задній розмір правої частки по середньо - ключичній лінії: 9,1 - 12,8 см;

товщина лівої долі по серединній лінії: 6,8 - 8,4 см.

ЛІКУВАННЯ ДИСКІНЕТИЧНОГО ВХ

Основний принцип - максимально можливе обмеження медикаментозного навантаження на печінку при наявності маркерів ВХ. В цей період показана антигомотоксична терапія, яка не має протопоказань при наявності маркерів ВПХ. Застосовуються також інші лікарські засоби, що впливають на етіологію і патогенез хвороби, (якщо це можливо); починаються спроби вплинути на окремі симптоми. Наприклад: усунути дефіцит вітамінів; поліпшити процеси травлення й усмоктування.

Лікування складається з двох етапів:

Перший етап - ліквідація проявів холестатичного синдрому (нормалізація ЛФ, ГГТ, 5-НК, білірубіну) шляхом призначення етіотропної (по можливості) та патогенетичної терапії.

Характеристика патогенетичних лікарських засобів, показаних при ВХ на першому етапі лікування.

Урсодезоксихолева кислота (**УДХК**) - має різнобічну позитивну дію на гепатобіліарну систему при ВХ і жовчнокам'яній хворобі. УДХК абсорбується в прямій кишці. При систематичному і тривалому

прийомі внутрішньо (10 - 15 мг/кг у добу) вона включається в знтеро-гепатичну циркуляцію, забезпечуючи нормалізацію жовчноутворюючої та видільної функцій печінки; можливе одночасне застосування з гептралом.

Адеметионин-1,4-бутандисульфат (S-адеметионин, „Гептрал”) - біологічна речовина, що входить до складу тканин і рідинних середовищ організму й приймає участь у реакціях трансметилування. Володіє антидепресивною і гепатопротекторною активністю.

Протягом двох-трьох тижнів доцільно застосовувати щодня внутрішньовенно або внутрішньом'язово по 5-10 мл (400-800 мг), а надалі приймати внутрішньо по 400 мг (одна таблетка) два-чотири рази в день натще.

Курс лікування. При гострому ВХ півтора — два місяці, при хронічному — з урахуванням ефективності.

„Глутаргін” - (L-аргініну L-глутамат) - бере активну участь у знешкодженні аміаку в орнітиновому циклі синтезу сечовини, зв'язує аміак у нетоксичний глутамін. При ВХ має гепатопротекторну дію, що реалізується через мембраностабілізуючі, антиоксидантні й антигіпоксичні механізми, поліпшує енергозабезпеченість гепатоцитів, є джерелом оксиду азоту в тканинах. Знижує виразність цитолітичного синдрому і рівень білірубіна.

Застосовується у вигляді 4% розчину для ін'єкцій у дозі 15-50 мл 1-2 рази на добу в/в крапельно на 200 - 400 мл фізіологічного розчину 5-10 днів, потім внутрішньо по 3 табл (0,6 г) 3 рази в день упродовж 20 днів.

„Рифампіцин” („Рифадин”, „Рифарен” і ін.) — в основі його позитивної дії при ВХ лежить індукція мікросомальних ферментів печінки та антибактеріальна активність при наявності інфекції (хелікобактерна та інша). Препарат може викликати ряд побічних ефектів (нудота, блювота, діарея, головний біль і ін.), забарвлює сечу та слизову рідину в червоний колір. Застосовується в дозі 0,15-0, 2 рази на добу, з антибактеріальною ціллю - 7 днів.

Ентеросорбенти - симптоматична терапія, зменшує свербіння шкіри за рахунок виведення з організму жовчних кислот. Застосовується: „Білігнін”: 5-Ю г три рази на день за 30-40 хв. до їди, від 7 днів до 3 місяців; „Ентеродез”, „Етеросгель” та ін. по 5,0 г. на 100 мл свіжеприготованого розчину 1-3 рази на день 2-7 днів. Доцільно застосовувати препарати лактульози („Нормане”, „Дуфулак”) по 20 -30 мл 2 рази на день, випорожнення кишечника повинно бути 1 - 3 рази на день.

Другий етап лікування:

нормалізація моторної функції гепатобіліарної системи, ліквідація проявів синдрому цитоліза та гепатодепресії. (Таблиця №1).

Необхідно звернути увагу на те, що застосування рослинних гепатопротекторів групи силімарина, расторопші й ін.; есенціальних фосфоліпідів („Есенциале”); жовчогінних засобів при ВХ можливо тільки після подолання холестатичного синдрому, на етапі лікування дискінетичних порушень (другий етап лікування ВХ). Спроби застосування цих лікарських засобів у період ВХ приводять до збільшення проявів цитолітичного синдрому ВХ, посиленню жовтяниці та свербіння шкіри.

Ефект від застосування препаратів, використовуваних при ВХ, як правило, хворими оцінюється по тому, як вони впливають на сверблячку. Її виразність звичайно зменшується через кілька днів, але зникає сверблячка лише через один-два місяців від початку лікування. Лікарями ефект оцінюється, крім того, за клінічними та лабораторними показниками - рівні ЛФ, ГГТП, холестерину, АлАТ, АсАТ й ін.

Лікування гіпомоторної дискінезії гепатобіліарної системи.

До терапії дискінетичного ВХ додатково призначають: після нормалізації маркерів холестази призначаються есенціальні фосфоліпіді по 2 капсули 3 рази на день упродовж 1 - 3 місяців, рослинні гепатопротектори та їх препарати („Карени”, „Сілібор”, „Гепатофальк”, „Гепабене”, „Холівер”, „Хофітол” та інші по 2 к. тричі на день 1 - 3 місяці). Доцільно застосовувати прокінегіки • „Домперидон” („Мотилі ум”), „Цизаприд” по 10 - 20 мг 3 рази в добу 3 - 4 тижні; антидепресанти - селективні інгібітори зворотного захоплення сіротоніна („Флуоксетин КМП”, „Флуоксен”, „Ципраміл”, „Сертралин”, „Пароксетин”, „Флувоксамін” по 20 - 40 мг) або „Миртазапін” 15 - 45 мг за один прийом. Необхідно враховувати, що антидепресивний ефект настає через 7-14 днів після початку лікування. Тривалість терапії повинна бути не менш 1- 6 місяців.

Застосовуються адаптогени - „Пантокрин” або настойка лимоннику по 30 капель 3 рази в добу за 30 хв до їжі; мінеральні води високої мінералізації в холодному стані по 200 мл 3 рази на добу перед їжею, фізіотерапія - МРТ під час міжтравного періоду ДПК.

Антигомотоксична терапія гіпомоторної дискінезії гепатобіліарної системи: „Лімфоміозот” 15 крапель три рази на добу протягом 1 - 2 місяців; „Хепель” та „Енгістол” по 1 табл. під язик за 15 хвилин перед їжею 1- 2 місяці; „Гепар композітум” 2,2 мл. в/м 2 рази на тиждень 1 місяць, потім 1 раз на тиждень 1 місяць; „Нукс воміка - Гомаккорд” по 10 крапель 3 рази на день 2 - 3 місяць;

Рекомендується проводити контроль печінкових проб та корекцію кислотоутворюючої функції шлунку, при необхідності - повторні курси ерадикації НР.

ВИСНОВКИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Гепатоцелюлярний та каналікулярний холестази мають в своєму патогенезі дискінетичну (гідродинамічну) складову, яка посилює роль етіологічного фактору. В свою чергу дискінетичні порушення в роботі гепатобілярної системи та ДПК викликають порушення колоїдних властивостей жовчі та збільшують токсичний вплив метаболітів, вірусів, бактерій, екзогенних токсинів. Крім того, дискінетичні порушення в роботі гепатобілярної системи та ДПК можуть бути етіологічним чинником холестазу. Всі ці фактори мають взаємно обумовлену та взаємопов'язану роль в патогенезі ВХ.

2. Гепатобілярна система працює синхронно з фазами міжтравної моторики ДПК. Середня тривалість одного повного міжтравного циклу 95 - 100 хвилин. **При відсутності можливості визначення фазної моторики ДПК** пропонується діагностичний алгоритм ультразвукового дослідження моторної функції гепатобілярної системи. При такій методиці дослідник має можливість оцінювати тип дискінезії гепатобілярної системи під час різних фаз міжтравної моторики ДПК.

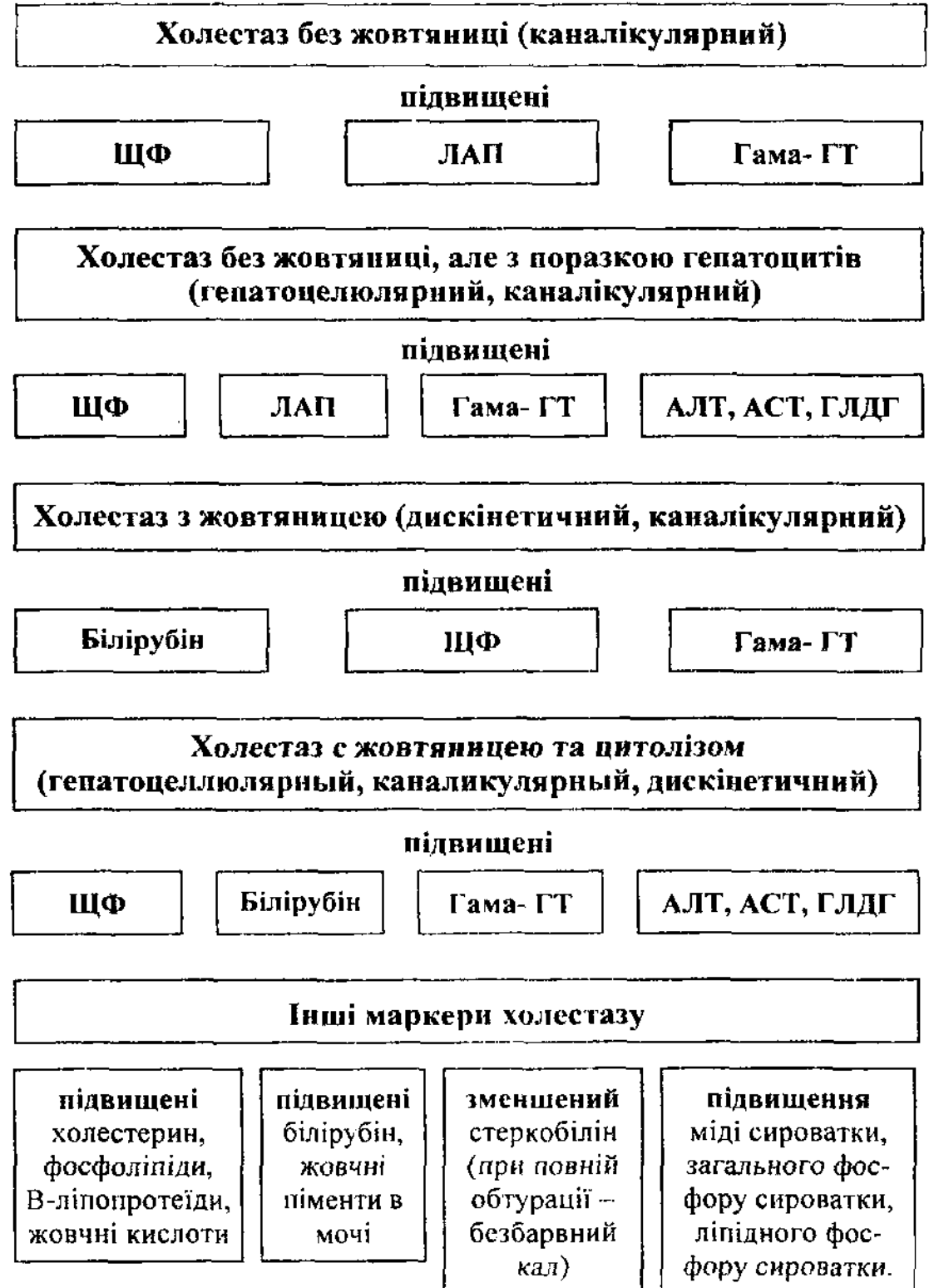
3. Лікування ВХ повинно бути в першу чергу етіотропним (якщо відомий етіологічний чинник). Терапія дискінетичного ВХ складається з двох етапів - 1) ліквідації біохімічних ознак ВХ та нормалізації функціонального стану гепатоцитів; 2) відновлення нормального гідродинамічного та моторного компонентів. Лікування призначається згідно виявленого типу дискінезії.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я. Неспецифический реактивный гепатит. Его место среди хронических заболеваний печени // Сучасна гастроентерологія і гепатологія.- 2000. - №2.- с. 56-58.
2. Вермель А.Е. Обзор материалов 50 ежегодной конференции американской ассоциации по изучению болезней печени (5-9.11.1999, Даллас) // Клиническая медицина.- 2001.- №1. - с.64-67.
3. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. рук.: Пер. с нем./Под.ред. А.А.Шептулина.-Г.: Гэотар Медицина, 1999.-432с.
- 4.Современные подходы к лечению заболеваний гепатобилиарной системы с применением препарата «Урсохол»: Методические рекомендации В.П.Шипулин, Е.Ю.Губская. - Киев, 2005. - 34с.
5. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.1. Диагностика болезней органов пищеварения: - М.: Мед. лит, 2000.- 560с.
6. Хвороби органів травлення (діагностика і лікування) / П.Я.Григор'єв, Є.М.Стародуб, Е.П.Яковенко, М.Є. Гаврилюк, С.Є.Шостак.- Тернопіль: Укрмедкнига, 2000.-448с.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.-: Гэотар Медицина, 1999.-864с.
8. Kantz. E., Kantz H. - O. Hepatologi.- Springer. 2002.-825 P.

Додаток №1

БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ХОЛЕСТАЗУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ ПОРАЗКИ ГЕПАТОБІЛЯРНОЇ СИСТЕМИ:



Таблиця №1

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ВХ

Механізми холестазу	Етіологія	Препарати першого вибору
Зниження проникності базолатеральної і/або каналікулярної мембрани.	Алкогільні або медикаментозні поразки печінки, вагітність.	В основному гептрал, знтеросорбенти, глутаргін, гіотриазолін, АГТП.
Пригнічення K ⁺ Na ⁺ -АТФази й інших мембранних переносників.	Медикаментозні поразки печінки, бактеріальні поразки печінки.	В основному гептрал, знтеросорбенти, глутаргін, рифампіцин, АГТП.
Руйнування цитоскелега гепатоцитів, порушення везикулярного транспорту компонентів жовчі.	Гепатити вірусні, лікарські, алкогільні, цирози печінки, бактеріальні інфекції (холангіти, асоційовані НР), доброякісний холестаза.	В основному гептрал (можливо, фенобарбитал), знтеросорбенти, глутаргін, рифампіцин, АГТП.
Порушення формування міцел жовчі, обумовлене зміною складу жовчних кислот.	Хвороби кишковника, обумовлені надлишковим бактеріальним ростом, і дисбактеріозом, парентеральное харчування.	Урсодезоксихолева кислота (УДХК), рифампіцин, фенобарбитал, знтеросорбенти, глутаргін, тіотриазолін, лактульоза, пробіотики, біфідо і лактобактерін, АГТП.
Порушення цілісності каналікули (мембран, мікрофіламентів, клітинних з'єднань).	Ліки, оральні контрацептиви, бактеріальні інфекції, хвороба Бейлера.	Гептрал, рифампіцин, знтеросорбенти, глутаргін, АГТП.
Порушення цілісності епітелію проток і їхньої прохідності.	ПБЦ, ПСХ. вторинний склерозуючий холангіт, стан після пересадження печінки, ідіопатична дуктопенія, біліарна атрезія.	УДХК або рифампіцин у сполученні з гептралом, знтеросорбенти, глутаргін, імуносупресорна терапія, АГТП. "
Моторно - евакуаторі порушення транспоршої функції внутрішньо - та поза печінкових жовчних проток.	Первинні і вторинні дискінезії ДПК, жовчного міхура, сфінктерного апарату проток печінки, асоційованих з хелікобактеріозом.	У гострому періоді ВХ - гептрал, УДХК, рифампіцин, знтеросорбенти, глутаргін, тіотриазолін, АГТП. Після подолання біохімічних проявів ВХ - протизапальна і прокінетична терапія з урахуванням типу дискінезії ГБС, призначення холекінетиків перед прийомом їжі і проведення локальної фізіотерапії на область жовчного міхура (теплові процедури, електрофорез з новокаїном, гангліоблокаторами, МРТ) під час міжтравного періоду ДПК, при необхідності - повторна ерадикація НР.