



ФГБУ «УНМЦ»
УД Президента
РФ, кафедра
гастроэнтерологии,
г. Москва

Урсодезоксихолевая кислота в лечении больных с билиарным сладжем

Д.м.н., проф. О.Н. МИНУШКИН, к.м.н. Г.А. ЕЛИЗАВЕТИНА,
к.м.н. О.И. ИВАНОВА, О.Ф. ШАПОШНИКОВА

Проведено исследование, в процессе которого были доказаны эффективность и безопасность урсотерапии при билиарном сладже (БС). Препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) являются единственными лекарственными средствами с доказанным действием на основные звенья билиарного литогенеза. В процессе исследования клинически оценивалась эффективность препарата Урдокса, его переносимость. На фоне терапии у всех больных отмечалась положительная динамика в виде исчезновения или уменьшения интенсивности и частоты возникновения болевых ощущений, тяжести в правом подреберье и симптомов диспепсии.

Термином «билиарный сладж» (БС) обозначают любую неоднородность желчи, выявляемую при эхографическом исследовании. Термин БС – biliary sludge – впервые появился в 1970-х гг. в англоязычной литературе (в переводе с англ. sludge означает «ил, грязь»). Адекватного эквивалента в русском языке не было найдено, поэтому этот термин был внедрен в отечественную литературу в оригинальной транскрипции. Согласно последней классификации желчнокаменной болезни (ЖКБ), утвержденной на 3-м съезде Научного общества гастроэнтерологов России в 2002 г., БС отнесен к начальной, предкаменной стадии ЖКБ.

По характеру макроскопической картины при УЗИ выделено 3 варианта БС [1–4]:

1. Микролитиаз – взвесь мелких гиперэхогенных частиц (ВГЧ), смещаемых при изменении поло-

жения тела, не дающих акустической тени.

2. Эхонеоднородная желчь с наличием различной плотности сгустков (ЭЖС), смещаемых и не дающих акустической тени.

3. Сочетание замазкообразной желчи (ЗЖ) с микролитами.

Наиболее часто встречается БС в виде ВГЧ (в 76% случаев), в то время как частота остальных вариантов не превышает 10–12%. Предполагают, что БС в виде взвеси микролитов является более легкой формой по сравнению с вариантом в виде ЗЖ.

Причины, обуславливающие образование той или иной формы БС, на сегодняшний день неизвестны. В общей популяции населения среди лиц, не страдающих ЖКБ, частота БС не превышает 1,7–4%, а среди лиц, предъявляющих жалобы со стороны органов желудочно-кишечного тракта, он встречается в 7,5%. В то же время

у пациентов с жалобами, характерными для диспепсии билиарного типа, частота БС значительно увеличивается и достигает 24–74% [5, 6]. БС у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с холестазом встречаются в 66% случаев. БС в 100% случаев сопровождается первичным билиарным циррозом печени (ПБЦ) и первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) [7].

По литературным данным, при естественном течении БС в 8–20% случаев происходит формирование конкрементов в желчном пузыре (ЖП), а в 18–70% – их спонтанное исчезновение [1–5, 8].

Факторы, способствующие формированию БС, те же, что и при холецистолитиазе [7]: перенасыщение желчи холестерином, снижение сократительной функции желчного пузыря (СФЖП) и нарушение равновесия между активностью пронуклеирующих (гликопроте-



ины слизи, иммуноглобулины, ионизированный кальций, билирубин, фосфолипаза) и антигуклеирующих (желчные кислоты, аполипопротеины А1 и А2, лецитин, ацетилсалициловая кислота) факторов. Биохимическое исследование желчи при БС показывает снижение холатохолестеринового коэффициента и повышение индекса насыщения холестерином (ИНС – соотношение холестерина, желчных кислот и фосфолипидов). Наиболее быструю прогрессию процессов холелитиаза способствует билиарная дисфункция в виде гипотонии ЖП и гипертонуса сфинктера Одди.

Примерно в 50% случаев у пациентов с БС обнаруживается снижение СФЖП, что является одним из существенных факторов патогенеза заболевания. При проведении ультрасонографии, которая является основным методом диагностики БС, важно исследовать сократительную способность ЖП. В формировании БС выделяют несколько этапов:

- 1) перенасыщение желчи холестерином;
- 2) нуклеация и преципитация кристаллов холестерина;
- 3) агрегация кристаллов в микролиты и их последующий рост.

Для диагностики БС помимо сонографии применимо микроскопическое и биохимическое исследование пузырной желчи, позволяющее уточнить ее химический состав.

В этих целях информативным методом является этапное хроматическое дуоденальное зондирование, позволяющее исследовать нарушения процессов желчеобразования, желчеотделения, оценить моторику билиарного тракта, установить степень билиарной недостаточности.

Клиническая картина при БС не имеет специфической симптоматики. Все его проявления обусловлены наличием функциональных расстройств сфинктера Одди и ЖП. Первый вариант БС – легкооседаемый осадок мелких частиц – чаще протекает бессимптомно, считается легкообратимой формой, СФЖП в этом случае сохранена.

Второй вариант БС – эхогетерогенная желчь с наличием сгустков – отличается рецидивирующим течением, наличием болевого и диспепсического синдромов, СФЖП при этом умеренно снижена [6]. В ряде случаев прохождение сладжа по общему желчному протоку может сопровождаться клиникой «желчной колики».

При третьем варианте БС клинические проявления варьируют: болевой синдром рецидивирует, сочетается со значительно сниженной СФЖП или с «отключенным» ЖП; выражены диспепсические проявления, запоры. Течение БС достаточно часто осложняется билиарным панкреатитом, дисфункцией или стенозом сфинктера Одди, реже – острым холециститом, холангитом [9]. Нередко сочетание БС с холестерозом ЖП (37–70% случаев). Приведенные литературные данные свидетельствуют о необходимости своевременного выявления БС и проведения терапевтических мероприятий, направленных на его ликвидацию.

Опыт ЦНИИ гастроэнтерологии [2] позволил определить показания к назначению терапии у больных с различными вариантами БС:

- при БС, сопровождающемся клиническими проявлениями;
- при бессимптомном течении БС и стойком его выявлении на протяжении 3 месяцев.

Основные принципы патогенетической терапии при БС предусматривают снижение продукции холестерина гепатоцитами, повышение синтеза первичных желчных кислот, увеличение экскреции холестерина с желчью и уменьшение его всасывания в кишечнике, восстановление сократительной функции ЖП и кишечного транзита.

На сегодняшний день наиболее часто для лечения больных с БС используют препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [3, 6, 8]. В настоящее время это единственные препараты с доказанным действием на основные звенья билиарного литогенеза. УДХК уменьшает всасывание холестерина в кишечнике, тормозит его синтез, образует жидкие кристаллы с хо-

Методом патогенетической терапии билиарного сладжа является лечение препаратом Урдокса. Зарегистрирована полная биоэквивалентность Урдокса с ведущими лекарственными средствами, содержащими урсодезоксихолевую кислоту.

лестерином, способствует восстановлению эвакуаторной функции ЖП [10, 11].

По данным ЦНИИ гастроэнтерологии [3] (2006), эффективность урсотерапии в дозе 10 мг/кг на ночь в течение 3 месяцев при БС в форме ВГЧ составила 60%, при БС в форме ЭЖС – 85,7%, при БС в форме ЗЖ – 87,5%.

Была доказана также целесообразность использования препарата растительного происхождения с холеретическим и холекинетическим эффектом – Гепабене по 1–2 капсулы 3 раза в сутки на протяжении 1–3 месяцев. Лечение БС препаратом Гепабене было эффективно у 73,3% больных.

В 2010 г. на российском фармацевтическом рынке компанией «Фармпроект» представлен отечественный препарат на основе УДХК – Урдокса. Зарегистрирована полная биоэквивалентность препарата Урдокса с ведущими лекарственными средствами, содержащими УДХК.

С целью оценки эффективности и безопасности препарата Урдокса нами проведено обследование 20 пациентов с наличием различных сонографических вариантов БС, сохраняющегося у больных более 3 месяцев.

Возраст пациентов варьировал от 17 до 76 лет, средний возраст составил $49,9 \pm 8,9$ лет. В исследовании участвовали 11 мужчин и 9 женщин. БС в 10% случаев сопутствовал хронический бескаменный холецистит. В 20% случаев БС сочетался с хроническим панкреатитом, в 15% случаев – с хроническим стеатогепатитом.



Методы оценки эффективности лечения

Эффективность препарата Урдокса оценивалась клинически: пациенты вели дневник наблюдения, отмечая выраженность таких симптомов, как боли в правом подреберье, диспепсия, кишечные расстройства по 3-балльной системе. В динамике проводились биохимическое исследование крови (АСТ, АЛТ, холестерин, ЩФ, билирубин, ГГТ, общий белок), клинический анализ крови, УЗИ для оценки выраженности билиарного сладжа и моторно-тонических расстройств ЖП. Переносимость терапии препаратом Урдокса оценивалась на основании регистрации побочных реакций.

Препарат Урдокса назначался в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки однократно через 1 час после ужина в течение 1 месяца. В конце исследования пациенты оценивали переносимость препарата по следующим критериям:

- очень хорошая: отсутствие побочных реакций;
- хорошая: побочные реакции легкой степени, не требующие прекращения терапии;
- удовлетворительная: развитие побочных реакций средней степени тяжести, требующих уменьшения дозы препарата;
- неудовлетворительная: развитие серьезных побочных явлений, требующих прекращения лечения и проведения терапии возникших осложнений.

Результаты исследования

У 8 больных выявлялся первый вариант БС в виде ВГЧ, не дающих акустической тени; у 12 – второй вариант БС в виде ЗЖ. У одного пациента БС сочетался с холестерином ЖП. В 35% случаев отмечалось латентное течение патологии. 13 больных (65%) предъявляли жалобы на ноющие боли (8 человек) или ощущение тяжести в правом подреберье (5 человек), половина пациентов ощущала горечь во рту, 4 человека (20%) – тошноту, у 8 больных (40%) наблюдался метеоризм, у 5 человек (25%) – нарушения стула. По данным УЗИ, у 11 пациентов (55%) отмечена гипотоничес-

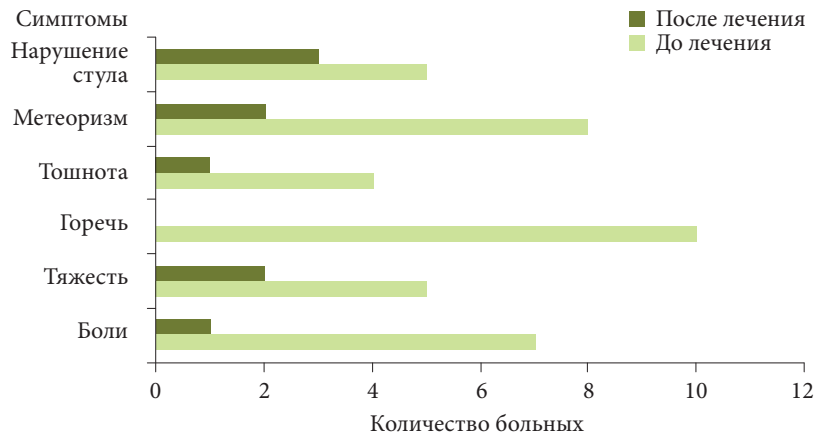


Рис. Динамика основных клинических симптомов у обследуемых пациентов до и после терапии препаратом Урдокса

ки-гипокинетическая дисфункция ЖП, у 8 человек (40%) – сохранная СФЖП, у одного больного (5%) – гиперкинетическая дисфункция ЖП. В 85% случаев БС протекал на фоне неизменной стенки ЖП, в 5% – на фоне холестероза ЖП.

Через месяц лечения полная элиминация БС зарегистрирована у 65% пациентов (13 человек), у 15% пациентов (3 человека) с сохраняющимся БС отмечена четкая положительная динамика: количество взвеси уменьшилось более чем на 50%. У 5 человек с БС второго варианта терапия препаратом Урдокса была продолжена, после 2 месяцев лечения еще у 2 из 5 человек отмечена элиминация БС, у 3 больных БС сохранялся, а у одной больной через 2 месяца сформировались мелкие конкременты ЖП. Урсотерапия способствовала восстановлению СФЖП у 9 пациентов.

На фоне терапии у всех больных отмечалась положительная динамика: у 6 из 13 человек, предъявляющих жалобы исходно (46,1%), – в виде исчезновения болевых ощущений, тяжести в правом подреберье, тошноты и метеоризма, у остальных 7 человек (54%) – в виде уменьшения интенсивности и частоты вышеуказанных симптомов (рис.). Ранее беспокоившее ощущение горечи во рту исчезло у всех больных. Отрицательной динамики лабораторных показателей зафиксировано не было.

Прямой корреляции между уровнем холестерина в крови и БС ни

до, ни после лечения не отмечено. Ни в одном случае не были зарегистрированы нежелательные явления. Пациенты оценивали переносимость препарата как очень хорошую и хорошую.

Заключение

Применение препарата Урдокса при БС характеризовалось высокой клинической эффективностью у 80% пациентов. Лечение препаратом Урдокса в дозе 15 мг/кг в течение 1 месяца способствовало эффективной элиминации БС у 65% пациентов (13 человек) и выраженной положительной динамике у 15% (3 пациента), привело к регрессу клинических и сонографических проявлений билиарной дисфункции. Отмечена очень хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных реакций.

Таким образом, методом патогенетической терапии БС является лечение препаратами УДХК. Продолжительность курса лечения препаратом Урдокса должна зависеть от формы БС. При первом варианте БС – в виде взвеси гиперэхогенных мелких частиц – было достаточно месячного курса терапии. При втором варианте БС требуется удлинение сроков лечения либо применение более высоких доз препарата.

Высокая эффективность проводимой терапии открывает перспективы применения препаратов УДХК для первичной профилактики ЖКБ. ☺



Литература

**О.Н. МИНУШКИН, Г.А. ЕЛИЗАВЕТИНА, О.И. ИВАНОВА,
О.Ф. ШАПОШНИКОВА**
**Урсодезоксихолевая кислота в лечении больных
с билиарным сладжем**

1. *Ильченко А.А.* Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004. 200 с.
2. *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.
3. Билиарный сладж: от патогенеза к лечению: метод. рекомендации / Сост. А.А. Ильченко и соавт. М.: ЦНИИГЭ, 2006. 48 с.
4. *Ильченко А.А.* Заболевания желчного пузыря и желчных путей. М.: Анахарсис, 2006. 448 с.
5. *Ильченко А.А., Делюкина О.В.* Клиническое значение билиарного сладжа // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2005. Т. 7. № 2. С. 134–137.
6. *Мехтиева С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Богданов Р.Н.* Билиарный сладж: нерешенные вопросы // Лечащий врач. 2007. № 6. С. 24–28.
7. *Тухтаева Н.С., Мансуров Х.Х., Мансурова Ф.Х.* О молекулярном механизме формирования билиарного сладжа // Проблемы ГАЭЛ. 2006. № 1–2. С. 40–47.
8. *Jungst C., Kullak-Ublick G.A., Jungst D.* Gallstone disease: microlithiasis and sludge // Best Pract. Res. Gastroenterol. 2006. Vol. 20. № 6. P. 1053–1062.
9. *Топчий Н.В., Топорков А.С.* Холелитиаз и билиарный сладж: современный взгляд на проблему: учебное пособие. 2011. М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2011. 48 с.
10. *Минушкин О.Н.* Урсодезоксихолевая кислота (Урсосан) в практике терапевта и гастроэнтеролога: методич. пособие. М., 2009.
11. *Минушкин О.Н., Максимов В.А.* Билиарно-печеночная дисфункция. Понятие, классификация, диагностика, лечебные подходы и место Одестона в лечении. М., 2008. 26 с.