

БИЛИАРНЫЙ СЛАДЖ КАК НАЧАЛЬНАЯ СТАДИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ

Результаты отечественных эпидемиологических исследований по распространенности желчнокаменной болезни (ЖКБ) свидетельствуют о том, что она составляет 10–15% среди взрослого населения. При этом частота ее возрастает у лиц молодого возраста и даже у детей [1]. Эффективность консервативной терапии, несмотря на определенные достижения в этой области, остается низкой. Анализ результатов лечения препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) больных ЖКБ показал, что полное растворение конкрементов в различные сроки произошло у 77 из 210 больных (36%), а частичное – у 55 (26%) [2]. По нашим данным, более эффективно растворение мелких (до 5 мм) камней (71,5%) [5]. В целом причины низкой эффективности заключаются в большой продолжительности лечения, его высокой стоимости и достаточно низкой комплаентности пациентов.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, факторы риска ЖКБ, терапия, урсодезоксихолевая кислота, Эсхол®.

O.N. MINUSHKIN, MD, Prof., L.V. MASLOVSKY, MD, O.A. EREMENKO, O.F. SHAPOSHNIKOVA, M.S. MAKAROVA
FGBU DPO CGMA of the President Affairs Administration of the Russian Federation
BILIARY SLUDGE AS THE INITIAL STAGE OF CHOLELITHIASIS. THERAPY AND PREVENTION

The results of domestic epidemiological studies on the prevalence of gallstone disease (GSD) indicate that it amounts to 10–15% of the adult population. The frequency increases in young adults and even in children [1]. The effectiveness of conservative therapy, despite certain achievements in this area remains low. Analysis of the results of treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) in patients with GSD showed that complete dissolution of stones in different periods occurred in 77 of 210 patients (36%) and dissolution in part – in 55 (26%) [2]. According to our data, dissolution of small (<5 mm) stones is more effective (71,5%) [5]. In general, the causes of the low efficiency lies in the long duration of treatment, its high costs and relatively low compliance of patients.

Keywords: cholelithiasis, biliary sludge, cholelithiasis risk factors, therapy, ursodeoxycholic acid, Exhol.

Важное практическое значение имеет современная отечественная клиническая классификация ЖКБ, которая выделяет ее предкаменную стадию в виде трех вариантов билиарного сладжа (БС) по данным ультразвукового исследования (УЗИ): 1) микролитоаз (взвесь гиперэхогенных частиц, не дающих акустической тени); 2) замазкообразная желчь (эхонеоднородная желчь с наличием участков, приближающихся по эхогенности к паренхиме печени, смещаемых или фиксированных к стенке желчного пузыря (ЖП)); 3) сочетание замазкообразной желчи с микролитами [3].

Выделение предкаменной стадии ЖКБ позволяет активно проводить первичную и вторичную профилактику холелитиаза. Первичная профилактика состоит в предотвращении появления камней путем воздействия на модифицируемые факторы риска развития ЖКБ. Понятие о факторах риска ЖКБ сформировалось в результате накопления большого фактического материала в ходе массовых обследований населения, которые показали наличие целого ряда факторов, ассоциированных с ЖКБ. К ним относятся: избыточная масса тела, женский пол, низкая физическая активность, возраст старше 50 лет, отягощенная по ЖКБ наследственность, перенесенный инфекционный гепатит, нарушение сократительной функции и деформация ЖП, многократные беременности, гиперлипидемия, несбалансированное питание, мочека-

менная болезнь, сахарный диабет, заболевания желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы, способствующие застою желчи, и др. Результаты проведенных нами ранее исследований позволили определить группы высокого риска развития ЖКБ, где частота обнаружения холелитиаза составляла 11–39,7% [4]. К ним, в частности, относятся практически здоровые лица, имеющие в среднем 6 факторов риска (ожирение, гиперлипидемия, низкая физическая активность и др.); больные с дисфункцией желчевыводящих путей; больные с хроническим бескаменным холециститом.

Тактика ведения больных на стадии БС, согласно национальным рекомендациям НОГР по диагностике и лечению ЖКБ (2013), определяется вариантом БС. Больным с впервые выявленным БС в форме взвешенных гиперэхогенных частиц, при отсутствии клинической симптоматики рекомендуют диетотерапию (дробное питание и ограничение употребления легкоусваиваемых углеводов и холестеринасодержащих продуктов) и динамическое наблюдение с повторным проведением УЗИ через 3 мес. При сохранении БС в течение 1 мес. помимо диетотерапии показано медикаментозное лечение препаратами УДХК в дозе 10–12,5 мг/кг. Больным с БС в форме эхонеоднородной желчи с наличием сгустков и замазкообразной желчи вне зависимости от клинической симптоматики необходимо проведение консервативной терапии препаратами УДХК в

дозе 10–15 мг/кг массы тела однократно на ночь в течение 1–3 мес. с контрольными УЗИ ежемесячно.

В 2015 г. на отечественном фармацевтическом рынке появился первый отечественный лекарственный препарат УДХК в дозе 500 мг – Эксхол® 500 мг. Данный препарат УДХК произведен из субстанции, соответствующей Европейской фармакопее 8-го выпуска. Биоэквивалентность препарата Эксхол® была подтверждена в сравнении с референсным лекарственным средством, содержащим УДХК. Использование дозы УДХК 500 мг способствует повышению приверженности пациентов терапии за счет удобства приема (используется меньшее количество таблеток) и его более низкой стоимости по сравнению со многими другими препаратами УДХК, что позволяет добиться более высокой эффективности терапии.

Выделение предкаменной стадии ЖКБ позволяет активно проводить первичную и вторичную профилактику холелитиаза

Нами было проведено открытое несравнительное исследование с оценкой эффективности и безопасности применения препарата УДХК Эксхол® 500 мг («Канонфарма продакшн», РФ) в дозе 15 мг/кг веса однократно на ночь в течение 56 дней в лечении 20 больных с БС.

В задачи исследования входило:

1. Изучение клинической эффективности по динамике болевого, диспепсического синдрома и синдрома кишечной дисфункции.
2. Определение динамики БС.
3. Оценка безопасности и переносимости препарата путем регистрации побочных эффектов и динамики биохимических показателей.
4. Оценка факторов риска ЖКБ у исследуемых больных.

Дизайн исследования – открытое несравнительное клиническое проспективное исследование.

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет; пациенты с БС (1-го, 2-го или 3-го типа).

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

Оценка клинической картины по данным индивидуального дневника, УЗИ органов брюшной полости с оценкой сократительной способности ЖП и БС (исходно, через 1 мес. и по окончании лечения); биохимическое исследование крови (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, билирубин, холестерин) выполнялась до и после лечения. После включения в исследование препарат Эксхол® 500 мг назначали в дозе 15 мг/кг веса однократно на ночь в течение 56 дней.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 20 пациентов с БС (мужчин – 7 человек (35%), женщин – 13 человек (65%). Средний возраст пациентов составил 54,2 ± 8,2 года.

Диагноз «билиарный сладж» установлен на основании УЗИ органов брюшной полости с оценкой сократимости ЖП. Пациенты были распределены на три группы: 1-я включала в себя 7 больных с 1-м типом БС (микролитиаз), 2-я – 11 человек со 2-м типом БС (замазкообразная желчь), 3-я – 2 человека с 3-м типом БС (сочетание замазкообразной желчи с микролитиазом).

Результаты исследования анализировали с помощью компьютерной программы Statistica 6 (Statsoft, США) с применением непараметрических методов статистического анализа (χ^2 с поправкой Йетса). За статистически значимые принимали отличия на уровне $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка клинических проявлений. Проведен анализ характера и частоты жалоб у изучаемых пациентов до и после лечения. Результаты изучения показали, что до лечения у больных с БС клиническая симптоматика была выражена достаточно интенсивно. Результаты представлены в *таблице 1*.

На фоне лечения препаратом Эксхол® 500 мг у большинства пациентов отмечена полная элиминация симптомов. У всех больных полностью были купированы такие симптомы, как чувство быстрого насыщения, запоры, боли по ходу кишечника.

Оценка динамики БС и сократительной способности ЖП. Динамика ультразвуковой картины БС в ходе лечения представлена в *таблице 2*.

Результаты динамического УЗИ, представленные в *таблице 2*, наглядно демонстрируют положительный

Таблица 1. Доля пациентов с полной элиминацией симптомов

Симптом	До лечения (количество пациентов)	После лечения (количество пациентов)	Доля пациентов с полной элиминацией симптомов, %
Боли в правом подреберье	12 (60%)	4 (20%)*	67
Тяжесть в правом подреберье	16 (80%)	6 (30%)*	62,5
Горечь во рту	11 (55%)	4 (20%)*	64
Чувство быстрого насыщения	10 (50%)	0 (0%)*	100
Метеоризм	13 (65%)	3 (15%)*	77
Боли по ходу кишечника	4 (20%)	0 (0%)	100
Тошнота	9 (45%)	1 (5%)*	89
Отрыжка	14 (70%)	3 (15%)*	79
Изжога	11 (55%)	4 (20%)*	64
Запоры	3 (15%)	0 (0%)	100

* различия достоверны, $p \leq 0,05$

Таблица 2. Динамика ультразвуковой картины БС

Исчезновение БС	1-й тип (n = 7)	2-й тип (n = 11)	3-й тип (n = 2)
Через 1 месяц	1 (14,3%)	7 (63,6%)	-
Через 2 месяца	1 (14,3%)	3 (27,3%)	2 (100%)
Итого	2 (28,6%)	10 (90,9%)	2 (100%)

эффект литолитической терапии препаратом Эксхол® 500 мг №50 в дозе 15 мг/кг/массы тела. Максимальный литолитический эффект зарегистрирован по отношению к двум вариантам БС – 2-го и 3-го типа. У больных со 2-м типом исчезновение БС через 1 мес. отметили у 7 (63,6%) больных, через 2 мес. – еще у 3 пациентов. У 2 больных с 3-м типом исчезновение БС наблюдали через 2 мес.; при промежуточном контроле отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения количества микролитов и взвеси (рис. а, б, в).

Таким образом, в результате литолитической терапии препаратом Эксхол® 500 мг №50 в течение 2 мес. исчезновение БС наблюдали у 14 из 20 пациентов (70%). Распределение по группам: 28,6%, 90,9% и 100% для 1-го, 2-го и 3-го типов БС соответственно.

Результаты изучения сократительной способности ЖП и тоничности сфинктера Одди (СО) представлены в таблице 3, из которой видно, что у 90% изученных больных исходным фоном, на котором формировался БС, было либо снижение сократительной способности ЖП (60%), либо гипертонус СО (30%). Тот и другой вид билиарной дисфункции приводят к нарушению опорожнения ЖП, застою желчи в нем и создают условия для формирования БС.

Результаты изучения сократительной функции ЖП после лечения представлены в таблице 4.

На фоне лечения сократительная способность ЖП и тонус СО нормализовались у 25% больных, и это, по всей вероятности, явилось причиной купирования БС. Общий эффект по купированию сладжа за изученный срок лечения (56 дней) составил 70%, что дает основание связать это с метаболическим эффектом. Если мы хотим повысить

Таблица 3. Исходное состояние сократительной способности ЖП и СО

Тип БС	Гипокинезия	Нормокинезия	Гиперкинезия	Гипертонус СО
1-й тип (n = 7)	3	4	-	1
2-й тип (n = 11)	8	2	1	5
3-й тип (n = 2)	1	1	-	-
Итого	12 (60%)	7 (35%)	1 (5%)	6 (30%)

Таблица 4. Оценка сократительной способности ЖП и СО после лечения

Тип БС	Гипокинезия	Нормокинезия	Гиперкинезия	Гипертонус СО
1-й тип (n = 7)	4	2	1	-
2-й тип (n = 11)	3	5	3	4
3-й тип (n = 2)	1		1	1
Итого	8 (40%)	7 (35%)	5 (25%)	5 (25%)

эффективность лечения, то должны либо продлевать сроки лечения, либо увеличивать дозу УДХК, либо делать лечение комбинированным, вводя в комплекс лечения регуляторы (стимуляторы) моторики билиарной системы.

Оценка безопасности и переносимости препарата. У 5 (25%) больных наблюдали урежение частоты стула до 1 раза в 2–3 дня, при этом до лечения стул был ежедневным. Однако это не повлияло на качество жизни и не потребовало назначения какого-либо лечения. У 1 больного частота стула увеличилась (с 1 раза в день до 2–3 раз в день через 2 нед. лечения), что не повлияло на качество жизни, не требовало дополнительного лечения.

Рисунок. Результаты динамического УЗИ



Пациентка А., 51 г. УЗИ ЖП: размеры 75,0 x 35,0 мм, стенка утолщена до 4,0 мм, в просвете – гиперэхогенный осадок в виде конгломерата – 3-й тип, занимающий 1/3 полости. Сократительная способность ЖП – 36%



Пациентка А., 51 г. Через 1 мес. терапии препаратом Эксхол® 500 мг контурировалась стенка, уменьшилось количество осадка, восстановилась сократительная способность ЖП



Пациентка А., 51 г. Через 2 мес. терапии препаратом Эксхол® 500 мг толщина стенки ЖП уменьшилась до 2,5 мм, почти полностью исчез осадок

Таблица 5. Биохимические показатели до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения
АЛТ (Ед/л)	26,1 ± 8,5	19,8 ± 9,4
АСТ (Ед/л)	38,5 ± 7,8	28,2 ± 8,3
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	104,6 ± 13,2	104,0 ± 11,4
Гамма-ГТ (Ед/л)	46,5 ± 9,5	25,4 ± 11,6
Билирубин (моль/л)	13,9 ± 4,1	11,3 ± 3,2
Холестерин (моль/л)	5,0 ± 2,1	5,1 ± 1,9

У 1 больной через 7 дней лечения появились диарея, усиление болей в животе, что послужило причиной отказа от продолжения лечения.

У 1 больной через 1 мес. наблюдали увеличение объема ЖП до 145,1 мл (до лечения – 118 мл), что свидетельствовало о дальнейшем снижении сократительной способности ЖП, при этом фиксировалось и отсутствие динамики со стороны БС.

Динамика биохимических показателей представлена в *таблице 5*.

Достоверных изменений со стороны биохимических показателей после проведенного лечения не наблюдали.

Заключая этот раздел исследования, следует фиксировать безопасность лечения. Осложнения (диарея) встречаются редко и не требуют дополнительного лечения. В нашем исследовании мы зафиксировали нечастое осложнение – снижение сократительной способности ЖП. Важно, что это не имело никаких клинических последствий, кроме того, что БС сохранился, и это требует обязательного УЗИ-контроля и коррекции лечения по ходу приема препаратов УДХК.

В результате литолитической терапии препаратом Эксхол® 500 мг № 50 в течение 2 мес. исчезновение БС наблюдали у 14 из 20 пациентов (70%)

Оценка факторов риска ЖКБ у исследуемых больных. Изучение факторов риска ЖКБ в данной группе больных представлено в *таблице 6*, из которой видно, что в проведенном клиническом исследовании большую часть пациентов составляли больные, входящие в группы риска по ЖКБ. 12 (60%) больных имели дисфункцию ЖП, т. е. исходно относились к группе высокого риска развития ЖКБ. Кроме того, к группам риска относились больные после дистальной резекции желудка – 2 (10%), больные с холестерозом ЖП – 1 (5%), больные с хроническим бескаменным холециститом – 2 (10%). Некоторые больные оказывались сразу в двух группах риска.

Согласно полученным данным, основными факторами риска являлись женский пол, возраст более 50 лет, забо-

Таблица 6. Частота факторов риска в исследованной группе больных

Факторы риска	n (%)
Избыточный вес	9 (45)
Женский пол	13 (65)
Низкая физическая активность	6 (30)
Возраст > 50 лет	12 (60)
Наследственные факторы	3 (15)
Инфекционный гепатит в анамнезе	0 (0)
Снижение функции ЖП	12 (60)
Множественные беременности	2 (10)
Гиперлипидемия	8 (40)
Несбалансированное питание	3 (15)
МКБ	4 (20)
Сахарный диабет	3 (15)
Заболевания ЖКТ, способствующие застою желчи	12 (60)

левание ЖКТ, способствующие застою желчи, и избыточная масса тела. Среднее количество составило 4,6 фактора риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение клинической эффективности с учетом динамики болевого, диспепсического синдрома и синдрома кишечной дисфункции показало исчезновение симптомов более чем у 62% пациентов.

Эффективность препарата Эксхол® 500 мг сопоставима с данными других исследований в отношении частоты элиминации БС при использовании препаратов УДХК в течение 3-х мес. [6]. На фоне приема препарата Эксхол® 500 мг у 70% больных наблюдали полное исчезновение БС при сроках терапии 2 мес. Максимально выраженный литолитический эффект отметили у пациентов со 2-м и 3-м типом БС. Недостаточно выраженная эффективность терапии у больных с 1-м типом БС может быть рассмотрена с позиции сохраняющейся гипокинезии ЖП в этой группе. Кроме того, рекомендуемые сроки терапии УДХК составляют 1–3 мес., что также может объяснять полученный результат – части больных требуется более длительное лечение. С учетом сохраняющейся сниженной сократительной способности ЖП профилактика рецидивов БС должна включать соблюдение диеты; активизацию физической активности с применением специализированных комплексов упражнений, способствующих улучшению двигательной активности ЖП; использование холекинетиков (сульфат магнезии, ксилит, сорбит и др.) и препаратов смешанного действия: холеретиков/холекинетиков (растительные препараты, холагогум), зондовых и беззондовых тюбажей.

Необходимо также обратить внимание на нормализацию функции кишечника. Сохранение гипертонуса СО у 25% больных делает обоснованным применение в этой ситуации гимекромона или мебеверина (Спарекс®). Оценка безопасности и переносимости препарата Эксхол® 500 мг показала, что препарат хорошо переносится. Нежелательные явления (изменения частоты стула) были выражены слабо и не требовали отмены терапии или назначения сопутствующей терапии. Безопасность терапии также подтверждалась отсутствием динамики биохимических показателей.

Эффективность препарата Эксхол® 500 мг сопоставима с данными других исследований в отношении частоты элиминации БС при использовании препаратов УДХК в течение 3-х мес.

Оценка факторов риска ЖКБ у исследуемых больных показала, что средняя частота их составляла 4,6. Однако 85% пациентов входили в группы риска (дисфункция ЖП, холестероз ЖП, дистальная резекция желудка, хронический бескаменный холецистит). Это лишний раз доказывает целесообразность выделения групп риска с динамическим ультразвуковым наблюдением за подобными больными, и это же должно определить дозы препаратов УДХК, продолжительность лечения и комбинированный характер терапии.

Выводы

1. Результаты открытого несравнительного исследования свидетельствуют о высокой эффективности препарата УДХК Эксхол® 500 мг («Канонфарма продакшн», РФ) в лечении больных с различными типами БС.
2. Дозы и сроки лечения должны определяться видом БС и факторами риска.
3. Препарат Эксхол® 500 мг безопасен, побочные эффекты возникают редко (5%) и не являются основанием для прекращения лечения.
4. Препарат Эксхол® 500 мг рекомендуется в клинической практике для лечения ЖКБ, в т. ч. в стадии БС, когда фиксируется максимальный эффект.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004, 200 с.
2. Ильченко А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*, 2010, 28: 1707-1713.
3. Ильченко А.А. Классификация желчнокаменной болезни. *Тер. архив*, 2004, 2: 75-79.
4. Масловский Л.В., Бурдина Е.Г., Хохлова С.Ю., Шапошникова О.Ф., Минушкин О.Н. Профилактика желчнокаменной болезни: решенные и нерешенные вопросы. *Кремлевская медицина*, 1998, 2: 19-22
5. Минушкин О.Н. Препараты урсодезоксихолевой кислоты в клинической практике (методическое пособие, издание 2-е, дополненное). М., 2016, 44 с.
6. Саблин О.А., Ильчишина Т.А., Ледовская А.А. Заболевания желчного пузыря. Возможности терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты. Методическое пособие. СПб.: Абсолют Н, 2013. 34 с.

ЭКСХОЛ®

№1

Первый в России препарат урсодезоксихолевой кислоты в дозе

КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН

РУ: АП-002956

Позволяет гибко дозировать препарат и сократить количество принимаемых таблеток

Повышает приверженность пациента к лечению

Информация для медицинских специалистов

Реклама