

Ирина ФИЛИПОВА

Литолитическая терапия

ПРИ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ ЖКТ

Сочетанная патология желудочно-кишечного тракта встречается в реальной клинической практике даже чаще, чем изолированное поражение отдельных органов. Это объясняется тесной анатомо-функциональной взаимосвязью гастрогепатодуоденальной зоны. Так, нередко желчно-каменная болезнь сопровождается не только дискинезией желчных путей, но и нарушениями функции двенадцатиперстной кишки, а также желудка и пищевода. В свою очередь при язвенной болезни отмечаются изменения качественного состава желчи. Подобные ситуации требуют от врача особого внимания к подбору фармакотерапии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ

По данным литературных источников, наиболее частой сочетанной патологией (50,9%) является язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, сопровождаемая патологией желчного пузыря, внепеченочных, желчных протоков (В.З.Маховский, 1995). По данным Н.Г.Лупаш, из 113 детей в возрасте от 1 года до 15 лет у 16 (14,1%) желчно-каменная болезнь сочеталась с язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки. М.С.Юнусов, наблюдавший 126 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, выявил, что у 54% из них заболевание сопровождалось дисфункцией желчных путей. При микроскопическом исследовании желчи у этих больных в 66% случаев обнаружены кристаллы холестерина, а при сочетании дисфункции желчного пузыря со спазмом сфинктера Одди — в 86% случаев.

А.А.Ильченко были проанализированы истории болезни 763 пациентов (141 мужчина, 622 женщины), обследованных в отделении патологии желчных путей ЦНИИ гастроэнтерологии с 2003 по 2008 г. Сочетание желчно-каменной болезни с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки было выявлено у 138 пациентов, что составило 18% от всего количества обследованных. Таким образом, исследования показали, что среди больных желчно-каменной болезнью имеется большая группа пациентов, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Система желчевыделения включает в себя печеночные протоки и сфинктеры и подчиняется многофакторной регуляции. Считается, что при каждом приеме пищи желчный пузырь сокращается в 1—2 раза. Желчь при этом поступает в кишечник, где участвует в пищеварении. Желчный пузырь натощак содержит 30—80 мл желчи, однако при застое ее количество может увеличиваться. У женщин желчный пузырь в состоянии функционального покоя имеет несколько больший объем, чем у мужчин, но сокращается быстрее. С возрастом сократительная функция желчного пузыря снижается.

Секреция желчи идет непрерывно в течение суток с некоторыми колебаниями; за сутки у человека выделяется от 0,5 до 2 литров желчи. Направление движения желчи опре-

деляется градиентом давления, который в основном поддерживается деятельностью сфинктера Одди.

В случае нарушений в системе желчевыделения и изменения метаболизма и физико-химических свойств желчи создаются условия для развития желчно-каменной болезни. Кроме того, установлено, что тонус двенадцатиперстной кишки влияет на выход желчи, причем поступление кислого химуса в кишку и раздражение большого дуоденального соска могут вызвать его спазм на 4—10 и более минут. В свою очередь билиарный рефлюкс, часто сопровождающий патологию желчевыводящей системы, способствует развитию гастрита и эзофагита.

Таким образом, реальная клиническая практика, а именно сочетанная патология гепатобилиарной системы, двенадцатиперстной кишки, желудка и пищевода, требует применения эффективной комбинированной терапии.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ХОЛЕЛИТИАЗА

В настоящее время желчно-каменной болезнью страдают почти каждая пятая женщина и каждый десятый мужчина. По некоторым данным, число больных за каждые 10 лет увеличивается в 2 раза. Внедрение малоинвазивных хирургических технологий привело к тому, что холецистэктомия стала основным методом лечения желчно-каменной болезни. Операция холецистэктомии в мире находится по частоте на 2 месте после аппендэктомии, что делает ее весьма затратным методом терапии. По данным E.Shaffer, в США ежегодно выполняется более 700 000 холецистэктомий и общая сумма затрат на лечение больных ЖКБ составляет около 6,5 млрд долл. В России таких подсчетов не проводилось, но известно, что в Москве за последние 5 лет частота этих операций увеличилась на 20%.

Эта ситуация вызывает тревогу у ведущих отечественных гастроэнтерологов. Так, А.А.Ильченко уверен, что у холецистэктомии в настоящее время сформирован ложный имидж «золотого стандарта» лечения холецистолитиаза. Вряд ли можно считать «золотым стандартом» метод, направленный на удаление органа и оставляющий без внимания основной патогенетический фактор — секрецию литогенной желчи. Сохраняющиеся после операции хроническая билиарная недостаточность и билиарные дисфункции в сочетании с

другими заболеваниями органов пищеварения, ассоциированными с желчно-каменной болезнью, обеспечивают развитие постхолецистэктомического синдрома. По разным оценкам, его частота достигает 40—50%. В связи с этим наиболее перспективным направлением является литолитическая терапия с применением препаратов желчных кислот, механизм действия которых хорошо изучен.

Результаты литолитической терапии во многом зависят от тщательности отбора больных, длительности терапии, соблюдения режима и регулярности приема препарата. Выделяют клинические и ультразвуковые критерии отбора больных для литолитической терапии.

К клиническим критериям относятся:

- отсутствие желчных колик или редкие приступы;
- отсутствие нарушения проходимости желчных протоков.

Ультразвуковыми критериями являются:

- размеры одиночного конкремента не более 10—15 мм;
- гомогенная, низкоэхогенная структура камня;
- поверхность, близкая к ровной или в виде «тутовой ягоды»;
- неинтенсивная, плохо заметная акустическая тень позади конкремента;
- объем конкрементов не более 1/3 объема желчного пузыря натощак;
- медленное падение конкремента при перемене положения тела;
- отсутствие нарушения проходимости желчных путей;
- фракция выброса желчного пузыря не менее 30—50%.

Противопоказания: литолитическая терапия противопоказана при наличии пигментных камней, холестериновых камней с высоким содержанием солей кальция, наличии камней более 10—15 мм в диаметре, в случаях, когда конкременты заполняют более 1/4—1/3 объема пузыря, при снижении сократительной функции желчного пузыря менее 30%, частых желчных коликах в анамнезе, а также при выраженном ожирении.

Эффективным средством литолитической терапии является препарат урсодезоксихолевой кислоты Урсосан.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) образуется в печени из 7-кетолитохолевой кислоты — продукта бактериального окисления хенодесоксихолевой кислоты и в норме содержится в желчи человека. Ее терапевтическое применение обусловлено рядом факторов.

Обладая высокими полярными свойствами, УДХК (Урсосан) встраивается в мембрану гепатоцита, холангиоцита и эпителиоцита желудочно-кишечного тракта, стабилизирует ее структуру и защищает клетку от повреждающего действия солей токсичных желчных кислот, снижая таким образом их цитотоксический эффект. Уменьшая концентрацию и стимулируя холерез, богатый бикарбонатами, УДХК (Урсосан) эффективно способствует разрешению внутрипеченочного холестаза. При холестазе активирует Ca^{2+} -зависимую α -протеазу и стимулирует экзоцитоз, уменьшает концентрацию токсичных желчных кислот (хенодесоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой и др.), концентрации которых у больных с хроническими заболеваниями печени повышены.

Конкурентно снижает всасывание липофильных желчных кислот в кишечнике, повышает их «фракционный» оборот при enteroгепатической циркуляции, индуцирует холерез, стимулирует пассаж желчи и выведение токсичных желчных кислот через кишечник.

Уменьшает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и понижения секреции в желчь; повышает растворимость холестерина в желчи, образуя с ним жидкие кристаллы; уменьшает литогенный индекс желчи, увеличивает в ней концентрацию желчных кислот, вызывает усиление желудочной и панкреатической секреции, усиливает активность липазы, оказывает гипогликемическое действие. Вызывает частичное или полное растворение холестериновых желчных камней, уменьшает насыщенность желчи холестерином, что способствует его мобилизации из желчных камней.

Результатом является растворение холестериновых желчных камней и предупреждение образования новых конкрементов.

Иммуномодулирующее действие обусловлено угнетением экспрессии антигенов гистосовместимости — HLA-1 — на мембранах гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах, нормализацией естественной киллерной активности лимфоцитов, образованием интерлейкина-2, уменьшением количества эозинофилов, подавлением иммунокомпетентных иммуноглобулинов (Ig), в первую очередь — IgM. Задерживает прогрессирование фиброза. Регулирует процессы апоптоза гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта.

Кроме того, Урсосан образует нетоксичные смешанные мицеллы с аполярными (токсичными) желчными кислотами, что снижает способность желудочного рефлюктата повреждать клеточные мембраны при билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите.

Таким образом, препарат Урсосан является гепатопротекторным средством, оказывающим желчегонное, холелитолитическое, гиполлипидемическое, гипохолестеринемическое и иммуномодулирующее действие.

Урсосан применяют внутрь, запивая небольшим количеством воды. Для растворения холестериновых желчных камней средняя суточная доза препарата составляет 10—15 мг/кг. Курс лечения — 6—12 месяцев и более до полного растворения камней. Всю суточную дозу препарата принимают однократно на ночь. Для профилактики повторного образования камней рекомендуется применение препарата в течение нескольких месяцев после растворения камней. После холецистэктомии для профилактики повторного холелитиаза — по 250 мг 2 раза в сутки в течение нескольких месяцев. При дискинезии желчевыводящих путей по гипокинетическому типу средняя суточная доза составляет 10 мг/кг в 2 приема в течение от 2 недель до 2 месяцев. При необходимости курс лечения рекомендуется повторить. При билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите — по 250 мг в сутки перед сном. Курс лечения — от 10—14 дней до 6 месяцев, при необходимости — до 2 лет.

Таблица. Расчет суточного количества капсул в зависимости от массы тела пациента и рекомендуемой дозы препарата на 1 кг массы тела (мг/кг/сут)

Масса тела	10 мг/кг/сут	12 мг/кг/сут	15 мг/кг/сут	20 мг/кг/сут	30 мг/кг/сут
19—25 кг	1 капс	1 капс	2 капс	2 капс	3 капс
26—30 кг	1 капс	1 капс	2 капс	2 капс	4 капс
31—35 кг	1 капс	2 капс	2 капс	3 капс	4 капс
36—40 кг	2 капс	2 капс	2 капс	3 капс	5 капс
41—45 кг	2 капс	2 капс	3 капс	4 капс	5 капс
46—50 кг	2 капс	2 капс	3 капс	4 капс	6 капс
51—55 кг	2 капс	3 капс	3 капс	4 капс	7 капс
56—60 кг	2 капс	3 капс	4 капс	5 капс	7 капс
61—65 кг	3 капс	3 капс	4 капс	5 капс	8 капс
66—70 кг	3 капс	3 капс	4 капс	6 капс	8 капс
71—75 кг	3 капс	4 капс	5 капс	6 капс	9 капс
76—80 кг	3 капс	4 капс	5 капс	6 капс	10 капс
81—85 кг	3 капс	4 капс	5 капс	7 капс	10 капс
86—90 кг	4 капс	4 капс	5 капс	7 капс	11 капс
91—95 кг	4 капс	5 капс	6 капс	8 капс	11 капс
96—100 кг	4 капс	5 капс	6 капс	8 капс	12 капс
101—105 кг	4 капс	5 капс	6 капс	8 капс	13 капс
106—110 кг	4 капс	5 капс	7 капс	9 капс	13 капс

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Необходимо отметить, что ранее назначение препаратов желчных кислот больным, страдающим сочетанием патологии гепатобилиарной системы с эрозивным гастритом и язвенной болезнью, считалось противопоказанным. Однако в последнее время исследователями (А.А.Ильченко и др.) признается, что в случае положительного эффекта (язвенный дефект в стадии рубца, эпителизация эрозий) стандартной противоязвенной терапии таким пациентам можно назначать УДХК под «прикрытием» ингибиторов протонной помпы в течение 1 месяца. В дальнейшем этим больным необходимо проводить ЭГДС-контроль каждые 3—6 месяцев с целью оценки состояния слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

В качестве ингибитора протонной помпы в этом случае весьма оправданным является применение омепразола как

одного из самых известных и исследованных препаратов. Противоязвенный препарат Цисагаст (омепразол) снижает кислотопродукцию — тормозит активность Н⁺/К⁺-АТФазы в париетальных клетках желудка и блокирует тем самым заключительную стадию секреции соляной кислоты (НСІ). Влияние омепразола (Цисагаста) на последнюю стадию образования НСІ является дозозависимым и обеспечивает эффективное подавление базальной и стимулированной секреции независимо от природы стимулирующего фактора.

Антисекреторный эффект после приема 20 мг наступает в течение первого часа, максимум — через 2 часа. Ингибирование 50% максимальной секреции продолжается 24 часа. Однократный прием в сутки обеспечивает быстрое и эффективное угнетение дневной и ночной желудочной секреции, достигающее своего максимума через 4 дня лечения и исчезающее к исходу 3—4 дня после окончания приема.

Вследствие единовременного перорального приема 20 мг препарата вызывается устойчивое снижение кислотности не менее чем на 80% в течение 24 часов у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и среднее снижение максимальной концентрации НСІ после стимуляции пентагастроном. У больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки прием 20 мг Цисагаста поддерживает внутрижелудочный рН на уровне 3 в течение 17 часов.

Показаниями к применению препарата являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивно-язвенные поражения, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), рефлюкс-эзофагит, гиперсекреторные состояния.

Капсулы принимают внутрь, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. В случае затрудненного глотания вскрыть капсулу, растворить содержимое в стакане воды и принять в течение 30 минут. Содержимое вскрытой капсулы разжевывать запрещено.

Таким образом, применение ингибитора протонной помпы обеспечивает терапевтический эффект в отношении кислотозависимых заболеваний и позволяет проводить литолитическую терапию пациентам с сочетанной патологией.