

Г.М. ПРОНИНА, Е.В. БЫСТРОВСКАЯ, д.м.н., А.А. ИЛЬЧЕНКО, д.м.н., Ю.Н. ОРЛОВА, к.м.н., Э.Я. СЕЛЕЗНЕВА, д.м.н.,
ГУ «Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ» г. Москвы

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛИТОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В статье приведен обзор и анализ собственного клинического опыта использования литолитической терапии (ЛТ) препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Проанализированы результаты литолитической терапии и факторы, их определяющие. На основании критического анализа опыта консервативного лечения желчнокаменной болезни предложены дополнительные критерии отбора больных с холецистолитиазом для повышения эффективности ЛТ.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, желудочно-кишечный тракт, желчная кислота, урсодезоксихолевая кислота

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) в настоящее время является одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, которое выявляется у 10–40% населения преимущественно трудоспособного возраста и имеет четкую тенденцию к росту и расширению возрастного диапазона в сторону омоложения. Со времени введения холецистэктомии Langenbuch в 1882 г. этот метод стал основным видом лечения ЖКБ, а после того, как в 1987 г. Муре провел первую лапароскопическую холецистэктомию [1], она получила статус золотого стандарта хирургического лечения ЖКБ. Однако холецистэктомия не компенсирует сложных патофизиологических нарушений, лежащих в основе ЖКБ, — дисхолии, билиарной недостаточности и дисфункции сфинктерного аппарата желчных путей. Поэтому с ростом оперативной активности в отношении больных ЖКБ отмечается и рост числа больных с постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС). В связи с этим особую актуальность и практическую значимость приобретают консервативные методы лечения желчнокаменной болезни. Препараты УДХК в настоящее время являются базисными в лечении и профилактике ЖКБ.

УДХК была обнаружена в желчи бурого медведя (что нашло отражение в ее названии: «урсус» — медведь). В китайской и японской медицине на протяжении многих веков желчь бурого медведя традиционно применялась для лечения различных заболеваний. В 1954 г. Т. Kanasawa описал метод синтеза УДХК. В 1975 г. японские исследователи описали действие УДХК на желчь (десатурация желчи, растворение мелких холестериновых камней). С этого времени препарат применяется для лечения больных с ЖКБ. В процессе лечения этих пациентов было обращено внимание на улучшение биохимических показателей крови, что дало начало активному изучению терапевтических эффектов УДХК при различной патологии печени.

Как известно, основными компонентами желчи являются желчные кислоты — 67%, фосфолипиды — 22%, белки — 4,5%, холестерин — 4%, билирубин — 0,3% [2]. У больных ЖКБ снижен пул желчных кислот, что явилось обоснованием для их применения в клинике. Различают первичные и вторичные

желчные кислоты. Первичные желчные кислоты (холевая и хенодеоксихолевая кислоты) синтезируются в гепатоците. Вторичные желчные кислоты (деоксихолевая и литохолевая кислоты) образуются путем деконъюгации и дегидроксилирования первичных желчных кислот. Из хенодеоксихолевой кислоты в кишечнике образуется УДХК — третичная гидрофильная желчная кислота, которая составляет не более 5% от общего пула желчных кислот.

Более высокая полярность УДХК коррелирует с меньшей тенденцией к образованию мицелл, что, видимо, является причиной практически полного отсутствия токсичности данного соединения. В печени УДХК активно конъюгируется с глицином, таурином, N-ацетилглюкозамином, глюкуроновой кислотой и сульфатом. В конъюгированной форме УДХК выделяется в желчь, в тощей кишке и терминальном отделе подвздошной кишки происходит активное всасывание конъюгатов, которые метаболизируются бактериями, та часть, которая миновала илеоцекальный клапан, всасывается в толстой кишке. Таким образом, осуществляется энтерогепатическая циркуляция желчных кислот [3].

Основные эффекты УДХК на обмен холестерина включают: снижение секреции холестерина в желчь, уменьшение кишечной абсорбции холестерина и стимуляцию выхода холестерина из камней в желчь. УДХК оказывает также умеренный подавляющий эффект на синтез холестерина в печени, тормозя ГМК-КоА-редуктазу. УДХК конкурирует с токсичными желчными кислотами в процессе абсорбции в тонкой кишке и на мембране гепатоцита. При пероральном приеме в общем пуле желчных кислот доля УДХК увеличивается до 60%. Это приводит к уменьшению всасывания токсичных желчных кислот и поступлению их в печень, что объясняет цитопротективные свойства УДХК.

Эти же свойства обеспечиваются и другими механизмами. В частности, УДХК способна встраиваться в клеточную мембрану, которая становится более устойчивой к повреждающему действию токсичных желчных кислот и продуктам метаболизма этанола. УДХК предотвращает также другие эффекты токсичных желчных кислот: дисфункцию митохондрий, выход цитохрома С из мембран в цитозоль клетки с последующим развитием апоптоза, нарушение гомеостаза клеточных ионов и клеточ-

ную смерть посредством некроза. С замещением токсичных желчных кислот связываются и иммуномодулирующие свойства УДХК (снижается синтез иммунокомпетентного IgM и в меньшей степени IgG и IgA, уменьшается экспрессия антигенов гистосовместимости на гепатоцитах и холангиоцитах, что в свою очередь предотвращает активацию цитотоксических Т-лимфоцитов, а также уменьшает продукцию аутоантител и способствует снижению иммунопатологических реакций).

Биологический период полураспада после применения УДХК составляет от 3,5 до 5,8 дня. При назначении в дозе 10 мг/кг/сут УДХК становится основным компонентом желчи (до 60%), в то же время содержание токсичных желчных кислот снижается.

УДХК применяется в клинической практике уже более 35 лет. Область терапевтического применения обуславливает необходимость продолжительного приема препарата [4].

Первый препарат УДХК был произведен фармацевтической компанией Tokyo Tanabe Co., о чем пишут японские авторы — статья профессора Макино (Makino) и соавт. Первое производство УДХК в Японии подробно описал профессор Рауль Пупон (Raoul Poupon) из Франции [5].

Область применения препаратов УДХК весьма обширна: ЖКБ, дисфункции желчного пузыря, холестероз (сетчатая и полипозная формы) желчного пузыря, аутоиммунные заболевания печени, холестатические заболевания (ПБЦ, ПСХ), вирусные гепатиты, алкогольные поражения печени, неалкогольные стеатогепатиты (НСГ), холестаз после трансплантации печени или других органов, муковисцидоз, гемобластоз, рефлюкс-эзофагиты и др. Препарат хорошо переносится больными и применяется как у взрослых, так и у детей [6].

Основными условиями для проведения литолитической терапии являются проходимость внепеченочных желчных протоков и сохраненная или мало измененная концентрационная и сократительная функции желчного пузыря. При выборе показаний нужно учитывать структуру, размеры и количество конкрементов в желчном пузыре, что является одним из важнейших условий успешной терапии. Наилучшие результаты достигаются применением УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сут ежедневно на ночь. Конкременты диаметром менее 5 мм могут полностью раствориться почти в 80% случаев, при размере конкрементов более 10 мм эффективность лечения снижается примерно на 30%. Камни размером более 15 мм растворяются очень медленно или не растворяются совсем. В таких случаях возможно использование комбинации литотрипсии и применения препаратов УДХК. Контрольное ультразвуковое исследование (УЗИ) проводят через каждые 3–6 месяцев от начала лечения. Растворение холестериновых желчных камней продолжается — в зависимости от размера конкрементов — от 6 месяцев до 2 лет, при отсутствии эффекта от 6-месячной терапии УДХК дальнейшее лечение прекращают.

У значительной части больных после успешного проведения пероральной литолитической терапии может вновь наблюдаться образование конкрементов в желчном пузыре. С целью предупреждения рецидивов ЖКБ используют различные схемы применения УДХК. D. Jungst и соавт. (1989) показали, что ежедневный прием 250 мг УДХК приводит к сниже-

нию литогенного индекса желчи и препятствует повторному литогенезу [7].

Частой причиной возникновения рецидивов является преждевременное окончание лечения после установления факта исчезновения конкрементов с помощью УЗИ. Рекомендуется продолжать лечение УДХК в терапевтической дозе в течение 3 месяцев после растворения конкрементов, подтвержденного УЗИ. В связи с изложенным препараты УДХК можно считать средством выбора для лечения ЖКБ [6].

■ Особую актуальность и практическую значимость приобретают консервативные методы лечения желчнокаменной болезни. Препараты УДХК в настоящее время являются базисными в лечении и профилактике ЖКБ.

На протяжении многих лет в ЦНИИГ разрабатывались и внедрялись в клиническую практику показания к литолитической терапии. Критериями отбора больных ЖКБ для проведения литолитической терапии препаратами УДХК в дозе 10 мг/кг/сут, предложенными профессором А.А. Ильченко и опубликованные в его монографии «Заболевания желчного пузыря и желчных путей» в 2006 г. [8], являются:

1. Гомогенная, гипоехогенная структура конкремента.
2. Округлая или овальная форма конкремента.
3. Поверхность, близкая к ровной или в виде «тутовой ягоды».
4. Неинтенсивная, плохо заметная акустическая тень позади конкремента.
5. Медленное падение конкремента после изменения положения тела больного.
6. Размеры конкремента не более 10–15 мм.
7. Объем конкрементов не более 1/3 объема желчного пузыря натощак.
8. Пузырный и общий желчный проток, свободный от камней.
9. Сохраненная СФЖП.

Необходимо подчеркнуть, что представленные критерии основаны на эхографических характеристиках конкрементов и оценке СФЖП.

Анализ литературы свидетельствует о том, что при соблюдении указанных критериев эффективность литолитической терапии составляет лишь 40–60%. По данным разных авторов, риск камнеобразования после успешного растворения конкрементов желчного пузыря составляет от 27 до 60% в сроки от 12 до 42 месяцев.

С усовершенствованием ультразвуковой техники и накоплением опыта специалистов ультразвуковой диагностики за последние 5 лет выявлены новые нозологические формы патологии желчного пузыря, сочетающиеся с холецистолитиазом. Поэтому в настоящее время возникла необходимость анализа опыта использования литолитической терапии, уточ-

нения объективных критериев дифференцированного отбора больных для ее проведения с учетом целого ряда факторов, таких как степень выраженности метаболических нарушений, биохимический состав желчи, выбор дозы препарата.

За последние 6 лет в отделении патологии желчных путей ЦНИИГ было обследовано 3 168 больных с ЖКБ, из них литолитическая терапия была назначена 583 больным ЖКБ (453 женщины и 130 мужчин). Критериям отбора для проведения литолитической терапии соответствовали 443 больных ЖКБ, и 140 больным ЖКБ также проводилась литолитическая терапия в связи с наличием противопоказаний к хирургическому лечению.

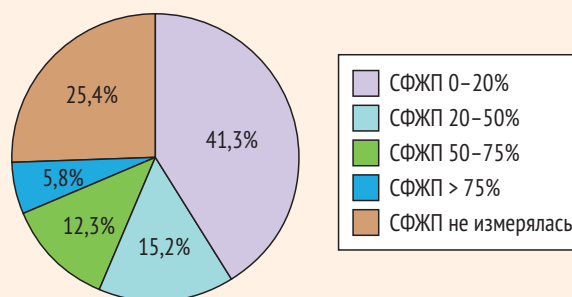
В исследование были включены больные ЖКБ, которым проводилось комплексное обследование: сбор анамнеза, физикальное обследование, клинический анализ крови, мочи, копрологическое исследование, биохимический анализ крови (общий белок, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, глюкоза), эзофагогастродуоденоскопия, транс-абдоминальная и эндоскопическая ультрасонография органов брюшной полости с определением сократительной функции желчного пузыря.

В качестве препарата для литолитической терапии больные получали УДХК (препарат Урсосан) по 10 мг/кг массы тела однократно на ночь. Контрольные точки наблюдения были: 3, 6, 9, 12 месяцев терапии. Оценка эффективности осуществлялась по данным клинического исследования, а также по данным УЗИ. СФЖП анализировалась в группах с полным и частичным растворением, а также у больных ЖКБ с отсутствием эффекта от литолитической терапии.

В соответствии с указанными критериями для консервативной терапии было отобрано 443 больных ЖКБ. После проведенного курса литолитической терапии конкременты растворились у 117 больных, что составило 26,4%. Частичное растворение и отсутствие дальнейшей динамики литолиза установлено у 102 (23,02%) и 224 (50,6%) человек из 443 больных, которые соответствовали критериям отбора.

Кроме того, литолитическая терапия была рекомендована 140 больным ЖКБ, которые не соответствовали установленным критериям отбора в связи с наличием противопоказаний к холецистэктомии. После проведенного курса литолитической терапии конкременты растворились у 21 из 140 больных ЖКБ, что составило 15%. Установлено, что в указанной группе пациентов СФЖП была более 65%. Частичное

Рисунок. Оценка сократительной функции желчного пузыря у больных с эффективной литолитической терапией



растворение и отсутствие дальнейшей динамики от литолитической терапии установлено у 66 (47,1%) и 53 (37%) больных ЖКБ соответственно.

Таким образом, ЛТ была эффективна у 138 больных ЖКБ из 583 человек, что составило 23,7%.

Для оценки критериев эффективности ЛТ проведен анализ СФЖП у больных ЖКБ с полным растворением конкрементов (рис.). У 57 больных ЖКБ (41,3%) СФЖП составляла 50–75%.

При дальнейшем наблюдении рецидив камнеобразования в течение 1 года был установлен у 20 из 138 (14,5%) больных ЖКБ, у которых растворились конкременты.

ВЫВОДЫ

Собственный многолетний опыт использования литолитической терапии в лечении больных ЖКБ свидетельствует о необходимости дополнения критериев отбора больных для ее проведения с учетом целого ряда факторов, таких как степень выраженности метаболических нарушений, биохимический состав желчи, выбор дозы препарата. С совершенствованием ультразвуковой техники и накоплением опыта специалистов ультразвуковой диагностики за последние 5 лет выявлены новые нозологические формы патологии желчного пузыря, сочетающиеся с холецистолитиазом. Поэтому в настоящее время возникла необходимость уточнения объективных критериев дифференцированного отбора больных ЖКБ для ее проведения, разработки схемы профилактики повторного камнеобразования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mouret P. Celioscopic surgery. Evolution or revolution? *Chirurgie* 1990; 116: 829–32.
2. Naseem A. C. Gallstone disease: areview. 2008, 2, June.
3. Ильченко А.А. Современный подход к проблеме терапии желчнокаменной болезни. — Ильченко А.А., Шибалева Л.О. — Рос. гастроэнтерол. журн. 1997. №4. С. 29–34.
4. Вихрова Т.В. Билиарный сладж и его клиническое значение. — Автореф. дисс. к.м.н. 2003. — 30 с.
5. Минушкин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в клинической практике. — Медицинский совет. — №1–2 (2010).
6. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. — М.: Анахарсис, 2006. 109–116 с.
7. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006; 368: 230–39.
8. Лазебник Л.Б., Ильченко Л.Ю., Голованова Е.В. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения. — *Consilium medicum*. Том 04/№6/2002.