

Б.Е. ЕРДАШ, А.А. РАХЫШЕВА, Г.Г. БЕДЕЛЬБАЕВА, Ж.М. НУРМАХАНОВА  
УРСОДЕЗОКСИХОЛДЫ ҚЫШҚЫЛДЫ ПРЕПАРАТТЫҢ ТЕРАПИЯДАҒЫ МҮМКІНДІКТЕРІ

**Түйін:** Билиарлы сладжы бар науқастарға урсодекс қышқылды қолданудың клиникалық нәтижелілігін, қауіпсіздігін, көтереалушылықтың барлық компоненттерін оқып білу жақсы динамикалық мүмкіндік берді. Билиарлы диспепсия көріністері және БС бар науқастарға урсодекс (капсулада, 300 мг) таңдаулы препарат болып табылады.

**Түйінді сөздер:** билиарлы сладж, урсодекс.

B.E. ERDASH, A.A. RAHYSHEVA, G.G. BEDELBAEVA, ZH.M. NURMAHANOVA  
POSSIBILITIES OF THERAPY BY ACID PREPARATIONS URSODEZOKSIKHOLEVAS

**Resume:** Studying of clinical efficiency, shipping, safety of ursodezoksikholevy acid at patients with biliarny sladzhy, allowed to reveal positive dynamics on all studied components. Ursodeks (capsules, 300 mg), is means of a choice at patients with existence of BS and symptoms of a biliarny dispepsiya.

**Keywords:** biliarny sludge, ursodex.

УДК: 615.244

Ж.К. ЖУБАТКАНОВА, Ж.А. КАЛКОЖАЕВА, Ж.М. НУРМАХАНОВА, Г.Г. БЕДЕЛЬБАЕВА  
Казахский Национальный медицинский университет  
им. С.Д. Асфендиярова

## ТЕРАПИЯ БИЛИАРНОГО СЛАДЖА

*Среди практически здорового населения частота билиарного сладжа не превышает 5–10%, то при гепатобилиарной диспепсии билиарного типа частота БС достигает 24–74%. Возможность развития ЖКБ и осложнений заболевания у большей части пациентов обуславливает необходимость не только активного наблюдения, но и медикаментозной коррекции БС.*

**Ключевые слова:** билиарный сладж, урсодекс.

В настоящее время можно считать окончательно признанным взгляд на желчекаменную болезнь (ЖКБ) как на длительный и многостадийный процесс, при котором периоду камнеобразования предшествуют изменения метаболизма и физико-химических свойств желчи. Появилась реальная возможность выявлять ЖКБ на ее ранней стадии, стадии билиарного сладжа (БС) в любом клиническом учреждении, оснащенном аппаратом ультразвуковой диагностики.

По данным С.Н. Мехтиева [1], из 400 пациентов с различной патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) БС был выявлен у 192 (48%). Если среди практически здорового населения частота БС не превышает 5–10%, то при гепатобилиарной диспепсии билиарного типа частота БС достигает 24–74% [2].

Широкое распространение заболеваний гепатобилиарного тракта среди лиц молодого и трудоспособного возраста, развитие на фоне функциональных заболеваний более тяжелой патологии, в частности желчнокаменной болезни (ЖКБ), дают основание рассматривать эти заболевания как важную социально-медицинскую проблему. Профилактика и адекватная терапия этих нарушений - важное направление деятельности врачей терапевтического профиля.

Несмотря на то, что целесообразность проведения консервативной терапии у бессимптомных пациентов до сих пор является предметом дискуссии среди специалистов, возможность развития ЖКБ и осложнений заболевания у большей части пациентов обуславливает необходимость не только активного наблюдения, но и медикаментозной коррекции БС.

Для оптимизации лечебной тактики в связи с клиническими особенностями БС больных следует разделить на 3 группы [3].

*I группа* – не нуждающиеся в лечении, так как устранение этиологического фактора приведет к обратному развитию сладжа:

- a) гипокалорийные диеты для снижения массы тела;
- b) парентеральное питание в послеоперационный период;
- c) беременность и др.

*II группа* – нуждающиеся в терапевтическом лечении, поскольку без него билиарный сладж трансформируется в ЖКБ, когда в

патологический процесс будут вовлечены другие органы с последующими осложнениями:

- a) после беременности при наличии экстроструктур в желчном пузыре размером более 2–3 мм;
- b) рецидив после успешного консервативного лечения ЖКБ (ударно-волновая литотрипсия и литолитическая терапия);
- c) дисфункция сфинктера Одди без стенозирования с приступами печеночных или панкреатических колик;
- d) лица с факторами риска ЖКБ.

*III группа* – нуждающиеся в хирургическом лечении, без которого возможны серьезные осложнения:

- a) частые атаки «идиопатического» острого панкреатита, когда консервативное лечение неэффективно;
- b) дисфункция сфинктера Одди со стенозирующим папиллитом;
- c) желчная колика с явлениями внепеченочного холестаза;
- d) острый холангит.

Велика роль лекарственных средств (ЛС), направленных на улучшение реологических свойств желчи, нормализацию моторики ЖП и сфинктера Одди [4].

Несмотря на то что терапия при БС не разработана, необходимость ее при выявлении БС все меньше подвергается сомнению. Мнение о том, что пациенты с БС, не имеющие каких-либо клинических проявлений, не требуют медикаментозного лечения и врачебного наблюдения, не может быть поддержано. В этом убеждают данные, свидетельствующие о том, что у пациентов даже с длительным (до 6 лет) бессимптомным течением БС в последующем в 13% случаев возникают различные клинические проявления и осложнения [2].

Адекватная тактика ведения больных определяется особенностями клинического течения БС, и по этому признаку всех пациентов можно разделить на три группы:

- не требующие лечения;
- нуждающиеся в терапевтическом лечении, ибо без соответствующего лечения БС трансформируется в желчные камни, вовлекая в патологический процесс другие органы и системы;

- нуждающиеся в хирургическом лечении, без которого возможны осложнения, требующие неотложного хирургического вмешательства, с высоким риском гнойных осложнений и летальности.

Основной целью медикаментозной терапии является:

- восстановление продукции желчи;
- восстановление двигательной функции желчного пузыря;
- восстановление тонуса сфинктерного аппарата;
- нормализация давления в двенадцатиперстной кишке.

*Классификация желчегонных лекарственных средств.*

1. холеретики:

- истинные;
- синтетические;
- растительные;
- гидрохолеретики;

2. холекинетики;

3. холеспазмолитики.

*Истинные холеретики* – это препараты, содержащие полиненасыщенные желчные кислоты (урсодезоксихолевую и хенодезоксихолевую кислоту). Механизм их действия направлен на снижение концентрации холестерина в желчи за счет ингибирования его синтеза в печени и выделения в желчь, увеличивают растворимость холестерина на поверхности уже образовавшихся камней.

Другие истинные холеретики (*холесекретрики*) - аллохол, дехолин, хологон, холензим, лиобил. Главное в их действии – стимуляция продукции желчи, преимущественно за счет увеличения секреции желчи, в результате:

- происходит секреция желчных кислот непосредственно из крови в желчные капилляры;
- усиливается секреция в желчные капилляры других компонентов желчи (органических кислот, пигментов, фосфолипидов, холестерина);
- повышается осмотический градиент в желчных капиллярах (за счет первых двух причин, что обеспечивает фильтрацию воды и электролитов через билиарную мембрану);
- желчные кислоты уменьшают реабсорбцию основных компонентов желчи в желчевыводящих путях.

Они усиливают холерез, но индекс литогенности не меняют. Усиление тока желчи предотвращает восходящую инфекцию, уменьшает интенсивность воспаления и застоя желчи. Холеретики способствуют лучшему всасыванию жирорастворимых витаминов. Часто холеретики комбинируют со слабительными средствами для борьбы с запорами. Сочетание холеретиков и спазмолитиков может способствовать продвижению мелких камней и выходу их в кишечник.

*Синтетические холеретики* - оксафенамид, циквалон, никодин, одестон.

Синтетические холеретики являются органическими кислотами, они после поступления в гепатоциты из крови секретируются в желчь и диссоциируют, образуя органические анионы. Высокая концентрация анионов создает осмотический градиент между желчью и кровью, что и обуславливает осмотическую фильтрацию в желчные капилляры и воды и электролитов. Некоторые синтетические препараты, например, циквалон, выделяются в желчь в форме метаболитов, главным образом глюкоранидов, которые подобно органическим анионам усиливают синтез желчи. Для препаратов этой группы характерно более мощное холеретическое действие, кроме того, они обладают способностью повышать тонус желчного пузыря и расслаблять гладкую мускулатуру желчных протоков.

Однако, в последнее время, такие препараты как никодин и оксафенамид ушли из практического здравоохранения, так как никодин это производное пиридин-карбоновой кислоты, которая в организме расщепляется до амида никотиновой кислоты и формальдегида, а формальдегид оказывает гепатотоксическое действие.

Оксафенамид не следует назначать больным с сопутствующей рефлекторной стенокардией, так как он может усилить рефлекторный спазм коронарных сосудов.

*Холеретики растительного происхождения.* К этой группе относятся экстракты бессмертника, кукурузных рылец,

препараты шиповника, барбариса, препараты – хофитол, холаголум, гепабене, тывеол.

Холеретические свойства растений связывают с наличием эфирных масел, смол, флавонов, фитостероидов и некоторых витаминов. Все эти вещества непосредственно стимулируют обменные процессы печеночных клеток, ускоряют синтез желчных кислот, холестерина, пигментов и других составных частей желчи. Кроме усиления секреции желчи, большинство растительных препаратов вызывают повышение тонуса желчного пузыря с одновременным расслаблением гладкой мускулатуры желчных путей и сфинктеров Одди и Люткенса.

*Гидрохолеретики* - к ним относят минеральные воды типа Ессентуки, Славяновская, Смирновская и другие.

Они увеличивают количество секретируемой печеночными клетками желчи за счет водного компонента. Минеральные соли, всасываясь в желудочно-кишечный тракт, выделяются в первичную желчь печеночными клетками, создавая повышенное осмотическое давление в желчных капиллярах и способствуя увеличению водной фазы. Одновременно понижается обратное всасывание воды и электролитов в желчных путях и желчном пузыре, отсюда и снижение вязкости желчи. Эффект минеральных вод зависит от содержания аниона сульфата, связанного с катионом магния и натрия, имеющим желчегонное действие.

*Холекинетики* - магния сульфат, ксилит, сорбит, маннит. Их холекинетику действие связано с раздражением рецепторного аппарата слизистой оболочки кишечника, это приводит к рефлекторному увеличению выделения эндогенного холецистокинина – гормона, вырабатываемого клетками слизистой оболочки 12 перстной кишки и антрального отдела желудка. Холецистокинин попадает в кровь, захватывается печеночными клетками и далее секретируется в желчные капилляры, оказывая активирующее влияние на гладкую мускулатуру желчного пузыря, таким образом, повышает тонус желчного пузыря и расслабляя сфинктер Одди.

*Холеспазмолитики*

К этой группе относятся:

- нитраты: нитроглицерин – для быстрого купирования болей, нитросорбит – для курсового лечения. Механизм действия нитратов сводится к образованию в гладких мышцах свободных радикалов оксида азота (NO), которые активируют гуанилатциклазу и увеличивают содержание циклического гуанизинмонофосфата, что приводит к их расслаблению;
- М-холинолитики, неселективные (атропин, платифиллин) – блокируют м-холинорецепторы постсинаптических мембран в синапсах, образованных постганглионарными волокнами парасимпатических нервов (вагус) и исполнительным органом (гладкая мускулатура желчевыводящих путей)
- М-холинолитик бускопан (гиосцина бутилбромид) – подавляет высвобождение ацетилхолина в области мускариновых рецепторов и в спинальных ганглиях
- селективные блокаторы кальциевых каналов (дицетел – пинавериум бромид)
- спазмолитики миотропного действия (но-шпа, папаверин), являются блокаторами ФДЭ IV (фосфодиэстеразы)
- селективный миотропный спазмолитик (мебеверин - дюспаталин) - мебеверин блокирует Na<sup>+</sup>-каналы и препятствует развитию спазма, кроме этого, он также блокирует Ca<sup>++</sup>-депо, ограничивает выход K<sup>+</sup> из клетки и препятствует развитию гипотонии
- синтетический энкефалин, взаимодействующий с опиатными рецепторами  $\mu, \delta, \kappa$  (тримебутин – дебридат)
- препараты растительного происхождения (олиметин, холагол).

При неэффективности консервативной терапии необходима консультация хирурга для решения вопроса о целесообразности оперативного лечения, показания к которому могут быть следующие:

- частые атаки «идиопатического» острого панкреатита, когда консервативное лечение неэффективно;
- дисфункция сфинктера Одди со стенозирующим папиллитом;
- желчная колика с явлениями внепеченочного холестаза;

- острый холангит.

В данном случае показана эндоскопическая папиллосфинктеротомия. Показания к эндоскопической папиллосфинктеротомии:

- при сумме баллов не более 2 – операция не рекомендована;

- 3–4 балла – относительные показания к ней (после медикаментозного лечения);

- 5–6 баллов – абсолютные показания к хирургическому вмешательству [3].

Таблица №1. Рекомендации по отбору пациентов с БС для эндоскопического и хирургического лечения

Клиническая ситуация	Баллы	Основные характеристики	Сумма баллов
Нет симптомов	1	БС	2
	2	БС+нефункционирующий ЖП	3
	3	Особая форма БС	4
	4	Особая форма БС + нефункционирующий ЖП	5
Есть симптомы	1	БС	3
	2	БС+нефункционирующий ЖП	4
	3	Особая форма БС	5
	4	Особая форма БС + нефункционирующий ЖП	6

*Примечание. Нефункционирующий ЖП – если его опорожнение нарушено, а фракция выброса менее 40%.*

В настоящее время единственными препаратами с доказанным действием на основные звенья билиарного литогенеза являются препараты УДХК. Механизм её действия связан с угнетением синтеза холестерина в печени, уменьшением секреции холестерина в желчь и всасыванием его в кишечнике.

Профилактическая роль препаратов УДХК в формировании БС была доказана в ряде ранних исследований зарубежных авторов на пациентах, находящихся на низкокалорийной диете с целью снижения массы тела [5,6,7]. В то же время последние работы делают акцент на терапевтическом эффекте данного лекарственного средства. Так, если в Римских-III критериях обсуждалась лишь потенциальная профилактическая роль УДХК в отношении ЖКБ, в том числе и её начальной стадии, то авторы III пересмотра в заключительной части документа, намечая

перспективы лечения в данной области, высказали предположение о лечебном потенциале УДХК, и добавили ещё один положительный аспект её применения – нормализацию последствий окислительного стресса, что позволяет применять её в лечении функциональных расстройств желчного пузыря [8]. Опубликовано достаточное количество исследований, в том числе и отечественных авторов [3,9], свидетельствующих об эффективности применения препаратов УДХК в лечении БС у различных групп пациентов. Отмечается, что продолжительность курса лечения зависит от выраженности клинической картины и формы БС. Для БС в виде эховзвеси обычно достаточно месячного курса урсотерапии. При других формах требуется более длительный курс лечения, но, как правило, не превышающий 12 месяцев.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Мехтиев С. Н., Гриневич В. Б., Захаренко С. М. Дисбактериоз кишечника. Вопросы и ответы: Учебно-методическое пособие. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2006. - С. 37–39.
- 2 Вихрова Т. В. Билиарный сладж и его клиническое значение. Автореф. дис. ... к. м. н. - М.: 2003. – С. 89-91.
- 3 Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Богданов Р.Н. Билиарный сладж: нерешенные вопросы // Лечащий врач. – 2007. – № 6. – С. 24–28.
- 4 Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клиническое значение билиарного сладжа // Consilium medicum. – 2005. – № 7. – С. 134–137.
- 5 Маев И.В., Самсонов А.А., Салова Л.М. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта. Учебное пособие.- М.:ГОУВУНМЦ МЗ и СРРФ, 2006. - 71с.
- 6 Лейшнер У. практическое руководство по заболеваниям желчных путей.- М.:ГЭОТАР-МЕД,2001.- 264с.
- 7 Чубенко С.С. Микрохолелитиаз // Doctor. – 2004. – № 3. – С. 23–24.
- 8 Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римский III консенсус: избранные разделы и комментарии: Пособие для врачей. – Витебск, 2006. – 160 с.
- 9 Тухтаева Н.С., Мансуров Х.Х., Мансурова Ф.Х. О молекулярном механизме формирования билиарного сладжа // Проблемы ГАЭЛ. – 2006. – № 1–2. – С. 40–47.

#### Ж.К. ЖУБАТКАНОВА, Ж.А. КАЛКОЖАЕВА, Ж.М. НУРМАХАНОВА, Г.Г. БЕДЕЛЬБАЕВА БИЛИАР СЛАДЖ ТЕРАПИЯСЫ

**Түйін:** Іс жүзінде аман халықтың арасында билиар сладж жиілігі 5-10% превышаёт, сол при билиар үлгінің гепатобилиарной диспепсиясінде БС жиілігі 24-74% жетеді. ЖКБ және ауруға шалдығудың шиеленісінің дамуының мүмкіндігі бас емделушінің үлкен бөлігінің тек белсенді қадағалау, бірақ және БС медикаменттің коррекциясінің зарын шарттайды.

**Түйінді сөздер:** билиар сладж, урсодекс.

#### ZH.K. ZHUBATKANOVA, ZH.A. KALKOZHAYEV, ZH.M. NURMAHANOVA, G.G. BEDELBAEVA THERAPY OF BILIARY SLUDGE

**Resume:** Among apparently healthy population frequency of biliary sludge does not exceed 5-10%, then the type of biliary dyspepsia Hepatobiliary BS frequency reaches 24-74%. The possibility of developing gallstone disease and complications of the disease in most patients necessitates not only active surveillance, but also medical correction BS.

**Keywords:** biliary sludge, ursodeks.