

О.Г. Шадрін, д.м.н., професор, О.А. Бельська,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Особливості перебігу захворювань гастрооденальної зони у підлітків

Продовження. Початок на стор. 30.

значимим у порівнянні з початковим, як і слід було очікувати у підлітків, що перебувають у стадії росту. Цей результат також може відображати зменшення симптоматики GERX і подальше збільшення споживання їжі.

Найбільш частим порушенням лабораторних показників було безсимптомне підвищення рівня сечової кислоти, яке зареєстроване у 15 пацієнтів. Хоча воно було статистично значущим, але не розглядалося як клінічно значиме. Незначні коливання в результатах лабораторних досліджень функції печінки відзначено у 5 хворих.

Результати поточного та інших досліджень є важливими даними про використання пантопразолу при лікуванні захворювань гастрооденальної зони у підлітків, вони доповнюють висновки інших досліджень, проведених у дитячій популяції. Пантопразол у дозуванні 20 мг і 40 мг чинив ефективний вплив на зниження симптомів GERX у підлітків у віці 12-16 років.

Значне зниження оцінки за шкалою CSS уже на першому тижні лікування вказує на швидке покращення симптомів. За допомогою опитувальника GASP-Q визначено, що поліпшення симптомів гастрооденального рефлюксу було статистично значущим в обох групах дозувань порівняно з початковими показниками. Проведена в кінці 8-го тижня лікування загальна оцінка ефективності терапії пантопразолом також була дуже значущою в обох групах. Лише 1 пацієнт, який отримував 40 мг (0,6 мг/кг) пантопразолу, передчасно вибув із дослідження з причини неефективності курсу терапії.

Хоча учасники дотримувалися прийому досліджуваного препарату, 15,4% пацієнтів приймали його <80% потрібного часу, що підкреслює необхідність продовження батьківського нагляду за прийомом лікарських засобів у підлітків. Під час фази лікування антациди використовувалися рідко, тому ці препарати можуть виявитися неефективними для більшості пацієнтів, які отримують пантопразол перорально. Обидві дози були однаково ефективними стосовно зниження симптомів GERX, при цьому не було зафіксовано суттєвих відмінностей у загальних профілях небажаних явищ. Доза 40 мг асоціювалася з більш швидким покращенням симптомів нижче початкового порогового показника. Однак фіксувався взаємозв'язок між прийомом препарату в дозі 40 мг та збільшенням частоти виникнення головного болю, що призвело в деяких випадках до передчасного припинення участі пацієнтів у дослідженні, а також до збільшення кількості хворих із діареєю.

Опитувальник GASP-Q є корисним інструментом для оцінки симптомів GERX у цій популяції пацієнтів. Оцінювання 8 симптомів дозволило отримати найбільш повну картину клінічної реакції хворих, а також провести аналіз спектру симптомів захворювання. Опитувальник був невеликим за обсягом і при його заповненні не виникало особливих проблем для пацієнта. Хоча період

отримання інформації був відносно довгим (7 днів), це не вплинуло на застосуваність цього інструменту. Симптоми гастрооденального рефлюксу перивчасті і можуть не проявлятися щодня, що вказує на доцільність використання більш тривалого періоду отримання інформації. Щоденна фіксація спостережень може надати більш точні результати, однак це пов'язано зі значними незручностями для пацієнта. Підлітки навряд чи будуть вести щоденник спостережень, проте вони без особливих зусиль щотижня заповнювали опитувальник GASP-Q.

Наш досвід застосування оригінального пантопразолу (Контролоку) у дітей та підлітків із жовчнокам'яною хворобою і супутнім гастродуоденітом, у тому числі з Нр-асоціюванням, та у хворих на GERX свідчить про те, що клінічні прояви захворювань гастрооденальної зони регресували значно швидше, ніж при використанні в цих випадках інших кислотосупресивних засобів.

Ефективність лікування в цьому дослідженні оцінено як «добра» у 28,1% дітей, «дуже добра» у 71,9% дітей. Препарат добре переносився хворими, практично не викликав побічних ефектів та синдрому рикошету при його відміні, асоціювався зі стійкою ремісією хвороби.

Таким чином, перебіг захворювань гастрооденальної зони у підлітків має низку характеристик, які пов'язані з анатомо-фізіологічними особливостями стравоходу, шлунку, центральної та периферичної нервової системи; статевим розвитком, дорослішанням, соціальною адаптацією; додатковими факторами ризику, які виникають в пубертатний період – приєднанням шкідливих звичок, ослабленням батьківського контролю за харчуванням, режимом дня, станом здоров'я підлітка. Головною особливістю перебігу GERX у підлітків є виражений абдомінальний і грудний біль, недостатність маси тіла, приєднання симптомів подразнення дихальних шляхів та синдрому Сандіфера. При виразковій хворобі в пубертатному віці більш виражений мойнінганівський ритм болю або німії перебіг хвороби. Лікування захворювань гастрооденальної ділянки у підлітків має свої особливості: зміна та дотримання здорового способу життя, відмова від шкідливих звичок, нормалізація маси тіла, використання антихелікобактерної терапії, кислотосупресивних засобів – ІПП. Дослідження продемонстрували, що дози пантопразолу 20 і 40 мг були ефективними для зниження симптомів гастрооденального рефлюксу у підлітків та добре переносилися пацієнтами, що дає можливість рекомендувати препарат для широкого використання в повсякденній практиці гастроентерологів, сімейних лікарів при лікуванні дітей пубертатного періоду із захворюваннями гастрооденальної ділянки.

Список літератури знаходиться в редакції.

CONT-PUB-122014-28

Т.А. Соломенцева, д.м.н., професор,
ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Медикаментозный литолиз при желчнокаменной болезни. Действительно ли этот метод работает?

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) относится к числу наиболее часто встречающихся заболеваний внутренних органов. Распространенность данной патологии значительно отличается в разных странах. В Европе она составляет в среднем 10-20%, в странах Азии – 3-6%. Наиболее высокая распространенность ЖКБ наблюдается у коренных жителей Северной Америки (более половины индейцев имеют камни в желчном пузыре). По данным разных авторов, распространенность ЖКБ среди жителей Украины колеблется в пределах от 10 до 30%. Данные показатели распространенности являются лишь вершиной айсберга, истинная заболеваемость выше, так как большинство больных имеют «тихие», бессимптомные конкременты в желчном пузыре, не проявляющиеся клиническими симптомами. Заболевание чаще встречается у женщин, чем у мужчин; с возрастом частота ЖКБ увеличивается у лиц обоих полов. С учетом факторов риска развития ЖКБ снижения заболеваемости в ближайшем будущем ждать не приходится, и этот показатель будет только расти.

Факторы риска, течение и исходы ЖКБ

ЖКБ составляет серьезную медико-социальную проблему. На сегодняшний день основным методом лечения остается холецистэктомия, причем большинству пациентов она выполняется по поводу калькулезного холецистита и других осложнений ЖКБ. У большого количества прооперированных больных развивается постхолецистэктомический синдром, связанный с дисфункцией сфинктера Одди и другими патологическими изменениями в органах и тканях. Последствием хирургического лечения является нарушение физиологических процессов желчеобразования и желчеотделения; у прооперированного пациента развивается целый цикл нарушений переваривания и всасывания нутриентов. У части больных наблюдается рецидив заболевания, и конкременты обнаруживаются уже в желчных протоках. Все эти факторы увеличивают медицинские расходы на лечение ЖКБ. Это свидетельствует о том, что принятие решения о холецистэктомии у конкретного пациента должно быть взвешенным и обоснованным. И уж тем более ошибочно предполагать полное излечение от ЖКБ после проведения холецистэктомии.

ЖКБ представляет собой сложное многофакторное и многостадийное заболевание, характеризующееся нарушением обмена холестерина и/или билирубина с образованием камней в желчном пузыре и/или желчных протоках. Развитию ЖКБ способствуют различные экологические и генетические факторы. Факторы риска включают



Т.А. Соломенцева

возраст, пол, расовую принадлежность, диетические предпочтения. В современном обществе к индивидуальным внешним факторам образования холестериновых желчных конкрементов относится высококалорийное питание с низким содержанием пищевых волокон и высоким содержанием углеводов. Ожирение, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия являются предпосылками для увеличения секреции холестерина в желчь и нарушения моторики желчного пузыря, что способствует и конкрементообразованию, и возникновению ЖКБ. У лиц молодого возраста факторами развития ЖКБ служат быстрые колебания массы тела, избыток эстрогенов, беременность, гормонозамещающая терапия.

В последние годы активно изучаются генетические факторы возникновения ЖКБ. Семейный анамнез должен учитываться для определения факторов риска образования камней в желчном пузыре. Описаны случаи увеличения частоты развития ЖКБ в 2-3 раза у родственников первой степени родства. Увеличение заболеваемости ЖКБ наблюдается у однояйцевых близнецов. Эти данные позволили сделать вывод о том, что вклад генетических факторов в развитие ЖКБ составляет 25-30%.

Камни в желчном пузыре классифицируются как холестериновые и пигментные (билирубиновые). Указанные виды конкрементов имеют принципиальные отличия в патогенезе развития и принципах лечения. Образованию пигментных камней способствуют гипербилирубинемия, врожденная гемолитическая анемия, наследственный микросфероцитоз. Более 90% камней в желчном пузыре являются холестериновыми и образуются в результате нарушения обмена холестерина. Процесс образования холестериновых камней как одного из наиболее частых вариантов ЖКБ изучен достаточно хорошо. Эта патологическая ситуация возникает вследствие гиперсекреции холестерина в желчь, уменьшения концентрации желчных солей и лецитина, ускорения преципитации кристаллов холестерина в связи с появлением в желчи факторов кристаллизации, в частности муцина и др.

Желчеобразование, секреция желчных солей и липидов регулируются сложной сетью транспортных белков. Изменение состава желчи и склонность к литиазу связано с генетическим обусловленным нарушением ABC-транспортеров. Это специфические белки для транспорта желчных кислот и липидов. Подробно изучены ABCB4 транспортеры, при помощи которых контролируется секреция фосфолипидов. ЖКБ, обусловленная мутацией гена, который кодирует данный транспортер, имеет определенные клинические особенности, а именно: начало заболевания до 40 лет, разнообразие варианты ЖКБ от микролитиаза, сладж-синдрома до крупных конкрементов; рецидивирующая симптоматика после проведенной холецистэктомии, отягощенный семейный анамнез. Эта форма холелитиаза хорошо поддается лечению препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Современные подходы к лечению: преимущества и ограничения

Лечение ЖКБ включает фармакологические методы и оперативные вмешательства. Современное лечение ЖКБ зависит в первую очередь от состава конкрементов и клинической стадии болезни: бессимптомное носительство, клинически манифестное течение (типичная желчная колика), осложнения заболевания. Хирургическое вмешательство является конечным и радикальным способом лечения ЖКБ. И хотя на сегодняшний день все чаще используются малоинвазивные лапароскопические методы холецистэктомии, тем не менее процент осложнений такого вида лечения и рецидивов ЖКБ остается высоким.

Альтернативой холецистэктомии у пациентов с высоким операционным риском является контактный литолиз — растворение желчных конкрементов непосредственно в желчном пузыре или в желчных протоках при помощи метилтрет-бутилового эфира и пропионата. Другим методом лечения ЖКБ является экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия с последующим пероральным приемом препаратов желчных кислот. Однако интерес к таким операциям снижается по причине их инвазивности, потенциально токсических и травматических побочных эффектов обеих методик и высокой частоты рецидивов после растворения камней. На сегодняшний день даже в сочетании с пероральной литолитической терапией они используются крайне редко.

Основным неинвазивным методом лечения холестериновых желчных камней по-прежнему остается пероральная литолитическая терапия препаратами желчных кислот. Предпосылками для пероральной литолиза являются свойства желчных кислот — естественных компонентов желчи, которые выполняют функцию поддержания коллоидного состояния желчи. При снижении концентрации желчных кислот в желчи наблюдается выпадение осадка холестерина; образуются преципитаты и микрокристаллы, которые являются источником дальнейшего образования конкрементов. Медикаментозная терапия в отношении пигментных камней и кальцинированных конкрементов лютого типа считается неэффективной.

Медикаментозный литолиз: мировой опыт

Первый успешный и документально подтвержденный опыт растворения холестериновых желчных камней путем перорального приема хенодесоксихолевой кислоты был получен в 1972 г. Однако использование хенодесоксихолевой

кислоты ограничивалось дозозависимыми побочными эффектами. При увеличении дозы препарата наблюдалось повышение активности аминотрансфераз, увеличивалась концентрация в сыворотке крови холестерина липопротеинов низкой плотности, развивался диарейный синдром. Более гидрофильная УДХК оказалась столь же эффективной при лечении ЖКБ и практически лишена побочных эффектов. Она в скором времени заменила хенодесоксихолевую кислоту, и опыт ее применения наиболее широко представлен в специализированной литературе.

В последнее время некоторыми авторами было высказано предположение о возможности использования в качестве терапевтических средств для лечения ЖКБ препаратов, снижающих уровень холестерина крови, таких как статины и эзетимиб. Данные препараты ингибируют синтез холестерина в печени или уменьшают его всасывание в тонком кишечнике, что теоретически может способствовать снижению концентрации холестерина в желчи, нормализации холангио-холестеринового коэффициента и растворению холестериновых камней желчного пузыря. Несмотря на многообещающие предпосылки эффективности такого лечения, результаты клинических исследований противоречивы и неоднозначны. Это дает основание считать прием препаратов УДХК наиболее подходящим на сегодняшний день методом пероральной литолитической терапии для лечения ЖКБ.

Использование УДХК в лечении ЖКБ и других заболеваний печени восходит к традиционной китайской медицине времен династии Тан. На протяжении веков для лечения различных гепатобилиарных расстройств в Китае использовался препарат, произведенный из желчи взрослых бурых медведей. В 1954 г. в Японии профессор Каназава и соавт. впервые синтезировали УДХК. В 1957 г. был зарегистрирован первый препарат УДХК — URSO производства компании Токио Танабе (Япония). Дальнейшие исследования показали, что лечение УДХК приводит к растворению холестериновых желчных камней, и сегодня этот метод лечения используется во всем мире, что характеризует его эффективность и безопасность.

Дозы, сроки и предикторы эффективности медикаментозного литолиза

Использование УДХК в терапевтических дозах снижает концентрацию холестерина в желчи на 40-60% путем ингибирования абсорбции холестерина в кишечнике и увеличения секреции холестерина в желчь. Кроме того, УДХК снижает токсичность гидрофобных желчных кислот, которые могут повреждать мембраны клеток и вызывать холестаз. Несмотря на то что большинство пациентов имеют желчные камни, преимущественно состоящие из холестерина, только небольшое число пациентов могут быть потенциальными ответчиками на данный способ лечения. Успех пероральной системной литолитической терапии зависит от тщательного отбора больных в группы лечения. Кандидаты для лечения УДХК должны иметь исключительно холестериновые конкременты, не обызвестленные кальцием. Диаметр камней не должен превышать 20 мм, пузырный проток должен быть хорошо проходимым. Рекомендация доза УДХК для лечения камней желчного пузыря составляет 8-10 мг/кг в сутки, более высокие дозы не дают дополнительного терапевтического эффекта. Клинические исследования показали полное растворение камней <5 мм в диаметре при лечении УДХК на протяжении 6 мес. После

успешного и полного растворения конкрементов терапия УДХК должна продолжаться еще в течение 3 мес для того, чтобы достигнуть растворения микроскопических кристаллов, которые не могут быть обнаружены с помощью ультразвукового исследования. Отсутствие положительной динамики ЖКБ на протяжении 6-12 мес лечения УДХК является плохим прогностическим признаком для дальнейшего растворения конкрементов. Вероятность лизиса нескольких камней или единичного крупного конкремента диаметром >2 см крайне мала, и пероральная литолитическая терапия УДХК у данной категории больных считается нецелесообразной.

Билиарный сладж, который является ранней стадией ЖКБ, также считается еще одной терапевтической мишенью для использования пероральной литотрипсии с помощью УДХК. Образование сладжа желчи в билиарной системе может наблюдаться при быстрой потере веса, беременности, парентеральном питании. Положительный эффект от применения УДХК был продемонстрирован в клиническом исследовании при лечении пациентов с острым идиопатическим панкреатитом, связанным с микрокалькулезом в желчном пузыре, желчных протоках или билиарном сладже. В этом исследовании использование УДХК в течение 3-6 мес предотвращало рецидивы желчной колики и увеличение эпизодов обострения панкреатита на протяжении последующих 44 мес.

Риск рецидивирования и дополнительные эффекты УДХК

Пероральная литолитическая терапия препаратами УДХК связана с высокой частотой рецидивов после окончания лечения. По данным различных авторов рецидив заболевания составляет 30-50% в течение 5 лет и достигает 70% через 12 лет после успешного лечения, особенно у больных с множественными конкрементами в желчном пузыре.

По этой причине терапевтический эффект УДХК у пациентов с симптоматическими конкрементами желчного пузыря был предметом дискуссий на протяжении нескольких десятилетий. В последние годы лечебная эффективность УДХК для больных ЖКБ была последовательно пересмотрена. В некоторых исследованиях было продемонстрировано не только влияние на растворение конкрементов, но и противовоспалительное действие УДХК. При длительном применении УДХК у больных с симптомным течением ЖКБ наблюдалось значительное снижение частоты обострений и осложнений заболевания. Лечение УДХК больных с симптоматическими желчными камнями снизило частоту желчных колик и острого холецистита по сравнению с группой плацебо. Примечательно то, что противовоспалительный терапевтический эффект УДХК не зависел от количества и характеристик камней в желчном пузыре. Также не было отмечено связи противовоспалительного действия УДХК с эффективностью растворения конкрементов. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное в течение трех месяцев у пациентов с рецидивирующими желчными симптомами, показало, что УДХК не оказывает какое-либо благоприятное воздействие на желчные боли или осложнения. Следует отметить, что существуют значительные различия в частоте рецидивов желчных болей и потребности в холецистэктомии между различными исследованиями по применению УДХК у больных ЖКБ. По данным различных авторов они составляют от 10 до 75%. Эти различия показывают, что УДХК не может быть эффективным средством лечения у пациентов

с более тяжелым течением ЖКБ и хроническим воспалительным процессом в желчном пузыре. Проведенные исследования показывают, что лечение УДХК восстанавливает функции мышц желчного пузыря, улучшает сократительную функцию желчного пузыря, а также снижает биохимические маркеры окислительного стресса и воспаления. Все эти изменения частично могут объяснить положительные эффекты УДХК у пациентов с симптомным течением ЖКБ независимо от растворения камней в желчном пузыре.

Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что литогенные желчные кислоты, содержащие избыток холестерина, создают дисбаланс между гидрофобными желчными кислотами и защитными механизмами желчного пузыря. Гидрофобные желчные кислоты стимулируют образование активных форм кислорода, которые инициируют воспалительные процессы и приводят к развитию холецистита. Таким образом, УДХК, снижая избыток холестерина в желчи, «нейтрализует» гидрофобные желчные кислоты, а также восстанавливает баланс между агрессивными желчными факторами и защитными механизмами желчного пузыря.

Гидрофобные желчные кислоты, такие как хенодесоксихолевая и дезоксихолевая, оказывают токсическое действие на печень и желчный пузырь главным образом за счет генерации активных форм кислорода. В частности, гидрофобные желчные кислоты могут влиять не только на гепатоциты, но и на резидентные макрофаги (например, клетки Купфера), которые генерируют активные формы кислорода и повышают уровень окислительного стресса. Терапевтические концентрации УДХК увеличивают пул гидрофильных желчных кислот, снижая провоспалительные и проокислительные эффекты цитокинов и активных форм кислорода. Применение УДХК с целью предотвращения повреждения гидрофобными желчными кислотами клеток печени и желчного пузыря оказывает благоприятное воздействие и уменьшает окислительные процессы, вызванные стимуляцией макрофагов. Данные, полученные в ходе этого исследования, показывают, что после холецистэктомии у пациентов с холестериновыми желчными камнями возрастает количество макрофагов в мышечном слое желчных протоков по сравнению с пациентами с нормальным желчным пузырем. Это работа также свидетельствует о противовоспалительном действии УДХК.

В заключение следует отметить, что пероральная литолитическая терапия — это основной неинвазивный метод консервативной терапии ЖКБ, который нашел широкое применение во всем мире. Залогом хорошей эффективности пероральной литолитической терапии является соблюдение строгих условий при отборе кандидатов на лечение. Преимущества пероральной литолитической терапии с использованием УДХК включают отсутствие значимых побочных эффектов, а кроме того, возможность амбулаторного лечения. Недостатком метода является наличие достаточно ограниченного числа пациентов, на которых УДХК с большой долей вероятности может оказать радикальное воздействие. Однако дополнительные плейотропные эффекты от применения УДХК при лечении пациентов с ЖКБ являются основанием для широкого использования препарата в лечении различных категорий больных с ЖКБ.

Список литературы находится в редакции.