

И.Н. Скрыпник, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №1, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Настоящее и будущее кларитромицина в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*

Продолжение. Начало на стр. 22.

поскольку ему присвоен низкий уровень доказательств (5) и степень рекомендации D. Действительно, положение 7 выглядит неубедительно на фоне результатов многоцентровых исследований последних лет, которые демонстрируют, что стандартная тройная терапия по-прежнему обеспечивает высокую частоту эрадикации (Т.Л. Лапина, 2011).

Для регионов с низким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину в качестве первой линии все так же рекомендуется стандартная тройная терапия (положение 8). Висмутосодержащая терапия остается альтернативой (1а, А).

Вместе с тем документ дополнен новыми положениями, которые раскрывают потенциал улучшения результатов тройной терапии. Так, положение 9 гласит, что назначение двойной дозы ИПП (2 раза в сутки) повышает эффективность тройной терапии (уровень доказательств 1b, класс рекомендации А).

Положение 10: увеличение продолжительности тройной терапии с ИПП и кларитромицином с 7 до 10-14 дней дополнительно повышает вероятность успешной эрадикации на 5% (1а, А).

Отдельно указывается на то (положение 11), что эффективность двух вариантов тройной схемы «ИПП + кларитромицин + метронидазол» и «ИПП + кларитромицин + амоксициллин» эквивалентна (1а, А).

Только после неудачной эрадикации при использовании тройной схемы с кларитромицином рекомендуется назначение квадротерапии с препаратом висмута (ИПП + метронидазол + тетрациклин + коллоидный висмут) в течение 10 дней или тройной терапии с левофлоксацином в течение 10 дней (вторая линия терапии; 1а, А). При этом следует учитывать возрастающую резистентность к левофлоксацину (2b, В), несмотря на незначительную продолжительность применения (положение 14).

После неудачи терапии второй линии все последующие назначения (положение 15) необходимо делать исходя из результатов тестирования на чувствительность к антибиотикам (1с, А).

Кларитромицин в альтернативных схемах антихеликобактерной терапии

Утверждение 16 нового консенсуса гласит, что если резистентность к кларитромицину в данном регионе превышает 15-20%, а чувствительность к антибиотикам у конкретного пациента до лечения не определялась, то стандартную тройную терапию проводить не следует: в качестве первой линии должна быть назначена 10-дневная квадротерапия (ИПП + метронидазол + тетрациклин + коллоидный висмут). Если такая схема недоступна, необходимо назначить последовательную терапию или не содержащую препараты висмута квадротерапию (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол) в течение 10 дней (1а, А). Обращает на себя внимание то, что компонентом обеих альтернативных схем — последовательной терапии и квадротерапии без препаратов висмута — является кларитромицин.

В настоящее время последовательная терапия рассматривается как один из наиболее надежных альтернативных подходов к эрадикации в условиях возрастающей резистентности *H. pylori* к кларитромицину. Курс лечения при назначении последовательной терапии включает два этапа. В первые 5 дней пациент получает ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), а следующие 5 дней — тройную терапию в составе ИПП, кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) и тинидазола (500 мг 2 раза в сутки) или метронидазола.

В современных рекомендациях определена также тактика ведения пациентов с аллергической реакцией на пенициллин (положение 17). Так, кларитромицин входит в состав терапии первой линии (ИПП + кларитромицин +

метронидазол) в регионах с низкой резистентностью к нему, а в регионах с высокой кларитромицинрезистентностью показана висмутосодержащая терапия. В регионах с низкой резистентностью к левофлоксацину кларитромицин является альтернативным антибиотиком в качестве режима спасения второй линии (2b, В).

Многообещающие результаты применения последовательной терапии были получены в серии клинических исследований, которые проводились в регионах с высоким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину (в Италии и Испании). Частота успешной эрадикации при хорошей переносимости лечения составила 91-95% (V. De Francesco et al., 2004; J. Delgado et al., 2007; L. Gatta et al., 2010).

Применимость международных рекомендаций в Украине

По мнению профессоров В.Г. Передерия и С.М. Ткача (2011), несмотря на растущую актуальность проблемы антибиотикорезистентности *H. pylori* и доказательств эффективности альтернативных схем эрадикации, стандартная тройная схема на основе ИПП и кларитромицина в нашей стране на ближайшее время сохранит позиции эмпирической терапии первой линии. В Украине антибиотикорезистентность *H. pylori* не мониторируется по причине отсутствия единого центра, который бы координировал подобные исследования. Если ориентироваться на данные России, где резистентность к кларитромицину находится на уровне 8-10%, то можно предположить, что и в Украине ситуация пока что выглядит достаточно благоприятно. Об этом косвенно свидетельствует сохраняющаяся высокая эффективность стандартных кларитромицинсодержащих схем тройной терапии. При условии использования качественных антибиотиков и ИПП, а также тщательного соблюдения пациентами врачебных назначений эффективность эрадикации достигает 90%.

С учетом этих данных В.Г. Передерий и С.М. Ткач (2011) не рекомендуют изменять подходы к назначению антихеликобактерной терапии первой линии в Украине за исключением, возможно, продления курса стандартной тройной терапии до 10-14 дней и ее сочетания с пробиотиками для уменьшения частоты и выраженности побочных эффектов. Также авторы отмечают, что в Украине проведение классической квадротерапии затруднено в связи с отсутствием на рынке эффективных дозровок тетрациклина. С учетом этого в качестве терапии второй линии рекомендуется тройная схема с левофлоксацином или последовательная кларитромицинсодержащая терапия, эффективность которых у украинских пациентов составляет 85-90 и >90% соответственно.

Заключение

- Кларитромицин, обладая наиболее выраженной антихеликобактерной активностью среди макролидных антибиотиков, обеспечивает высокую эффективность лечения хеликобактерассоциированных заболеваний гастроудуоденальной зоны при назначении в стандартных схемах эрадикации — тройной (ИПП + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол) и квадротерапии без препаратов висмута (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол), а также в составе последовательной терапии.

- Перечисленные схемы составляют основу эрадикационной терапии согласно Маастрихтским консенсусам III и IV.

- Данные по эффективности и безопасности оригинального препарата не всегда правомочно переносятся на его генерики. Только для оригинального препарата Кладид (Abbott) следует считать достоверными данные контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности кларитромицина, которые послужили основой для включения данного антибиотика в схемы эрадикации *H. pylori*.

3

М.Б. Щербинина, д.м.н., профессор, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск

Современная тактика ведения пациентов с желчнокаменной болезнью: фокус на возможности консервативной терапии и малоинвазивных методов

Рост заболеваемости, появление новых диагностических методов и накопление знаний о патогенезе желчнокаменной болезни (ЖКБ) обусловили существенные изменения подходов к ее лечению. В данном обзоре внимание акцентировано на основных направлениях консервативного и малоинвазивного лечения ЖКБ, в частности на возможностях профилактики камнеобразования и методах литолиза.



М.Б. Щербинина

Подходы к ведению пациентов с билиарным сладжем

Единая тактика ведения пациентов с билиарным сладжем и терапия начальной стадии ЖКБ не разработаны. Существует мнение, что пациенты, не имеющие каких-либо клинических проявлений, не требуют медикаментозного лечения и врачебного наблюдения. Однако подобный взгляд не поддерживается большинством гастроэнтерологов. В этом убеждают данные, свидетельствующие о естественном развитии заболевания.

В зависимости от особенностей клинического течения билиарного сладжа выделяют три группы пациентов с различной тактикой ведения:

I группа — пациенты, не требующие лечения, так как устранение этиологического фактора приводит к регрессу билиарного сладжа (спонтанное исчезновение билиарного сладжа в течение 3 мес);

II группа — пациенты, нуждающиеся в терапевтическом лечении, или без соответствующего лечения билиарный сладж трансформируется в желчные камни с вовлечением в патологический процесс других органов и систем (при сохранении билиарного сладжа свыше 3 мес);

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

Таким образом, при выявлении билиарного сладжа прежде всего необходимо выяснить и по возможности устранить причину его возникновения, а также провести модификацию управляемых факторов риска, прежде всего коррекцию ожирения. Факторы риска и причины, способствующие формированию ЖКБ, были рассмотрены выше.

По мнению ряда авторов, показанием для медикаментозной терапии является персистенция билиарного сладжа более 3 мес. Подходы к лечению основаны на представлениях о патогенезе ЖКБ, поэтому используются средства, направленные на снижение литогенности желчи, восстановление эвакуаторной функции желчного пузыря и моторики сфинктера Oddi, нормализацию состояния внутриполостного давления в двенадцатиперстной кишке (ДПК).

Оптимальным вариантом литолитической терапии считают применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Подробное описание урсотерапии и возможности применения других групп лекарственных препаратов приведено далее. Продолжительность курса лечения зависит от формы билиарного сладжа. Для билиарного сладжа в виде взвеси гиперэхогенных частиц обычно бывает достаточным месячного курса лечения. При других формах (эхонеоднородная желчь со сгустками, замазкообразная желчь) — курс лечения более длительный, но, как правило, не превышающий 3 мес. Эффективность урсотерапии в течение 3 мес в зависимости от вида билиарного сладжа составляет 75-85%. При необходимости терапию продолжают до полной элиминации сладжа из желчного пузыря. УЗИ желчного пузыря проводят с периодичностью 1 раз в 3 мес.

В ряде случаев после успешной терапии билиарный сладж может возникнуть вновь. В этой ситуации действенны повторные курсы терапии. Своевременное выявление билиарного сладжа и применение средств, обеспечивающих его элиминацию, создают условия эффективной первичной профилактики холецистолитиаза.

Наличие билиарного сладжа часто сочетается с дисфункциями желчного пузыря и сфинктера Одди. В настоящее время лучшими по этому вопросу признаны клинические рекомендации, получившие название «Римский консенсус» III (2006).

Диагноз дисфункции желчного пузыря считают вероятным, если по данным холесцинтиграфии с холецистокининовой пробой зарегистрировано опорожнение желчного пузыря менее 40% и нет других причин, приводящих к нарушению эвакуации желчи. Согласно Римскому консенсусу III (2006) наиболее эффективным методом лечения этого состояния, приносящим облегчение более 2/3 из числа пациентов, признана холецистэктомия. Отсутствие положительных результатов в остальных случаях связывают с ошибочной диагностикой дисфункции желчного пузыря. Однако обсуждается и плацебо-эффект холецистэктомии, когда после первоначально благоприятного действия операции через некоторое время возвращаются симптомы, беспокоившие пациентов ранее.

Два ведущих признака дисфункции сфинктера Одди — билиарная боль при

нормальной фракции опорожнения желчного пузыря и идиопатический рецидивирующий панкреатит. При отсутствии объективных данных, подтверждающих спазм сфинктера Одди, лечение рекомендуется начинать с применения спазмолитиков и блокаторов кальциевых каналов (нифедипин). При дисфункции сфинктера Одди, подтвержденной инструментально, и неэффективной консервативной терапии показана эндоскопическая сфинктеротомия. Иногда ее выполняют без манометрии сфинктера Одди, поскольку принято, что такое вмешательство обеспечивает симптоматическое облегчение от 55 до 95% пациентов. По другим данным, эндоскопическая сфинктеротомия полезна лишь у пациентов с доказанными признаками нарушения эвакуации желчи. В 5-16% случаев эта процедура осложняется острым панкреатитом. Более высокая частота осложнений наблюдается при гидростатической баллонной дилатации и установке билиарного (или панкреатического) стента для временного облегчения болевого синдрома.

Наиболее эффективным методом лечения дисфункции сфинктера Одди панкреатического типа считают тотальную сфинктеротомию. Это обеспечивает свободный дренаж панкреатического сока и желчи в ДПК. Метод рекомендуют после выявления соответствующих изменений при эндоскопической манометрии сфинктера Одди. Традиционно тотальную сфинктеротомию выполняют открытым трансдуоденальным доступом. Методом выбора лечения дисфункции сфинктера Одди панкреатического типа является эндоскопическая сфинктеротомия сфинктера поджелудочной железы. Во время операции используют диатермию, после процедуры на короткий период времени часто оставляют в протоке стент небольшого диаметра. Использование стентирования уменьшило количество случаев панкреатита, обусловленного проведением ЭРХПГ. Однако не доказано, что стентирование панкреатических протоков имеет продолжительный позитивный эффект.

Для лечения пациентов с дисфункцией сфинктера Одди используют также ботулотоксин, который вводят в область сфинктера Одди для отбора пациентов, у которых могла бы быть эффективной сфинктеротомия. Ботулотоксин обеспечивает химическую сфинктеротомию продолжительностью до 3 мес.

Таким образом, в Римском консенсусе III (2006) рекомендации, связанные с коррекцией дисфункций желчного пузыря и сфинктера Одди, имеют преимущественно хирургическую направленность. В Украине традиционно используется консервативный подход в лечении этой группы заболеваний. Хотя доказательная база по целесообразности применения фармакологических средств отсутствует, опасность развития осложнений во время проведения эндоскопической сфинктеротомии, предлагаемой при дисфункции сфинктера Одди, и ее последствия могут быть более серьезными, чем положительное влияние на клиническое состояние пациентов.

В то же время без хирургических методов коррекции невозможно обойтись при стенозе большого дуоденального сосочка. В арсенале хирургов имеют место несколько малоинвазивных методик, способствующих улучшению пассажа сока поджелудочной железы и желчи через большой дуоденальный сосочек. Как наиболее перспективные рассматриваются варианты стентирования большого дуоденального сосочка после выполнения тотальной папиллосфинктеротомии или баллонной дилатации с последующей установкой стента с длительным сроком рассасывания (от 2 до 8 мес) или стента из нерассасывающегося материала (металлическая спираль, гладкий стент из металла или полипропилен, доступный дальнейшему извлечению).

Применение различных способов пластики большого дуоденального сосочка в виде открытых лапаротомических операций как самостоятельных вмешательств считается нецелесообразным из-за большого числа неудовлетворительных результатов и высокого риска послеоперационных осложнений. Использование билиодигестивных анастомозов, таких как холедоходуоденоанастомоз, гепатикоэнтероанастомоз в комбинации с операциями, дренирующими проток поджелудочной железы, считается рациональным исключительно при поражении поджелудочной железы или внепеченочных желчных протоков.

Таким образом, в лечении билиарного сладжа существует много вопросов, требующих совершенствования хирургических и консервативных методов его разрешения.

Подходы к ведению пациентов с желчными камнями

Методы лечения ЖКБ на стадии сформированных желчных камней можно разделить на три группы:

- неинвазивные с применением медикаментозного перорального литолиза желчных камней;
- малоинвазивные с использованием экстракорпоральной ударноволновой литотрипсии (ЭУВЛ) и прямого контактного литолиза желчных камней сложными эфирами;
- хирургические.

Медикаментозный пероральный литолиз предполагает применение per os лекарственных средств для получения эффекта растворения желчных камней. В настоящее время с этой целью используют препараты УДХК, поэтому метод часто называют урсотерапией. Подобные результаты достигаются с помощью тауринкопьюгированной УДХК, то есть тауроурсодезоксихолевой кислоты (в Украине этот препарат не зарегистрирован).

Ранее применялась также хенодезоксихолевая кислота (ХДХК) в виде монотерапии или ее сочетанный прием с УДХК. Однако результаты мультицентровых исследований не показали достоверных различий комбинации ХДХК и УДХК или только УДХК в отношении частоты растворения желчных камней и уменьшения билиарной боли. Кроме того, ХДХК ассоциировалась с дозозависимым увеличением в сыворотке крови аминотрансфераз, липопротеинов низкой плотности и диареи. Это заставило отказаться от применения ХДХК.

Необходимым условием успешного медикаментозного перорального литолиза является сохраненная проходимость билиарных путей. Урсотерапия целесообразна:

- при раннем выявлении ЖКБ (при длительном анамнезе происходит обызвествление камней);
- при неосложненном течении ЖКБ, редких коликах, умеренной абдоминальной боли;
- при наличии холестериновых некальцифицированных камней (коэффициент ослабления при КТ ниже 70 единиц по Хаунсфилду);
- при диаметре камней не более 10 мм; одиночные камни растворяются хуже, чем множественные (более оптимальное отношение поверхности камней к объему желчного пузыря);
- при сохраненной сократительной функции желчного пузыря.

Литолитическая терапия противопоказана:

- при повышенной чувствительности к компонентам препарата УДХК;
- при карциноме желчного пузыря;
- при отключенном желчном пузыре;
- при осложненной ЖКБ;
- при наличии в желчном пузыре пигментных и обызвествленных холестериновых камней; камней свыше 10 мм в диаметре; множественных камней,

занимающих более 50% просвета желчного пузыря;

- в первом триместре беременности.

Ранее к противопоказаниям относили также выраженное ожирение; ряд сопутствующих заболеваний пищеварительной системы — острый и хронический гепатит, цирроз печени; активную язву желудка или ДПК; хронические воспалительные заболевания кишечника, сопровождающиеся диареей; снижение сократительной функции желчного пузыря с фракцией выброса менее 30%. Однако в настоящее время эти взгляды пересмотрены.

Показано, что пациенты с ожирением не требуют повышения лечебной дозы УДХК, а в период быстрого снижения массы тела урсотерапия может предотвратить формирование у них желчных камней.

Заболевания печени являются одним из показаний к назначению УДХК, которая оказывает прямое гепатопротекторное действие за счет взаимодействия с липофильными мембранными структурами клетки, позволяет разрешить функциональный холестаз и улучшить реологические свойства желчи.

Возможность применения медикаментозного перорального литолиза при ЖКБ, сочетающейся с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны, длительное время сдерживалась мнением о том, что холеретический эффект желчных кислот может усугублять течение этого процесса. Однако это относится лишь к препаратам желчных кислот на основе ХДХК в связи с известными ее детергентными свойствами. Исследования в этом направлении показали, что урсотерапия не оказывает отрицательного влияния на состояние слизистой оболочки пищеварительного тракта.

При неспецифическом язвенном колите назначение УДХК кроме коррекции билиарных проблем обосновано снижением у этих пациентов частоты развития колоректального рака. Экспериментально установлено, что дезоксихолевая кислота (естественная желчная кислота) участвует в патогенезе рака толстой кишки посредством влияния на процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза колоноцитов. УДХК наоборот подавляет вызванную дезоксихолевой кислотой активацию транскрипционного фактора NFκB и активирующего протеина AP-1. В целом, урсотерапия ассоциирована со снижением кишечной абсорбции холестерина.

Что касается сократительной функции желчного пузыря, следует отметить улучшение этого показателя у значительной части пациентов на фоне урсотерапии к третьему месяцу лечения. Этот эффект УДХК подтвержден и в экспериментах на животных.

Таким образом, объем предварительного обследования при отборе пациентов для перорального литолиза с помощью УДХК должен оценить все перечисленные выше характеристики состояния пациента, камней, желчных протоков и желчного пузыря. Считают, что на стадии сформированных желчных камней этому методу терапии могут быть подвергнуты в среднем около 30% страдающих ЖКБ, из них половина с симптомной ЖКБ.

Препараты УДХК (капсулы, таблетки, сироп) назначают внутрь из расчета 10-15 мг/кг/сут, принимают всю дозу однократно вечером. Длительность лечения колеблется от 3 до 48 мес при непрерывном приеме УДХК.

Установлено, что концентрация препарата в желчи растет в зависимости от дозы и достигает плато при применении УДХК в суточной дозе 10-15 мг/кг. При последующем увеличении дозы концентрация УДХК в желчи не повышается, поскольку снижается уровень ее всасывания. Кроме того, при увеличении дозы УДХК увеличивается возможность побочных реакций,

в частности диареи. Поэтому увеличивать рекомендованную дозу, рассчитывая на повышение клинической эффективности, нецелесообразно.

Исходя из того что физиологический пик содержания холестерина в желчи наблюдается в ночной период суток, влияние УДХК, принятой вечером, является более эффективным. Определенные преимущества при длительной терапии имеет прием препарата 1 раз в сутки. Это удобно для пациентов и повышает их compliance.

Как правило, пациенты указывают на улучшение клинических симптомов через 5-7 дней от начала урсотерапии. В ряде случаев заметно снижается частота желчных коликов или они исчезают вовсе. Однако вопрос, может ли терапия УДХК привести к снижению частоты случаев развития симптомов со стороны билиарной системы у пациентов с ЖКБ, ожидающих плановой холецистэктомии, остается спорным.

УДХК обладает спазмолитическим действием, однако этот эффект начинает проявляться не ранее чем через 10 дней приема препарата. Поэтому с целью профилактики желчной колики в первые 10-14 дней урсотерапию целесообразно сопровождать препаратами спазмолитического действия, например мебеверином.

Обязательным условием проведения успешной медикаментозной пероральной литотрипсии является отсутствие глистных инвазий (лямблиоз, аскаридоз, токсокароз, описторхоз и др.). При их выявлении дегельминтизация проводится до начала урсотерапии.

Среди факторов, отягощающих течение ЖКБ, особое место занимает патология ДПК. С каждым обострением хронического дуоденита прогрессирует и поражение желчного пузыря, ухудшается гастродуоденальная моторика с дискоординацией сфинктерных систем желчного пузыря и большого дуоденального сосочка. В настоящее время признано, что за группой заболеваний гастродуоденальной зоны и нарушениями физиологических механизмов регуляции верхних отделов пищеварительного канала стоит инфицирование слизистой оболочки желудка *H. pylori*. В случаях наличия хеликобактерной инфекции тактика ведения пациентов должна отвечать рекомендациям Маастрихтского соглашения.

Наличие хронического дуоденита, не ассоциируемого с *H. pylori*, у пациентов с билиарной патологией нуждается в средствах, направленных на разрешение воспалительного процесса, который может иметь абнормальный характер или вызываться бактериальной флорой. Одним из вариантов лечения в таких случаях является применение месалазина. Известно, что это соединение влияет на пусковые механизмы воспалительного повреждения слизистой оболочки кишечника. Месалазин имеет антибактериальное действие по отношению к кишечной палочке и некоторых видов кокков. Допускают, что он ингибирует синтез свободных радикалов и метаболитов арахидоновой кислоты (особенно лейкотриенов), замедляет миграцию, дегрануляцию и фагоцитоз нейтрофилов, а также секрецию иммуноглобулинов лимфоцитами.

Итак, при назначении урсотерапии в случае ЖКБ, сочетанной с хроническим нехеликобактерным дуоденитом, рекомендуется одновременное проведение в течение первых двух недель противовоспалительной терапии — месалазин в дозе 500 мг 4 раза в сутки.

Перед началом лечения пациент должен быть обследован на наличие вирусов гепатитов В и С. Учитывая различные аспекты лечения хронических вирусных гепатитов, пациента необходимо информировать о том, что медикаментозная

Продолжение на стр. 26.

М.Б. Щербинина, д.м.н., профессор,
ГУ «Інститут гастроентерології НАМН України», г. Дніпропетровськ

Современная тактика ведения пациентов с желчнокаменной болезнью: фокус на возможности консервативной терапии и малоинвазивных методов

Продолжение. Начало на стр. 24.

пероральная литотрипсия на фоне вирусного гепатита может быть эффективна лишь частично, а при успешном литолизе высока вероятность рецидива камнеобразования.

Во время лечения у 2-5% пациентов отмечается транзиторное повышение активности печеночных ферментов, поэтому на протяжении первых 3 мес рекомендуется контролировать эти показатели каждый месяц, затем каждые 6 мес. Контроль состояния желчных камней по данным УЗИ проводят не ранее чем через 3 мес от начала терапии, затем каждые 6 мес. Другие лабораторные и инструментальные исследования выполняют по необходимости.

Результаты терапии зависят в первую очередь от тщательности отбора пациентов, а также соблюдения режима и регулярности приема препарата и т.д. Применение УДХК в стандартной дозе обеспечивает уменьшение диаметра желчного камня в среднем на 1 мм в течение одного месяца. При наличии желчных камней диаметром менее 5 мм предполагается, что полный литолиз может быть достигнут за 6 мес лечения в 90% случаев. Одиночный крупный желчный камень или множественные желчные камни более 5 мм в диаметре через год лечения полностью растворяются у 40-50% пациентов. Внешнее обызвествление желчных холестериновых камней в течение урсотерапии появляется у 10-12% получающих лечение. Это препятствует проведению дальнейшего литолиза. В отсутствие признаков уменьшения количества и размеров камней через год — лечение следует прекратить.

Лечение обычно хорошо переносится. Побочные эффекты редки. При применении рекомендуемых доз транзитная диарея возникает менее чем у 5% пациентов. В случае появления у пациента диареи на фоне урсотерапии прежде всего необходимо исключить другие возможные причины ее появления. Если, по мнению пациента и врача, это состояние связано с приемом препарата, то можно разделить суточную дозу на 2-3 приема либо снизить дозу препарата. Если и после этого диарея не проходит, то препарат временно отменяют, возвращаясь к терапии после устранения симптома.

Иногда у пациентов с выраженным гастроэзофагеальным рефлюксом на фоне приема УДХК может наблюдаться появление горечи во рту, особенно если препарат был принят натощак непосредственно перед сном. Для коррекции этого состояния пациенту следует принимать препарат сразу после ужина и придерживаться общепринятых лечебных мероприятий при гастроэзофагеальном рефлюксе (не ложиться сразу после еды, лежать или спать с приподнятым изголовьем, следить за регулярным опорожнением кишечника, не надевать тугие пояса, не употреблять продукты, вызывающие метеоризм кишечника и др.).

Поскольку растворение камней происходит в течение длительного времени, в период лечения возможно развитие желчной колики и ее осложнений, частота которых не превышает таковую у пациентов с ЖКБ, не получающих урсотерапию. Таким образом, урсотерапия не увеличивает вероятность применения хирургического

лечения. Риск неблагоприятного исхода операции при применении литолитического лечения в тех случаях, когда пациенту приходится оперировать, не возрастает.

В течение 5 лет после успешного растворения камней рецидивы камнеобразования отмечаются ежегодно у 10% пациентов, затем частота рецидивов начинает постепенно снижаться. Урсотерапию рецидива начинают сразу после выявления желчных камней. Это позволяет добиться их растворения у 70-90% пациентов.

Частота рецидивирования в определенной степени зависит от исходного количества желчных камней. У пациентов с одиночными желчными камнями частота рецидивов за 5 лет составляет 30-35%, с множественными камнями — 50-55%. В 90% случаев повторно образующиеся камни бывают холестериновыми. В отсутствие рецидивов в течение 3-5 лет наблюдение прекращают. При соблюдении такого алгоритма лечения 80% пациентов избавляется от ЖКБ.

Профилактика рецидивов включает продолжение приема УДХК в течение 3 мес после растворения камней по данным УЗИ; контрольные УЗИ каждые 6 мес после окончания лечения; выполнение рекомендаций по оптимизации образа жизни, питания и др.

Таким образом, преимуществом медикаментозного перорального литолиза является легко выполнимая схема лечения, возможность ее осуществления в амбулаторных условиях, отсутствие клинически значимых побочных эффектов, умеренная стоимость терапии. Вместе с тем узкий круг пациентов с ЖКБ, у которых возможно достижение результата, длительный срок лечения, необходимость контроля УЗИ и высокая частота развития рецидивов ограничивают выбор этого метода лечения.

К малоинвазивным методам лечения ЖКБ относят ЭУВЛ и прямой контактный литолиз желчных камней сложными эфирами. Отбор пациентов проводят по тем же правилам, что и для медикаментозного перорального литолиза. Манипуляции выполняют обычно без общего наркоза, под местной анестезией или достаточном введении седативных и анальгетических средств. Побочные эффекты встречаются редко. Возможно проведение повторных процедур.

Метод ЭУВЛ предполагает дробление желчных камней ударной волной, воспроизводимой специальным устройством. Мощностью ударноволнового излучения позволяет дробить одиночные камни размером до 2 см либо множественные (не более трех) диаметром до 1 см. Образовавшиеся мелкие фрагменты желчных камней и песок могут иногда самостоятельно покинуть желчный пузырь и желчевыводящие пути. Чаще проводят последующую урсотерапию. Фрагменты раздробленных желчных камней размером до 3 мм лучше поддаются медикаментозному литолизу. Дозы и схема лечения соответствуют обычной урсотерапии. Начинать ее рекомендуют за 2-3 нед до процедуры. Частота рецидивов после ЭУВЛ составляет 10-15%.

При прямом контактом литолизе желчных камней жидкое растворяющее вещество вводится непосредственно в желчные протоки или желчный пузырь. Средством для растворения камней является метилтретбутиловый эфир. Растворению подвергаются только холестериновые

камни. При этом могут быть использованы различные доступы: Т-образное послеоперационное дренирование (при оставшихся камнях после холецистэктомии), назобилиарный постоянный зонд после эндоскопической папиллотомии (камни желчных протоков, особенно при их внутрипеченочном расположении), чрескожный чреспеченочный доступ в желчные пути (когда транспиллярный доступ невозможен), чрескожный чреспеченочный доступ в желчный пузырь (при наличии камней желчного пузыря). Частота рецидивов при этом методе составляет 50-60%.

Оба варианта малоинвазивных методов лечения ЖКБ не нашли широкого применения в Украине. Однако в настоящее время к ним утрачен клинический интерес и в мировой практике: эти методы фактически перестали применять.

Новые направления терапии ЖКБ: статины и эзетимиб

Учитывая что литогенность желчи возникает в результате увеличения в ней концентрации холестерина, теоретически влиять на формирование и содействовать растворению холестериновых желчных камней возможно воздействуя на два ключевых этапа метаболизма холестерина: печеночный и кишечный. Полагают, что эта цель достижима с помощью статинов, ингибирующих печеночный синтез, в результате чего снижается секреция холестерина в желчь, и/или эзетимиба, снижающего всасывание холестерина в кишечнике.

Возможности применения статинов при ЖКБ

Статины являются конкурентными ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы — основного фермента синтеза холестерина. Предполагают также, что статины уменьшают секрецию холестерина и его концентрацию в желчи независимо от их способности ингибировать синтез холестерина в печени. Поэтому применение статинов может быть благоприятным для снижения риска ЖКБ.

Эффект статинов в предотвращении образования желчных холестериновых камней был показан в экспериментах на животных. В то же время результаты влияния статинов у пациентов с ЖКБ оказались неоднозначными. В нескольких сообщениях отмечено предотвращение образования желчных холестериновых камней, снижение концентрации холестерина в желчи и растворение желчных холестериновых камней; в других — такие изменения не наблюдали. В двух небольших исследованиях не выявлено никакой связи при использовании статинов и риском ЖКБ или эффектов статинов при имеющихся желчных камнях, хотя статистическая достоверность была низкой.

Новые перспективы применения статинов при ЖКБ открыли два недавних исследования. В когорте американских женщин длительное использование статинов привело к некоторому уменьшению риска холецистэктомии по поводу ЖКБ. Анализ базы данных общеклинических исследований в Великобритании с 1994 по 2004 г. по типу «случай-контроль» среди пациентов, принимавших статины от 1 до 1,5 года, установил снижение количества холецистэктомий по поводу ЖКБ по сравнению с пациентами, не получавшими такой терапии. Целесообразно ли применение статинов для профилактики холелитиаза у пациентов, имеющих риск формирования ЖКБ, или с целью медикаментозного литолиза, покажут дальнейшие клинические исследования.

Возможности применения эзетимиба при ЖКБ

Эксперименты на животных показали, что полное исключение пищевого холестерина приводит к его синтезу в печени de novo, при этом менее 15% вновь синтезированного холестерина поступает в желчь.

Установлено, что всасывание холестерина, поступающего с пищей, также как и повторное всасывание холестерина, выделенного с желчью, происходит в тонком кишечнике. Влияние на этот процесс привлекает возможностью уменьшить поступление холестерина из кишечника в печень, тем самым уменьшить секрецию холестерина в желчь, снизив в ней его концентрацию. Задача была решена созданием нового гипополипидемического препарата эзетимиб. При поступлении в тонкую кишку эзетимиб в щеточной каемке энтероцитов блокирует специфический белок, обеспечивающий транспорт пищевого и билиарного холестерина из просвета кишечника.

Показано, что применение эзетимиба (20 мг в сутки в течение одного месяца) значительно снижает концентрацию и индекс насыщения желчи холестерином. Таким образом, эзетимиб препятствует кристаллизации холестерина у пациентов с ЖКБ. В этой среде желчные камни могут распадаться на мелкие фрагменты. Предполагают, что эзетимиб может проявить себя в предотвращении формирования желчных холестериновых камней и реализации литолиза. Применение эзетимиба также способствует восстановлению сократительной функции желчного пузыря при восстановлении реологических свойств желчи.

Необходимо отметить, что механизм, лежащий в основе эффектов эзетимиба на физико-химическое состояние желчи, отличается от воздействия гидрофильных желчных кислот, например УДХК. Эзетимиб не повышает экскрецию желчных кислот (в отличие от препаратов, связывающих желчные кислоты) и не ингибирует синтез холестерина в печени (в отличие от статинов).

Эзетимиб получил широкое распространение в США и других странах с развитым здравоохранением как средство, позволяющее достигнуть низких современных целевых уровней липопротеинов низкой плотности в случаях, когда это не удается с помощью статинов или когда пациенты по каким-то причинам не могут принимать статины в высоких дозировках. Комбинация 10 мг эзетимиба с низкими дозами статинов позволяет добиться значительного снижения липопротеинов низкой плотности без увеличения риска побочных эффектов, ассоциированного с применением высоких доз статинов. За счет снижения абсорбции холестерина в кишечнике эзетимиб уменьшает его поступление в печень. Статины снижают синтез холестерина в печени. Различные механизмы действия препаратов этих двух классов при совместном назначении обеспечивают дополнительное снижение уровня холестерина.

Таким образом, появление лапароскопической холецистэктомии отдалило на некоторое время интерес от фармакологического лечения желчных камней. Сегодня медикаментозная литотерапия ограничивается малой группой симптоматических пациентов. Негативную роль в применении терапевтических методов играют продолжительность лечения ЖКБ, значительные затраты и высокая частота рецидивов камнеобразования.

Наиболее известные варианты медикаментозного литолиза включают препараты желчных кислот. Однако сегодня на повестку дня активно выносятся исследования роли генов ЖКБ, механизмы кишечной абсорбции холестерина и пути секреции синтеза холестерина печенью. Надежду возлагают на применение статинов в виде монотерапии или в комбинации с эзетимибом. Предполагают также, что будущее в профилактике и лечении ЖКБ связано с влиянием на специфические для печени агонисты/антагонисты ядерных рецепторов FXR/LXR, вовлеченные в секрецию липидов с желчью.

Список литературы находится в редакции. 