

Билиарний сладж: время действовать

А моря до краев наполнялись по каплям,
 И срослись по песчинкам камни,
 Вечность – это, наверно, так долго...
 Кто-то открывает секрет мироздания,
 Кто-то борется с твердостью камня...
Ольга Пулатова

Наиболее перспективными направлениями в решении проблемы желчнокаменной болезни (ЖКБ) являются диагностика и лечение патологии на начальной (предкаменной) стадии. При этом материальные затраты, требующиеся для обследования и терапии больных на ранней стадии заболевания, существенно ниже, чем стоимость оперативного лечения и реабилитации в послеоперационном периоде.

За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в раскрытии патогенетических механизмов поражения печени и билиарного тракта. Функциональные изменения, приводящие к формированию заболевания, в первую очередь обусловлены нарушением секреции литогенной желчи и моторной дисфункцией желчевыводящих путей (ЖВП). Активная терапевтическая стратегия позволяет не только улучшить качество жизни больных и предотвратить прогрессирование «предкаменной» стадии ЖКБ в стадию сформировавшихся желчных камней, но и, как следствие, обеспечить значительные экономические преимущества для системы здравоохранения в целом.

Общим терапевтическим подходом для этой группы заболеваний является устранение функционального холестаза и влияние на реологические свойства желчи. Среди множества медикаментозных средств важное место в фармакотерапии заболеваний гепатобилиарной системы занимают препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). На сегодня это один из немногих гепатопротекторов, эффективность которого подтверждена с позиций доказательной медицины в многочисленных отечественных и зарубежных рандомизированных клинических исследованиях.

УДХК – конкурентный ингибитор основных хенодесоксихолевой и дезоксихолевой желчных кислот на всех уровнях их физиологического действия: молекулярном, клеточном, тканевом и системном. Благодаря вытеснению гидрофобных желчных кислот из энтерогепатической циркуляции УДХК уменьшает их потенциальную токсичность для гепатоцитов, эпителия желчных канальцев и слизистой оболочки желудка, стимулирует карбонатный холерез, увеличивает текучесть и снижает литогенность желчи, улучшает обмен холестерина. УДХК оказывает системное глюкокортикоидоподобное, противовоспалительное, иммуносупрессивное и опосредованное антифибротическое действие. Вышеперечисленные эффекты и относительная безопасность применения в низких дозах в течение многих лет позволяют считать УДХК препаратом выбора в лечении функциональных нарушений, в частности билиарного сладжа (БС).

БС обозначает любую неоднородность желчи, выявляемую при эхографическом исследовании. БС состоит из гранул билирубината кальция, кристаллов моногидрата холестерина и полимеризованных нитей гликопротеинового муцина желчного пузыря (ЖП). В эксперименте *in vitro* было показано, что только кристаллы моногидрата холестерина обладают повышенной экзогенностью без акустической тени при ультразвуковом сканировании. БС часто возникает у беременных в третьем триместре, у лиц с ожирением, придерживающихся низкокалорийной диеты, у пациентов, находящихся на парентеральном питании, а также у больных после гастр- или колонэктомии. У женщин БС встречается чаще, чем у мужчин. Так, у 25-50% больных с ожирением, находящихся на низкокалорийной диете в течение 3-6 мес, формируются БС и холестериновые желчные камни. В третьем триместре гестации у 30% женщин формируется БС, у 2% – холестериновые желчные камни в ЖП. После родов у 60-70% рожениц моторная функция ЖП восстанавливается и БС исчезает.

Распространенность БС у лиц с патологией билиарного тракта варьирует в широких пределах, составляя 24,4-55%. Известен целый ряд факторов риска образования БС, например голодание. В течение 3 нед голодания БС развивается у 6% больных, от 4 до 6 нед – у 50%, после 6-й недели голодания частота указанного состояния достигает 100%. БС на фоне голодания формируется в результате снижения моторики ЖП, стаза желчи, повышения тонуса сфинктера Одди, ограничивающих поступление желчи в двенадцатиперстную кишку (ДПК), и, как следствие, нарушения

энтерогепатической циркуляции. Использование низкокалорийных диет с целью снижения массы тела также является причиной образования БС. Показано, что причиной метаболических нарушений, ведущих к дестабилизации биохимического состава желчи в гестационном периоде, является повышение уровня эстрогенов в крови. Кроме того, в последнем триместре беременности в результате давления увеличенной матки на органы брюшной полости снижается сократительная функция ЖВП. Пероральные контрацептивы, а также прием эстрогенсодержащих препаратов в период менопаузы усиливают литогенные свойства желчи, вызывают гипотонию ЖП, снижают выработку желчных кислот. Риск формирования БС повышен при приеме препаратов кальция для лечения остеопороза у женщин в менопаузе. Спазм сфинктера Одди и нарушение оттока желчи могут быть причинами формирования БС у лиц с наркотической зависимостью. Антибиотикотерапия также может выступать фактором риска развития БС. При циррозах печени, вирусных гепатитах выявляют БС в связи с тем, что нарушение функции гепатоцита, вызываемое вирусами, отражается на процессах желчеобразования.

По расположению в ЖП и форме БС классифицируют как рассеянный, опухолеобразный, поверхностный и преципитирующий. В ряде работ в зависимости от причины была продемонстрирована различная по времени (от 3 до 36 мес) динамика трансформации БС в холестериновые желчные камни: рассеянный → поверхностный → преципитирующий. Последний в дальнейшем приводит к формированию холестеринового желчного камня (без акустической тени или с таковой). Доля случаев подобной трансформации колеблется от 5 до 50%.

Терапевтические стратегии

На начальном этапе при обнаружении БС необходимо установить этиологию и устранить причинные факторы. При дальнейшем персистировании (более 3 мес) показано медикаментозное лечение под контролем ультразвукового исследования в динамике. Принципы терапии базируются на уменьшении литогенных свойств желчи, улучшении моторики ЖП и сфинктеров, нормализации давления внутри ДПК.

В зависимости от клинического течения выделяют три группы больных с БС, у которых применяются различные стратегии лечения:

- пациенты, не нуждающиеся в лечении (ликвидация этиологического фактора обеспечивает спонтанное устранение БС в течение 3 мес);
- требующие назначения медикаментозной терапии в силу существующей вероятности образования желчных камней (при этом персистирование БС более 3 мес часто связано с поражением других органов и систем): в этой группе наиболее оптимальным является использование препаратов УДХК, продолжительность приема которых зависит от вида БС;
- пациенты с высоким риском развития осложненного, нуждающиеся в хирургическом лечении.

Основные принципы патогенетической терапии при БС предусматривают снижение продукции холестерина гепатоцитами, повышение синтеза первичных желчных кислот, увеличение экскреции холестерина с желчью и уменьшение его всасывания в кишечнике, восстановление сократительной функции ЖП и кишечного транзита.

В 2007 г. в Германии были приняты Рекомендации по диагностике и лечению ЖКБ, в которых сделан акцент на том, что УДХК (≥ 500 мг/день в течение 36 мес) достоверно снижает риск развития ЖКБ, связанной со значительной потерей массы тела ($>1,5$ кг/нед), и должна назначаться до тех пор, пока вес пациента полностью не стабилизируется (F. Lammert, 2007). Как в указанных рекомендациях, так и в целом ряде других

работ особое внимание уделено тому, что профилактика с помощью УДХК является экономически эффективным решением, существенно снижающим затраты на лечение (О.А. Саблин, Т.А. Ильчишина, А.А. Ледовская, 2013).

Внедрение в 2004 г. в клиническую практику отечественного препарата УДХК под торговым названием Урсохол (ЧАО «Дарница») позволило значительно расширить круг пациентов, получающих современную терапию, улучшить качество их жизни и увеличить ее продолжительность. Урсохол представляет собой сопоставимое по эффективности и одновременно доступное по цене (по сравнению с импортными аналогами) лекарственное средство, что особенно актуально для жителей Украины с учетом сложной экономической ситуации в стране.

Эффективность и безопасность применения препарата Урсохол была подтверждена в исследовании с участием пациентов с дискинезией ЖП и ЖВП, в котором использовали критерии состояния билиарной моторики и ее вегетативного обеспечения (М.Б. Шербинина, Э.И. Литвяк, 2005). Установлено, что курсовое лечение Урсохолом обусловило улучшение общего самочувствия пациентов независимо от типа билиарной дискинезии: исчезли болевой синдром, диспепсические проявления, имевшие место в клинической картине до лечения. В течение первых 5-7 дней пациенты отметили отсутствие тяжести в правом подреберье, горечи во рту по утрам, которые беспокоили их раньше. У больных с запорами нормализовалась работа кишечника. Пациенты были довольны удобным режимом дозирования и приема препарата. По динамике клинических симптомов только у 6% больных не было достигнуто полного положительного эффекта терапии. Хорошую переносимость лечения Урсохолом отметили 96% пациентов. Послабление стула, возникшее у некоторых больных, не требовало медикаментозной коррекции. Терапия Урсохолом позволила достичь значительного улучшения показателей билиарной моторики. По результатам стандартного ультразвукового исследования выявлена тенденция к уменьшению размеров ЖП. Полученные результаты свидетельствовали в пользу восстановления нервно-рефлекторной фазы желчеотделения и функционального состояния сфинктера Одди (этапы I и II), особенно у пациентов с исходным гипертонусом. Также имели место активация моторики ЖП и устранение спастического состояния (гипертонуса) сфинктера Люткенса. Отмечался существенный рост активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы у пациентов с билиарной дисфункцией, наиболее выраженное при гипокинетическом типе дискинезии ЖП и ЖВП.

Кроме общеизвестного практическим врачам антихолестатического и литолитического действия, УДХК обладает рядом других эффектов, которые при склонности к формированию БС, хотя и в меньшей степени, но достаточно ощутимо могут влиять на состояние здоровья пациента. К таковым следует отнести гипохолестеринемический эффект препарата, который связан со снижением синтеза холестерина в организме, уменьшением его секреции в желчи и угнетением абсорбции холестерина в кишечнике; антиапоптотическую активность (снижение концентрации ионизированного Ca^{2+} в клетках, что ведет к блокаде выхода цитохрома С из митохондрий и таким образом предотвращает активацию каспаз и, соответственно, апоптоз гепатоцитов). Описываются также антиоксидантные свойства УДХК, изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот, влияние лекарственного средства на регенерацию печени.

Таким образом, у пациентов с БС терапия препаратом Урсохол (ЧАО «Дарница») безопасна и эффективна. Применение Урсохола значительно улучшает функциональное состояние печени и ЖВП, обеспечивает гепатопротекторное и антихолестатическое действие. С учетом всего перечисленного Урсохол может быть рекомендован для широкого применения как в стационаре, так и в амбулаторной практике.

Подготовил **Владимир Савченко**

