

Литолитическая терапия препаратом «Урсофальк» у больных с желчнокаменной болезнью и его влияние на состояние гепатобилиарной системы и микробиоценоз кишечника

Т.Э. Скворцова

Кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии СПбГМА им. И.И. Мечникова
(зав. кафедрой — проф. Е.И. Ткаченко)

Одной из важнейших проблем клинической гастроэнтерологии являются заболевания гепатобилиарной системы, имеющие тенденцию к росту. Желчнокаменная болезнь выявляется у 10–40% населения различного возраста, преимущественно у женщин [1, 2, 4, 6, 7]. Выделено 4 основных группы факторов риска образования холестериновых камней, способствующих перенасыщению желчи холестерином, осаждению холестерина и его кристаллизации, нарушающих функцию желчного пузыря и энтерогепатическую циркуляцию холестерина и желчных кислот [2, 11, 12]. Хирургический метод лечения (холецистэктомия) и по сей день, однако, остается золотым стандартом лечения ЖКБ [2, 6]. Существует риск операции и появления послеоперационных осложнений. В России выполняется до 100 000 холецистэктомий в год, а в США около 500 000 [6, 13]. Несмотря на появление малотравматичного хирургического метода лечения – лапароскопии – сохраняются клинические признаки заболевания и после удаления желчного пузыря [6], так как удаление желчного пузыря не ведет к излечению и не влияет на причину холелитиаза. У 20% пациентов, несмотря на проведенную операцию, появляются или сохраняются неприятные ощущения в виде «постхолецистэктомического синдрома» [2, 6, 11]. Нельзя исключить и рецидив ЖКБ приблизительно у 8% больных – камни образуются в самой печени и желчных протоках. При отсутствии экстренных показаний к оперативному вмешательству лечение целесообразно начинать с консервативных мероприятий. Следует заметить, что растворению поддаются холестериновые камни, которые встречаются у 70–90% пациентов. Литолитическая терапия на ранних стадиях заболевания может быть самостоятельным и научно обоснованным эффективным методом лечения.

Целью данного исследования явилось изучение влияния препарата желчных кислот «Урсофальк» на состояние гепатобилиарной системы и микробиоты толстой кишки у больных желчнокаменной болезнью при проведении медикаментозного литолиза.

Методика исследования

Под наблюдением находились 33 пациента с подтвержденной УЗИ желчнокаменной болезнью (7 мужчин и 26 женщин) в возрасте от 24 до 62 лет (средний возраст составил 46 ± 11 лет). В исследование были включены пациенты с ранней стадией заболевания и отсутствием рентгеноконтрастных конкрементов при рентгеноскопии проекции желчного пузыря, что предполагает наличие холестериновых конкрементов. Больным проводилось комплексное обследование: стандартизированный опрос, биохимическое исследование крови, обзорное УЗИ органов брюшной полости (с изучением состояния паренхимы печени, формы и состояния стенок желчного пузыря, диаметра общего желчного протока, состояния поджелудочной железы), методом ДУХГ проведено исследование основных

показателей, характеризующих функциональное состояние желчевыводящей системы [5], бактериологическое исследование кала, исследование качества жизни по опроснику SF-36 [14, 15]. Также пациентам была проведена компьютерная томография желчного пузыря с оценкой плотности камней по шкале Хаунсфилда [3].

В качестве препарата для медикаментозного литолиза после проведения необходимого обследования больные получали препарат, содержащий желчную кислоту – урсодеоксихолевую (препарат «Урсофальк») по 10 мг/кг массы тела однократно на ночь. Контрольные точки наблюдения были: 0, 1 и 3 месяца терапии.

Достоверность различий средних определяли по варьированию при уровне достоверности 95%.

Результаты и их обсуждение

У наблюдаемой группы пациентов в клинической симптоматике преобладали болевой и диспепсический синдромы. Динамика выраженности синдромов на фоне терапии представлена на рис. 1.

Как видно из представленных данных, имелась четкая положительная динамика клинической картины заболевания, выражающаяся уменьшением интенсивности болевого синдрома с 88% до 29% пациентов и диспепсического синдрома с 39% до 16% на фоне 3-месячной терапии. Следует отметить, что интенсивность синдромов снизилась у пациентов, еще отмечавших наличие этих жалоб. Все пациенты хорошо переносили терапию. Побочных эффектов отмечено не было, но у 36% пациентов в первые 2 недели отмечался 5 тип стула по Бристольской шкале и его учащение до 2 раз в сутки. Консистенция и частота стула нормализовались самостоятельно к концу месяца терапии. Динамика лабораторных показателей под влиянием литолитической терапии представлена в табл. 1.

Как видно из представленных данных, содержание АЛТ и АСТ до начала лечения находились в пределах нормальных значений, к концу 3 месяца отмечалась тенденция к уменьшению.

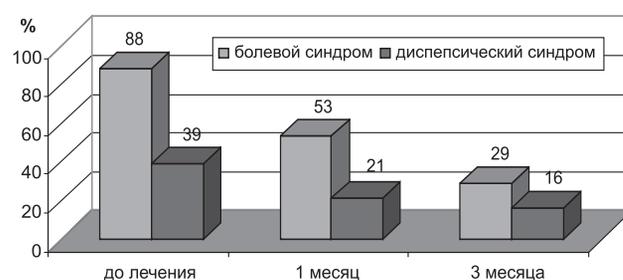


Рис. 1. Динамика болевого и диспепсического синдромов (%) на фоне лечения.

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей под влиянием литолитической терапии

Показатель	0 месяцев	1 месяц	3 месяца
АЛТ, ед./л	28,47 ± 15,55	26,20 ± 15,93	20,55 ± 10,02*
АСТ, ед./л	24,05 ± 9,08	24,96 ± 12,73	23,14 ± 9,00
Общий билирубин, мкмоль/л	12,88 ± 7,02	13,08 ± 8,12*	13,76 ± 9,47
ЩФ, ед./л	104,49 ± 52,60	106,30 ± 31,15	105,21 ± 24,0
Амилаза, ед./л	19,98 ± 8,43	21,46 ± 6,21	18,10 ± 6,5*
ГТП, ед./л	38,04 ± 25,69	50,30 ± 32,86	35,70 ± 18,42
Общий холестерин, мг/л	5,32 ± 1,36	5,39 ± 1,12	5,34 ± 1,11
Триглицериды, мг/л	1,28 ± 0,62	1,25 ± 0,52	1,35 ± 1,05
ЛПВП, мг/л	1,48 ± 0,41	1,34 ± 0,39	1,48 ± 0,45
ЛПНП, мг/л	3,48 ± 1,07	4,03 ± 0,96*	3,65 ± 0,99
Коэффициент атерогенности	2,79 ± 1,30	3,38 ± 1,35	2,94 ± 1,36

*p < 0,05; **p < 0,01

Отмечено нарастание к 1 месяцу терапии содержания гамма-глутаминтранспептидазы, показатель которой нормализовался к концу 3 месяца терапии. В липидном спектре крови после месячной терапии отмечались к концу 1 месяца незначительное повышение ЛПНП и коэффициента атерогенности. К концу 3 месяца лечения эти показатели практически достигли первоначальных значений. Такая тенденция, по-видимому, может быть связана в 1 группе с ухудшением секреторной функции печени после месячной терапии препаратами желчных кислот и улучшением к 3 месяцам приема. Улучшение секреторной функции печени через 3 месяца подтверждено данными ДУЗХГ. Результаты динамики ультразвукографической картины на фоне терапии представлены в табл. 2.

При обзорном УЗИ выявлен жировой гепатоз у 33% больных. В структуре гепатоза преобладали незначительные степени выраженности – I и II. На фоне лечения отмечался выраженный гепатопротективный эффект: жировой гепатоз выявлен у 21% больных, причем понизилась степень выраженности – II степень не выявлена, у 12% пациентов признаки жирового гепатоза не обнаружены. Признаки дисфункции желчного пузыря (утолщение стенок желчного пузыря свыше 0,25 см) выявлены у 27% пациентов. На фоне 3-месячной терапии функция желчного пузыря улучшилась, утолщение стенки выявлено у 6% пациентов. Терапия дала положительный эффект и в отношении билиарной гипертензии, выявленной у пациентов, перенесших в прошлом холецистэктомию. Уменьшение размеров конкрементов наблюдалась у 84,6%. Эффективность растворения составила в среднем 2,86 мм за 3 месяца. Литолитический эффект отмечался у пациентов с плотностью камней до 100 НУ.

Таблица 2. Динамика ультразвукографической картины на фоне терапии

	0 мес n (%)	1 мес n (%)	3 мес n (%)
Жировой гепатоз	11 (33)	9 (27)	7 (21)
– I степени	2 (6)	3 (9)	4 (12)
– I-II степени	5 (15)	5 (15)	3 (9)
– II степени	4 (12)	1 (3)	–
Дисфункция желчного пузыря	9 (27)	5 (15)	2 (6)
Расширение холедоха	3 (9)	2 (6)	1 (3)

Применение препарата УДХК «Урсофальк» оказало нормализующее влияние на моторную функцию желчного пузыря. Несколько увеличился исходный объем желчного пузыря, нормализовался латентный период фазы сокращения, фаза сокращения. По результатам анализа секреторной функции печени месячный курс дал замедление фазы наполнения. К 3 месяцам приема секреторная функция печени достигла первоначальных значений (по фазе наполнения). Коэффициент тонуса достоверно увеличился в связи с уменьшением длительности фазы сокращения и увеличением длительности фазы наполнения.

У всех больных до лечения выявлялись изменения микрофлоры толстой кишки. Определялось снижение количества бифидобактерий (93% больных), лактобактерий (у 43% больных). Содержание кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами снижено у 50% пациентов, палочка не определялась у 14% пациентов. *E. coli* с измененными ферментативными свойствами составляла в среднем 75% от общего числа эшерихий (в норме не более 25%), сниженное количество энтерококков имело место у 21% пациентов, энтерококки не определялись у 43% больных. В анализах у 7% больных определялись гемолитические организмы (преимущественно гемолитическая *E. coli*). У 21% пациентов выявлялось повышение количества условно патогенной флоры (*Staph. epid.*, *Klebsiella*, *Proteus*), в 14% случаев выявлен *Staphilococcus aureus*. Количество грибов рода *Candida* было повышенным в 7% случаев.

До лечения у 100% пациентов отмечалось снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья. Анализ данных выявил улучшение показателей, характеризующих физический компонент здоровья (рис. 3): повышение уровня физического функционирования (PF), снижение интенсивности болевого синдрома (BP), за счет изменения которых отмечено повышение уровня ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), и, соответственно, повышение уровня общего состояния здоровья (GH).

Выводы

Препарат желчных кислот «Урсофальк» положительно влияет на клиническую картину желчнокаменной болезни, уменьшая выраженность болевого и диспепсического синдромов; обладает выраженным гепатопротективным эффектом, улучшает состояние моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря и секреторной функции печени. Урсофальк оказывает улучшающее воздействие на анаэробную составляющую микробного пейзажа толстой кишки.

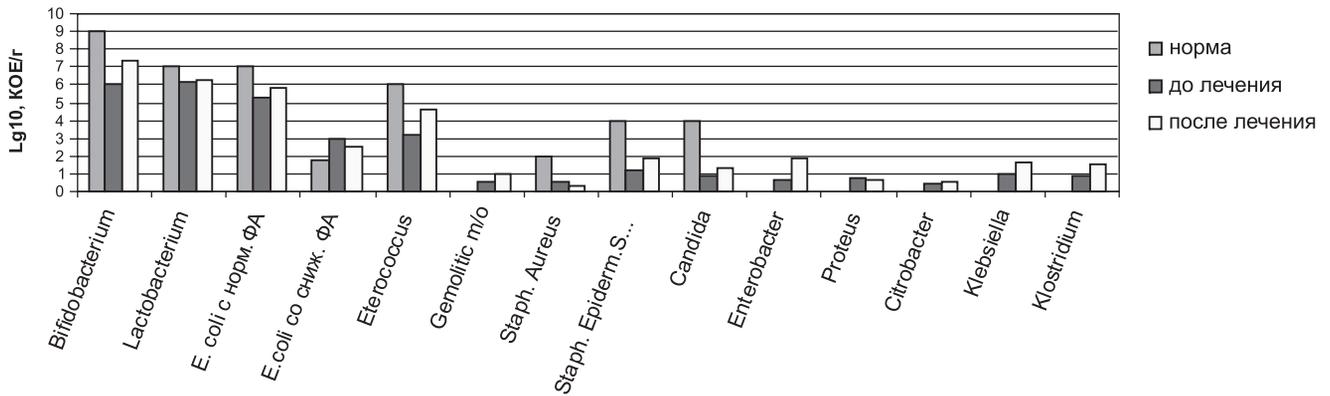


Рис. 2. Изменение показателей микробиоты толстой кишки в процессе литолиза.

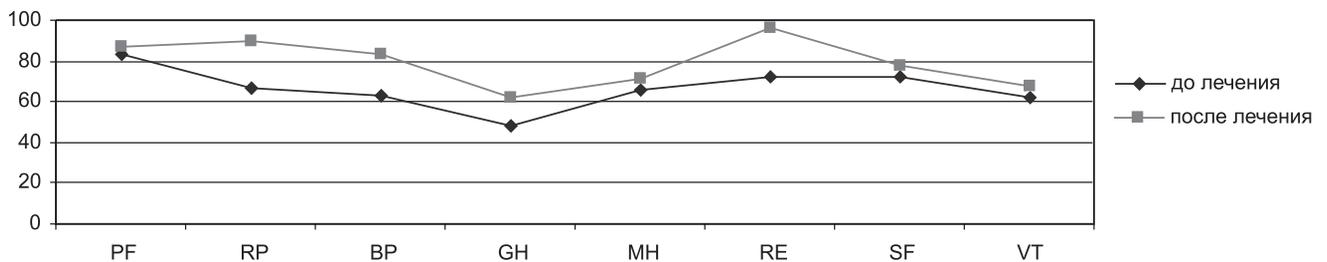


Рис. 3. Динамика показателей качества жизни у больных ЖКБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей* / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Изд. дом «М-Вести», 2002. – 416 с.
2. *Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь.* – М.: Анахарсис, 2004. – 200 с.
3. *Кармазановский Г.Г., Вилявин М.Ю., Никитаев М.С.* Компьютерная томография печени и желчных путей. – М.: Паганель-Бук, 1997. – 358 с.
4. *Маев И.В., Самсонов А.А., Салова Л.М. и др.* Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей: Учебное пособие. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 96 с.
5. *Педь В.И.* Функционально-морфологические, антроповозрастные и ультразвукографические аспекты оценки и коррекции нарушений функционального состояния желчевыводящей системы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2002. – 37 с.
6. *Петухов В.А.* Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. – М.: Веди, 2003. – 128 с.
7. *Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиповьева Е.Н. и др.* Хронические заболевания печени и билиарной системы // Приложение к журналу «Новые Санкт-Петербургские медицинские ведомости». – 2002. – № 3–4. – С. 3–78.
8. *Ткаченко Е.И.* Теория адекватного питания и трофология как методологическая основа лечения и профилактики заболеваний внутренних органов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – Т. XI. Приложение № 14. – № 4. – С. 15–22.
9. *Туркина Н.В.* Как победить желчнокаменную болезнь. Современные способы лечения. – СПб.: Изд. дом «Нева». – 2003. – 128 с.
10. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчевыводящих путей. – М.: Изд. дом ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 859 с.
11. *Fukushima K., Shindp K., Yamazaki R. et al.* Jejunal bacterial flora and deconugation of bile acids // Int. J. Food Microbiol. – 1998. – Vol. 40, No. 1–2. – P. 39–44.
12. *Jarrawi R.P. et al.* Kinetics of hepatic bile acid handling in cholestatic liver disease: Effects of ursodeoxycholic acid // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 106, No. 1. – P. 134–142.
13. *Thomson A.B.R., Shaffer E.A.* First Principles of Gastroenterology: The Basis of Disease and an Approach to Management Third edition. – AstraZeneca. Canadian Association of Gastroenterology. – 2004. – P. 440–451.
14. *Ware J.E., Jr.* Measuring patients views: The optimum outcome measure // British Medical Journal. – 1993. – 306. – P. 1429–1430.
15. *Ware J.E., Gandek B. et al.* The IQOLA Project Group. The SF-36 Health Survey: Development and use in mental health research and the IQOLA Project // International Journal of Mental Health. – 1994. – Vol. 23, No. 2. – P. 49–73.