

УКРАЇНСЬКИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (95)
2017

СУЧАСНА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

CONTEMPORARY
GASTROENTEROLOGY

UKRAINIAN
SCIENTIFIC AND PRACTICAL
SPECIALIZED JOURNAL

ЗАСНОВАНИЙ У СЕРПНІ 2000 РОКУ
ВИХОДИТЬ 6 РАЗІВ НА РІК

Журнал зареєстровано в міжнародних
наукометричних системах Science Index та Google Scholar

Журнал внесено до загальнодержавної бази даних «Україніка наукова»,
матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

ЗАСНОВНИКИ

Державна установа «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»
Державна установа «Інститут гастроентерології НАМН України»
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Реєстраційне свідоцтво
КВ № 16647-5119 ПР від 21.05.2010 р.

**Журнал включено
до Переліку наукових
фахових видань України
з медичних наук**

Додаток 8 до наказу Міністерства
освіти і науки України
№ 1328 від 21.12.2015 р.

**Рекомендовано
Вченою радою
Національного інституту
терапії імені Л. Т. Малої
НАМН України**

Протокол № 5 від 20.06.2017 р.

Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
Свідоцтво суб'єкта видавничої
справи ДК № 4757 від 05.08.2014 р.

Керівник проекту

А. В. Поліщук

Відповідальний секретар

О. М. Берник

Літературний редактор

О. Г. Молдованова

Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 1480 від 26.03.2003 р.

Підписано до друку 30.06.2017 р.

Формат 60 × 84/8

Папір крейдований. Друк офсетний

Ум. друк. арк. 10,00

Замовлення № 0317SG

Наклад 2000 прим.

Адреса редакції та видавця

01030, м. Київ,

вул. М. Коцюбинського, 8а

Телефони: (44) 465-30-83,

278-46-69, 309-69-13

E-mail: journals@vitapol.com.ua

http://www.sgastro.com.ua

http://www.vitapol.com.ua

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР Г. Д. ФАДЄЄНКО

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

О. Я. БАБАК
(науковий редактор)

О. М. БЛОВОЛ

Т. П. ГАРНИК

О. Є. ГРІДНЄВ

Н. Б. ГУБЕРГРІЦ

В. І. ДІДЕНКО

А. Е. ДОРОФЄЄВ

М. Ю. ЗАК

Т. Д. ЗВЯГІНЦЕВА

В. А. ІГНАТОВ

О. В. КОЛЕСНІКОВА
(заступник
головного редактора)

О. В. КОРКУШКО

С. А. КУРИЛОВИЧ (Росія)

П. МАЛФЕНТАЙНЕР
(P. MALFERTHEINER;
Німеччина)

Л. В. МОРОЗ

Л. М. МОСІЙЧУК

В. М. РАТЧИК

Ю. І. РЕШЕТІЛОВ

Ю. С. РУДИК

А. С. СВІНЦЬКИЙ

І. М. СКРИПНИК

Ю. М. СТЕПАНОВ

С. М. ТКАЧ

Є. І. ТКАЧЕНКО (Росія)

Ю. О. ФІЛІППОВ

Н. В. ХАРЧЕНКО
(заступник
головного редактора)

Й. ХОРОСТОВСЬКА-
ВИНІМКО
(J. CHOROSTOWSKA-
WYNIMKO; Польща)

В. П. ЧЕРНИХ

В. М. ЧЕРНОБРОВИЙ

О. В. ШВЕЦЬ

В. П. ШИПУЛІН

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.



М. Б. Щербинина¹, Т. Н. Шевченко¹,
М. В. Патратий², Н. П. Дементий³

¹ Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

² Буковинський державний медичний університет, Чернівці

³ Медичний центр амбулаторного обслуговування дітей і дорослих,
Дніпр

Терапія билиарного сладжа: підвищення клінічної ефективності урсодезоксихолевої кислоти при спільному застосуванні з лактулозою

Цель — порівняти клінічну ефективність монотерапії урсодезоксихолевою кислотою і її поєднання з лактулозою при билиарному сладжі (БС) на основі показателів функціонального стану билиарної системи і модуляції мікробіоти кишечника.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилися 59 (25 чоловіків і 34 жінки, середній вік — $(22,1 \pm 4,5)$ років) пацієнтів з БС. Пацієнтів розподілили на дві групи. Курс терапії 6 нед в першій групі ($n=31$) проведений лікарським засобом «Урсохол®» в дозі 10 мг/кг маси тіла в сутки, во другій групі ($n=28$), крім прийому в такій же дозі засобу «Урсохол®», лактулозою в дозі 30 мл/сут. Пацієнтів обстежували до і після лікування. Клінічну ефективність схем терапії оцінювали по динаміці скарги, змінам показателів печеночного комплексу і холестерину, результатів посіву кала на дисбіоз кишечника і даним ультразвукового дослідження стану билиарної системи.

Результати. В дослідження були включені пацієнти зі схильністю до запорів (42 (71,2%)), метеоризму (35 (59,3%)), з БС в формі мікролітиаза без візуальних змін стінок жовчного міхура, з підвищенням ехоплотності печінки (28 (47,5%)), з дисфункцією жовчного міхура по гіпокінетичському типу і гіпертонусом сфінктера Одді (40 (67,8%)). Результати посіву кала відповідали дисбіозу 1-ї і 2-ї ступені відповідно у 36 (61%) і 23 (39%) осіб і прямо пропорційно корреливали зі схильністю до запорів ($r=0,51$; $p<0,05$) і вираженістю метеоризму ($r=0,75$; $p<0,05$). На фоні проводимого лікування в обох групах отримана позитивна динаміка клінічної картини і досліджуваних показателів. Переносимість обох схем оцінена пацієнтами як хороша.

Висновки. У осіб з БС в формі мікролітиаза мають місце зміни мікробіоти кишечника, поєднуються зі схильністю до запорів, метеоризму і змінам билиарної кінетики. Застосування «Урсохола®» в дозі 10 мг/кг маси тіла в сутки в комбінації з лактулозою в дозі 30 мл/сут курсом 6 нед оказувало більш виражене діє на усунення клінічних проявів і відновлення досліджуваних показателів. В процесі цього часу при монотерапії лікарським засобом «Урсохол®» ефективного усунення БС вдалося досягти в 67,7% випадків. Комбінована терапія засобом «Урсохол®» і лактулозою була ефективною в 89,3% спостережень, що дозволяє розглядати спільне застосування цих засобів як один з варіантів літотитических схем. Враховуючи збереження БС у ряду пацієнтів на фоні лікування, тактика по його виявленню і усуненню повинна бути більш активною.

Ключові слова: билиарний сладж, дисфункціональні розлади билиарного тракту, урсодезоксихолева кислота, «Урсохол®», лактулоза.

Під билиарним сладжем (БС) розуміють неоднорідність, вазь желчи, виявляемую при ультразвуковому дослідженні (УЗИ). Як правило, сладжеві частинки, розміри котрих варіюють від 0,01 до 5,0 мм, складаються з моногідрата холестерину. По даним УЗИ, в об-

щій популяції серед осіб, не страждаючих желчнокам'яною хворобою (ЖКБ), частота зустрічальності БС складає до 4%, серед осіб, пред'являючих загальні скарги зі сторони органів травлення, — 8%, при характерних проявах билиарної диспепсії — 55% [4, 9].

В основі діагностики БС лежить трансабдомінальна сонографія, при цьому чутливість

метода складає 55,0–65,0%, а специфічність — більше 90,0% [10]. На основі даних УЗІ виділяють три варіанти БС [3]: 1) мікролітаз в формі взвеси єдиничних або багаточисельних гіперехогенних часток, зміщених при зміні положення тіла, не дають акустичної тіні; 2) замазкообразна жовч — ехонеоднорідна жовч з наявністю ступок різної густоти, зміщених при зміні положення тіла, не дають акустичної тіні (рідко — з ефектом ослаблення за ступком); 3) поєднання перших двох типів. Мікроліти можуть бути як в складі ступки жовчі, так і в порожнині жовчного бульбачка (ЖП). По даним ряду досліджень, 1-й варіант БС виявляють більше ніж в 70,0% випадків, в половині з них не реєструються зміни в стінці ЖП [3].

Згідно класифікації, затвердженої на 5-му з'їзді Української гастроентерологічної асоціації в 2014 р. [5], БС відноситься до початкової стадії ЖКБ. Таким чином, ефективна первинна профілактика літогенезу безпосередньо залежить від своєчасної діагностики БС і застосування засобів, що забезпечують його елімінацію. Першим стало доступним завдяки сучасній ультразвуковій техніці, другим — внаслідок успіхів, досягнутих в лікуванні ЖКБ при використанні препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК).

Естественне перебіг БС достатньо складно відслідкувати. Як один з можливих шляхів його еволюції розглядають спонтанне розв'язання, однак частіше має місце утворення на його тлі жовчних каменів. Тому персистенція БС більше 3 міс вважається показанням для проведення медикаментозної терапії з метою нормалізації колоїдного стану жовчі і бiliarної кінетики. В даний час базисним літолітичним засобом визнано УДХК. З 1975 р., коли вперше були описані її властивості диссолюції холестеринових каменів в жовчному бульбачку, накоплено значний досвід по профілактиці формування БС. Застосування УДХК призводить до витіснення естественних жовчних кислот з загальної пули за рахунок посилення їх екзоцитоза гепатоцитами і зниженню всмоктування в кишечнику, забезпечує індукцію бікарбонатного холереза. Крім того, спостерігаються позитивні зміни в метаболізмі холестерину — зменшується інтенсивність його синтезу в печінці і всмоктування в кишечнику. Збільшення в пулі жовчних кислот частки УДХК покращує реологічні властивості жовчі за рахунок утворення рідких кристалів з молекулами холестерину. Препарати УДХК відрізняються ви-

сокою ефективністю, доброю переносимістю, високим профілем безпеки. В більшості випадків з допомогою урсотерапії в порівняно короткі терміни (від 1 до 3 міс) вдається вирівняти макроскопічні зміни в структурі жовчі і відновити скоротильну функцію ЖП.

По даним статистики, кожні 10 років кількість хворих ЖКБ збільшується майже в 2 рази [11]. Часто припинення урсотерапії після зникнення БС призводить до його повторного утворення. По думці експертів ВОЗ, найбільш важливими причинами цього є щорічне збільшення споживання тютюну і алкоголю, підвищений рівень холестерину в крові, надмірна вага тіла, недостатнє споживання фруктів і овочів, малоподвижний спосіб життя [1]. Формування ЖКБ має складний характер, тому для підвищення ефективності терапії здійснюються спроби охопити різні ланки її патогенезу. Одним з напрямків, що реалізують цей підхід, є модуляція моторної активності і мікріоти товстої кишки. Це обумовлено фізіологічною біотрансформацією жовчних кислот. В нормі не всмоктувані в дистальних відділах підшлункової кишки кон'юговані холіева і хенодесоксихоліева кислоти в товстій кишці піддаються декон'югації мікріотною холігліцингідролазою і дегідроксилюванню при участі 7 α -дегідроксилази [7]. Утворена переважно десоксихоліева кислота зв'язується з харчовими волокнами і виводиться з організму. Сдвиг в бік протеолітичної бактеріальної флори, що викликає гниіння, призводить до підвищення рН в просвіті кишки і, як наслідок, до активації ферментів, що беруть участь в синтезі десоксихоліевої кислоти, підвищенню її розчинності і всмоктуванню. Включаючись в ентєрогепатичну циркуляцію, ця жовчна кислота стимулює синтез холестерину в гепатоцитах, підвищує літогенні властивості жовчі і викликає седиментацію в ній холестерину в формі кристалів. Всі ці процеси мають пряме вплив на утворення жовчних каменів.

В початку 1990-х років були опубліковані перші роботи по вивченню лікувальних ефектів лактулози при ЖКБ. Лактулоза є синтетичним дисахаридом, що складається з молекул фруктози і галактози. Оскільки в товстій кишці немає відповідного еніма, це речовина, не піддаючись ферментативному інтєстиальному розщепленню, транзитом досягає товстої кишки і там в основному в пра-

вых ее отделах и поперечной ободочной кишке под действием сахаролитической «полезной» флоры распадается до короткоцепочечных жирных кислот: молочной, уксусной, незначительного количества пропионовой и масляной. Их слабое подкисляющее действие способствует восстановлению перистальтики кишечника, сокращая время транзита его содержимого. Осмотический эффект помогает создать объем каловых масс и размягчает их. Это способствует безболезненному опорожнению кишечника. В кислой среде угнетается рост «вредной» протеолитической и стимулируется рост «полезной» сахаролитической флоры. Последняя обеспечивает снижение образования вторичных желчных кислот и деконъюгаз амидов желчных кислот (таурин, глицинсодержащие соединения) с преобразованием таурина и глицинсодержащих холатов в твердые нерастворимые осадки, адсорбирующие на себе не всосавшийся в тонкой кишке пищевой холестерин, который выводится с каловыми массами [2]. Таким образом, лактулозу рассматривают как пребиотик, благоприятно влияющий на жизнедеятельность нормальной микрофлоры толстого кишечника и, как следствие, на происходящие в нем физиологические процессы, том числе метаболизм желчных кислот и холестерина. Включение лактулозы в схему лечения БС может улучшить результаты урсотерапии за счет дополнительных позитивных изменений состояния толстого кишечника.

Цель исследования — сравнить клиническую эффективность монотерапии урсодезоксихолевой кислотой и ее сочетания с лактулозой при билиарном сладже на основе показателей функционального состояния билиарной системы и модуляции микробиоты кишечника.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 59 лиц (25 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 19 до 26 лет (средний возраст — $(22,1 \pm 4,5)$ года). Отбор пациентов с БС осуществляли на основании клинических проявлений и результатов лабораторно-инструментального обследования с исключением другой патологии желудочно-кишечного тракта, при отсутствии аллергического анамнеза и тяжелой сопутствующей патологии других органов и систем.

Пациенты были распределены на две сопоставимые по соотношению полов и возрасту группы. Первой группе ($n = 31$) было назначено лечение УДХК перорально в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки. Пациенты второй группы ($n = 28$) дополнительно к приему в такой же дозе УДХК

получали лактулозу в дозе 30 мл/сут. Для проведения урсотерапии было выбрано лекарственное средство отечественного производства «Урсохол®» (ЧАО «Фармацевтическая фирма „Дарница“»). Одна капсула «Урсохол®» содержит 250 мг УДХК. Капсулы рекомендовали принимать целиком, не разжевывая, в дозировке, рассчитанной соответственно массе тела, 1 раз в сутки после ужина. Суточная доза лактулозы была разделена поровну на утренний и вечерний прием. При назначении препаратов учитывали абсолютные и относительные противопоказания к их применению. Курс лечения составил 6 нед.

Обследование до и в конце периода наблюдения, а также лечение проведены амбулаторно. Всеми пациентами было подписано добровольное согласие на участие в исследовании. Клиническую эффективность двух схем терапии оценивали по динамике жалоб, изменениям показателей клинических лабораторных анализов (печеночного комплекса, холестерина, посева кала на дизбиоз кишечника) и ультразвуковых данных о состоянии билиарной системы. Проведен клинический мониторинг переносимости и безопасности терапии.

При оценке дисбаланса микробиоты толстой кишки использовали микробиологическую классификацию, предложенную И. Б. Куваевой и К. С. Ладодо [6].

УЗИ органов брюшной полости выполнено конвексным мультисекторным датчиком С5-2 с центральной частотой 3 МГц по стандартным методикам на ультразвуковом сканере Premium-класса Sonix Touch (Ultrasonix, Канада). Были отобраны пациенты с наличием БС в виде микролитиаза. В исследование не включали лиц с выявленной деформацией ЖП и/или холедоха, наличием конкрементов в полости желчного пузыря и/или холедоха, холестероза и признаков воспалительных изменений стенок этих структур.

Диагностику дисфункции билиарного тракта проводили с помощью динамического УЗИ по стандартной методике.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена методами вариационной статистики с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Изучение жалоб участников исследования до начала терапии позволило выделить следующие основные клинические проявления: склонность к хроническим запорам (42 (71,2%)), метеоризму (35 (59,3%)), появление после употребления пищи с высоким содержанием жира ощущения дискомфорта в эпигастральной области (19 (32,2%)),

котрий у частини пацієнтів супроводжувався тошнотой (11 (18,6 %)). Хоча в дослідження були включені особи молодого віку, які вважали себе практично здоровими, з даних анамнезу встановлено, що подібні скарги турбували їх з дитинства. Оказалося, що всі вони раніше страждали патологією органів травлення, зокрема, дискінезія ЖП була у 38 (64,4 %), хронічний гастродуоденіт — у 27 (45,8 %), панкреатопатія — у 13 (22,0 %). У третини пацієнтів в медичній картці зафіксовані поєднання цих порушень. Тем не менше БС у всіх осіб був зареєстрований вперше.

Вихідні біохімічні показники крові (рівень білірубину, холестерину, активність печеночних трансфераз, щелочної фосфатази, амілази, γ -глутамілтранспептидази) були в межах норми. По даним УЗІ, БС визначався як мікролітотіаз, ЖП не мав візуальних змін стінок. Підвищення ехоплотності печінки відмічено у 28 (47,5 %) осіб. Динамічне УЗІ у 40 (67,8 %) осіб виявило дисфункцію ЖП за гіпокінетичним типом і біліарну дисфункцію сфінктера Одді, обумовлену його гіпертонусом. Результати посіву кала до початку терапії відповідали дисбіозу 1-ї і 2-ї ступеня відповідно у 36 (61 %) і 23 (39 %) осіб і прямо пропорційно коррелювали зі схильністю до запорів ($r = 0,51$; $p < 0,05$) і вираженістю метеоризму ($r = 0,75$; $p < 0,05$).

Після завершення початкового обстеження пацієнти були розподілені на дві групи без статистично значимих відмінностей жодних показників. Через 6 нед лікування був проведений порівняльний аналіз клінічної ефективності монотерапії лікарським засобом «Урсохол®» і комбінованої терапії засобом «Урсохол®» і лактулозою (табл. 1 і 2).

Лікування лікарським засобом «Урсохол®» пацієнти перенесли добре. Впродовж 1-ї тижня вони відзначали нормалізацію стільця (15 (48,4 %)), зменшення метеоризму (12 (38,7 %)) і навіть появу легкості в правому подребер'ї (7 (22,6 %)), хоча вихідно скарги на відчуття важкості або болю цієї локалізації нікого не турбували. Учасники 2-ї групи клінічно складніше пройшли першу тижень, поскільки у 1/3 її складу (9 (32,1 %)) було відмічено посилення метеоризму. Це було расценено як реакція на прийом лактулози. Вдуртіння живота турбувало пацієнтів від 5 до 10 днів, в середньому — 1 нед, однак не послужило причиною припинення терапії. Незважаючи на посилення симптомів, пацієнти обійшлися без додаткової

медикаментозної корекції. Через вказаний термін симптоми купувалися самостійно. При опросі стосовно свого стану пацієнти уточнювали, що паралельно з усуненням метеоризму нормалізувалася частота стільця і зменшилася густина калових мас.

На 3-й тижні в обох групах відмічена стабілізація позитивного впливу медикаментозної терапії, кінці 6-ї тижня в 1-й групі нормалізація стільця спостерігалася у 15 (48,4 %) осіб, зменшення вираженості метеоризму — у 16 (51,6 %), в 2-й групі — відповідно у 19 (67,9 %) і 8 (28,6 %). Показники пече-

Таблиця 1. Клінічна ефективність курсу монотерапії засобом «Урсохол®» (n = 31)

Показатель	До лікування	Після лікування
Запор	22 (71,0 %)	7 (22,6 %)
Метеоризм	18 (58,0 %)	2 (6,5 %)
Біліарний сладж	31 (100,0 %)	10 (32,3 %)
Біліарна дисфункція	21 (67,7 %)	6 (19,4 %)
Підвищення ехоплотності печінки	15 (48,4 %)	9 (29,0 %)
Дисбіоз		
Ні	—	12 (38,7 %)
1-я ступінь	19 (61,3 %)	14 (45,2 %)
2-я ступінь	12 (38,7 %)	5 (16,1 %)

Таблиця 2. Клінічна ефективність курсу комбінованої терапії засобом «Урсохол®» і лактулозою (n = 28)

Показатель	До лікування	Після лікування
Запор	20 (71,4 %)	1 (3,6 %)
Метеоризм	17 (60,7 %)	9 (32,1 %)
Біліарний сладж	28 (100,0 %)	3 (10,7 %)
Біліарна дисфункція	19 (67,9 %)	2 (7,1 %)
Підвищення ехоплотності печінки	13 (46,4 %)	4 (14,3 %)
Дисбіоз		
Ні	—	11 (39,3 %)
1-я ступінь	17 (60,7 %)	14 (50,0 %)
2-я ступінь	11 (39,3 %)	3 (10,7 %)

ночного комплексу і холестерина були в межах норми. БС, бiliarна дисфункція і ехоплотність печини більш ефективно були відновлені в 2-й групі, що співпало з більш вираженим удосконаленням показателів мікробіоти кишечника.

Клінічна картина, супроводжує БС, зазвичай малосимптомна до появи бiliarної дискинезії або запальних ускладнень бiliarного тракту, в тому числі зі сторони ЖП. Ураховуючи тривалий анамнез, можна розглядати певну спадкову передраположеність пацієнтів, проявлення якої посилюється з віком, і особливості повсякденного образу життя. Безумовно, в маніфестації функціональних розладів траварительної системи немаловажну роль грають раціон і режим харчування, психоемоціональний стан, загальна двигальна активність, накопичення надлишкової маси тіла, шкідливі звички, в тому числі шкідливі харчові.

Схильність до запорів у переважаючого кількості пацієнтів, ймовірно, можна зв'язати з синдромом подразненого кишечника (СРК). По останнім представленням, доказателства ролі психічних причин, таких як стрес, в патології СРК дуже слабкі. Згідно нової гіпотези СРК є захворюванням, спровокованим (як мінімум частково) змінами кишечної мікробіоти, викликані гастроентеритом. Результати дослідження особливостей мікрофлори у пацієнтів з СРК свідчать про зміни кишечної мікробіоти, зв'язаних переважно з надлишковим зростом колиформних бактерій і видів *Aeromonas* [8]. У наших пацієнтів це косвенно підтверджено вказаннями в анамнезі на захворювання органів траварительної системи і реєстрацією дисбіотических змін флори товстого кишечника до початку лікування.

З іншої сторони, можна говорити про ролі бiliarної недостатності, проявлення якої також посилюється з віком без відповідної корекції. При цьому знижується рослимитуючий контроль жєчних кислот, погіршується переварювання жирів, формуються дисбіотическі стани і погіршується моторика кишечника. Існує ймовірність взаємодії СРК і бiliarної недостатності. В будь-якому випадку кишечний дисбіоз викликає ендотоксическе змінення функціонального стану паренхіми печини. З цієї позиції виявлене до початку лікування підвищення ехоплотності печини, можливо, вказує на початкові зміни печиночного метаболізму в хо-

лестатическому напрямку, і може бути предвестником синдрому холестази, визначеного по підвищенню рівня ряду показателів печиночного комплексу і холестерина.

Монотерапія лікарственим засобом «Урсохол®» підтвердила ефективне усунєння БС (21 (67,7%)) з відновленням бiliarної і кишечної моторики. Комбінована терапія засобом «Урсохол®» і лактулозою показала ще більш виражене впливання на ряд досліджених показателів, в частині БС купірован у 25 (89,3%) осіб. Очевидно, що обидва засоби діють синергетически. В результаті складного механізму, в цілому сприяючого зниженню перенасичення жєчи холестерином, вдається досягти очікуваного терапевтического ефекту. В той же час отримані результати дозволяють внести коментарії в дискусію про необхідність медикаментозної корекції БС. Навіть після 6 нед направленої терапії не у всіх пацієнтів вдалося повністю нормалізувати досліджувані показателі, що вимагає продовження курсу лікування. Отже, погоджуючись з думкою про функціональну природу БС при певних станах і можливості його самостійного розрєшення, на наш погляд, слід відноситися до БС як до індикатора більш глибоких змін обміну і застосовувати медикаментозні схеми лікування для його усунєння. Ураховуючи впливання в формуванні БС печини, кишечника, метаболізму холестерина, така стратегія є задовою не тільки профілактики ЖКБ, але і збереження здоров'я пацієнтів в цілому.

Для ефективності терапії необхідна приверженість пацієнта до лікування, чому сприяє вибір препаратів з оптимальним співвідношенням ціна/якість. Таким лікарственим засобом є «Урсохол®», вироблений на сучасному обладнанні відповідно до вимог GMP одним з лідерів української фармацевтическої промисловості. Пацієнти, що потребують тривалого прийому УДХК, особливо оцінюють «Урсохол®» — ваді в упаковці міститься достатнє кількість капсул, забезпечуюче неперервний прийом препарату на протязі місяця і дозволяюче більшим витрати мінімальне кількість часу для відвідування аптеки. Капсули мають нейтральний смак, невеликий розмір і не викликають особливих труднощів при прийомі. Оптимальна ціна при високому якості і ефективності робить «Урсохол®» доступним для багатьох пацієнтів. Сполучення всіх перелічених позитивних властивостей в одному препараті дозво-

ляет повисити приверженність больних к лечению и, следовательно, увеличить эффективность медикаментозной терапии БС.

Выводы

У лиц с билиарным сладжем в виде микролитаза имеют место изменения микробиоты кишечника, сочетающиеся со склонностью к запорам, метеоризму и изменениям билиарной кинетики. Применение лекарственного средства «Урсохол®» в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки в комбинации с лактулозой в дозе 30 мл/сут курсом 6 нед оказывало более выраженное действие

на устранение клинических проявлений и восстановление изучаемых показателей. В течение этого времени при монотерапии средством «Урсохол®» эффективного устранения БС удалось достичь в 67,7 % случаев. Комбинированная терапия лекарственным средством «Урсохол®» и лактулозой была эффективной в 89,3 % наблюдений, что позволяет рассматривать совместное применение этих средств как один из вариантов литолитических схем. Учитывая сохранение билиарного сладжа у ряда пациентов на фоне лечения, тактика по его выявлению и устранению должна быть более активной.

*Работа выполнена при поддержке ЧАО «Фармацевтическая фирма „Дарниця“»
Концепция, дизайн исследования, подготовка текста — М. Щ.;
сбор и обработка материала — Т. Ш., М. П., Н. Д.*

Список литературы

1. ВОЗ за 60 лет: хронология основных событий в области общественного здравоохранения. — Женева: ВОЗ, 2008. — 5 с.
2. Дегтярева И.И., Скопиченко С.В., Дуфалак. Классическое применение и перспективы. — К: Атлант ЮЭМС, 2003. — 233 с.
3. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. — М.: Анахарсис, 2004. — 200 с.
4. Ильченко А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа // РМЖ. Болезни органов пищеварения. — 2010. — № 28. — С. 1707—1713.
5. Класифікації захворювань органів травлення: Довідник / За ред. Н.В. Харченко. — Кіровоград: Поліум, 2015. — 55 с.
6. Куваева И.Б., Ладодо. К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей: Диетическая коррекция. — М.: Медицина, 1991. — 240 с.
7. Edwards C.A., Parrett A.M. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives // Br. J. Nutr. — 2002. — Vol. 88, suppl. 1. — P. S11—S18.
8. Giamarellos-Bourboulis E., Tang J., Pylaris E et al. Molecular assessment of differences in the duodenal microbiome in subjects with irritable bowel syndrome // Scand. J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 50 (9). — P. 1076—87. doi: 10.3109/00365521.2015.1027261.
9. Jüngst C., Kullak-Ublick G.A., Jüngst D. Gallstone disease: Microlithiasis and sludge // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 20, N 6. — P. 1053—1062.
10. Pazzi E., Gamberini S., Buldrini P., Gullini S. Biliary sludge: the sluggish gallbladder // Dig. Liver Dis. — 2003. — Vol. 35 (suppl. 3). — P. 39—45.
11. Stinton L.M., Myers R.P., Shaffer E.A. Epidemiology of gallstones // Gastroenterol. Clin. North Am. — 2010. — Vol. 39 (2). — P. 157—169.

М. Б. Щербиніна¹, Т. М. Шевченко¹, М. В. Патратій², Н. П. Дементій³

¹ Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

² Буковинський державний медичний університет, Чернівці

³ Медичний центр амбулаторного обслуговування дітей та дорослих, Дніпро

Терапія біліарного сладжу: підвищення клінічної ефективності урсодезоксихолевої кислоти при поєднаному застосуванні з лактулозою

Мета — порівняти клінічну ефективність монотерапії урсодезоксихолевою кислотою та її поєднання з лактулозою при біліарному сладжі (БС) на основі показників функціонального стану біліарної системи та модуляції микробиоти кишечника.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 59 (25 чоловіків \geq 34 жінки, середній вік — $(22,1 \pm 4,5)$ року) пацієнтів з БС. Пацієнтів розділили на дві групи. Курс терапії 6 тиж у першій групі ($n = 31$) проведено лікарським засобом «Урсохол®» у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу, у другій групі ($n = 28$), окрім прийому в такій самій дозі засобу «Урсохол®», лактулозою в дозі 30 мл/добу. Пацієнтів було обстежено до та після лікування. Клінічну ефективність схем терапії оцінювали за динамікою скарг, змінами показників печінкового комплексу і холестерину, результатами посіву калу на дисбіоз кишечника та даних ультразвукового дослідження стану біліарної системи.

Результати. У дослідження було залучено пацієнтів зі схильністю до закріпів (42 (71,2 %)), метеоризму (35 (59,3 %)), з БС у вигляді мікролітазу без візуальних змін стінок жовчного міхура, з підвищенням

ехощільності печінки (28 (47,5%)), дисфункцією жовчного міхура за гіпокінетичним типом і гіпертонусом сфінктера Одді (40 (67,8%)). Результати посіву калу відповідали дисбіозу 1-го та 2-го ступеня відповідно у 36 (61%) і 23 (39%) осіб та прямо пропорційно корелювали зі схильністю до закріпів ($r=0,51$; $p<0,05$) і виявами метеоризму ($r=0,75$; $p<0,05$). На тлі проведеного лікування в обох групах отримано позитивну динаміку клінічної картини та досліджуваних показників. Переносність обох схем оцінено пацієнтами як добру.

Висновки. В осіб з БС у вигляді мікролітіазу мають місце зміни мікробіоти кишечника, які поєднуються зі схильністю до закріпів, метеоризму та змінами біліарної кінетики. Застосування лікарського засобу «Урсохол®» в дозі 10 мг/кг маси тіла на добу в комбінації з лактулозою в дозі 30 мл/добу курсом 6 тиж чинило вираженішу дію щодо усунення клінічних виявів і відновлення досліджуваних показників. Протягом цього часу при монотерапії лікарським засобом «Урсохол®» ефективного усунення БС вдалося досягти в 67,7% випадків. Комбінована терапія засобом «Урсохол®» і лактулозою була ефективною у 89,3% спостережень, що дає підставу розглядати поєднане застосування цих засобів як один з варіантів літотичних схем. З огляду на збереження БС у деяких пацієнтів на тлі лікування тактика щодо його виявлення та усунення має бути більш активною.

Ключові слова: біліарний сладж, дисфункціональні розлади біліарного тракту, урсодезоксихолева кислота, «Урсохол®», лактулоза.

М. В. Shcherbynina¹, Т. М. Shevchenko¹, М. В. Patratiy², Н. Р. Dementiy³

¹ Oles Honchar Dnipro National University

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

³ Medical Center of Ambulatory Maintenance of Children and Adults, Dnipro

The biliary sludge therapy: the clinical efficacy increasing of the ursodeoxycholic acid in combination with lactulose

Objective — to compare the clinical efficacy of monotherapy with ursodeoxycholic acid (UDCA) and its combination with lactulose in the treatment of biliary sludge (BS) on the basis of the indices of functional state of the biliary system and modulation of the intestinal microbiota.

Materials and methods. The observations involved 59 patients with BS (25 men and 34 women, the mean age 22.1 ± 4.5 years). The patients were divided into two groups. The course of 6 weeks therapy for the first group ($n=31$) included Ursochol in a dose of 10 mg/kg/day; and patients of the second group ($n=28$) were treated with the combination of the same Ursochol dose and lactulose in a dose of 30 ml/day. Patients were examined at baseline and after the treatment. Clinical efficacy the therapy schemes were assessed based on the dynamics of complaints, complex changes of liver and cholesterol, results of fecal seeding intestinal microbiota, ultrasound data and the status of the biliary system.

Results. The study involved patients with a tendency to constipation (42 subjects — 71.2%), flatulence (35 patients 59.3%), with a BS in microlithiasis without visual changes of the gallbladder (GB) wall, with the increased liver echo density (28 subjects, 47.5%), GB dysfunction of hypokinetic type and hypertonicity of the Oddi sphincter (40 subjects, 67.8%). The performance results sowing feces corresponded to the dysbiosis of 1 and 2 degrees, respectively, in 36 (61%) and 23 (39%) persons and directly correlated with a tendency to constipation ($r=0.51$, $p<0.05$) and bloating symptoms ($r=0.75$, $p<0.05$). Against the background of therapy, the positive dynamics of clinical picture and the indicators studied was attained in both groups. The tolerability of both treatment schemes was assessed by the patients as good.

Conclusions. In the patients with BS in a form of microlithiasis, the changes in intestinal microbiota were accompanied with a tendency to constipation, bloating and changes of biliary kinetics. Six weeks of therapy with *Ursochol®* in a dose of 10 mg/kg/day in combination with lactulose at a dose of 30 ml/day promoted the more pronounced effects on the clinical manifestations' eliminating and recovery indicators. *Ursochol®* monotherapy resulted in the effective BS removal in 67.7% of cases. The combination therapy with *Ursochol®* and lactulose showed 89.3% efficiency, giving the rationale for the combined use of these agents as an optional litholytic scheme. Given the conservation of BS in the number of patients during treatment, medication orientation to its detection and removal should be more active.

Key words: biliary sludge, dysfunctional biliary disorders, ursodeoxycholic acid, *Ursochol®*, lactulose. □

Контактна інформація

Щербиніна Марина Борисівна, д. мед. н., проф., проф. кафедри клінічної лабораторної діагностики
E-mail: scherbinina@ua.fm

Стаття надійшла до редакції 6 червня 2017 р.