



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 використанні з лактулозою

Цель — порівняти клінічну ефективність монотерапії урсодезоксихолевою кислотою і її сполучення з лактулозою при билиарному сладжі (БС) на основі показателів функціонального стану билиарної системи і модуляції мікробиоти 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 запорам (42 (71,2%)), метеоризму (35 (59,3%)), з БС в формі мікролітиаза без візуальних змін стінок жовчного бульбашки, з підвищенням ехоплотності печінки (28 (47,5%)), з дисфункцією жовчного бульбашки по гіпокінетичному 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 запорам ($r=0,51$; $p<0,05$) 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 мікробиоти кишечника, що поєднуються зі схильністю до запорам, метеоризму і змінам билиарної кінетики. Використання «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 використання 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 жовчі, виявляемую при ультразвуковому дослідженні (УЗИ). Як правило, сладжеві частини, 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 жовчнокам'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 варіанта БС [3]: 1) мікролітаз в формі взвеси єдиничних або багаточисельних гіперехогенних частин, зміщених при зміні положення тіла, не дають акустичної тіні; 2) замазкообразна жовч — ехоєднородна 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 бульбашки (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 належить 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 розсмоктування, однак частіше має місце утворення на його фоні жовчних каменів. Тому персистенція БС більше 3 міс є показанням для проведення медикаментозної терапії з метою нормалізації коллоїдного стану жовчі і бiliarної кінетики. В даний час базисним літолітичним засобом визнано УДХК. С 1975 р., коли вперше були описані її властивості диссолюції холестеринових каменів в жовчному бульбашці, накоплено значущий досвід по профілактиці формування БС. Застосування УДХК призводить до витіснення естественних жовчних кислот з загальної пули за рахунок посилення їх екзоцитозу 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 нівелювати 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 вживання 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 холерова і хенодесоксихолева кислоти в товстій кишці піддаються декон'югації мікробною холерогліциндігидролазою і дегідроксилюванню при участі 7α -дегідроксилази [7]. Утворена переважно десоксихолева 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 десоксихолевої кислоти, підвищенню її розчинності і всмоктуванню. Включаясь в ентогепатичну 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 ферменту, це речовина, не піддаючись ферментативному інтестинальному 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%)),

который у части пациентов сопровождался тошнотой (11 (18,6 %)). Хотя в исследование были включены лица молодого возраста, которые считали себя практически здоровыми, из данных анамнеза установлено, что подобные жалобы беспокоили их с детства. Оказалось, что все они ранее страдали патологией органов пищеварения, в частности, дискинезия ЖП имела место у 38 (64,4 %), хронический гастродуоденит — у 27 (45,8 %), панкреатопатия — у 13 (22,0 %). У трети пациентов в медицинской картотке зафиксированы сочетания этих нарушений. Тем не менее БС у всех лиц был зарегистрирован впервые.

Исходные биохимические показатели крови (уровень билирубина, холестерина, активность печеночных трансфераз, щелочной фосфатазы, амилазы, γ -глутамилтранспептидазы) были в пределах нормы. По данным УЗИ, БС определялся в виде микролитиаза, ЖП не имел визуальных изменений стенок. Повышение эхоплотности печени отмечено у 28 (47,5 %) пациентов. Динамическое УЗИ у 40 (67,8 %) лиц выявило дисфункцию ЖП по гипокинетическому типу и билиарную дисфункцию сфинктера Одди, обусловленную его гипертонусом. Результаты посева кала до начала терапии соответствовали дисбиозу 1-й и 2-й степени соответственно у 36 (61 %) и 23 (39 %) пациентов и прямо пропорционально коррелировали со склонностью к запорам ($r = 0,51$; $p < 0,05$) и выраженностью метеоризма ($r = 0,75$; $p < 0,05$).

После завершения стартового обследования пациенты были распределены на две группы без статистически значимых отличий каких-либо показателей. Через 6 нед лечения был проведен сравнительный анализ клинической эффективности монотерапии лекарственным средством «Урсохол®» и комбинированной терапии средством «Урсохол®» и лактулозой (табл. 1 и 2).

Лечение лекарственным средством «Урсохол®» пациенты переносили хорошо. В течение 1-й недели они отмечали нормализацию стула (15 (48,4 %)), уменьшение метеоризма (12 (38,7 %)) и даже появление легкости в правом подреберье (7 (22,6 %)), хотя исходно жалоб на ощущение тяжести или боли этой локализации никто не предъявлял. Участники 2-й группы клинически сложнее прошли первую неделю, поскольку у 1/3 ее состава (9 (32,1 %)) было отмечено усиление метеоризма. Это было расценено как реакция на прием лактулозы. Вздутие живота беспокоило пациентов от 5 до 10 дней, в среднем — 1 нед, однако не послужило причиной прекращения терапии. Несмотря на усиление симптомов, пациенты обошлись без дополнительной

медикаментозной коррекции. Через указанный срок симптомы купировались самостоятельно. При опросе относительно своего состояния пациенты уточняли, что параллельно с устранением метеоризма нормализовалась частота стула и уменьшилась плотность каловых масс.

На 3-й неделе в обеих группах отмечена стабилизация позитивного влияния медикаментозной терапии, к концу 6-й недели в 1-й группе нормализация стула наблюдалась у 15 (48,4 %) пациентов, снижение выраженности метеоризма — у 16 (51,6 %), во 2-й группе — соответственно у 19 (67,9 %) и 8 (28,6 %). Показатели пече-

Таблица 1. Клиническая эффективность курса монотерапии средством «Урсохол®» (n = 31)

| Показатель | До лечения | После лечения |
|-------------------------------|--------------|---------------|
| Запор | 22 (71,0 %) | 7 (22,6 %) |
| Метеоризм | 18 (58,0 %) | 2 (6,5 %) |
| Билиарный сладж | 31 (100,0 %) | 10 (32,3 %) |
| Билиарная дисфункция | 21 (67,7 %) | 6 (19,4 %) |
| Повышение эхоплотности печени | 15 (48,4 %) | 9 (29,0 %) |
| Дисбиоз | | |
| Нет | — | 12 (38,7 %) |
| 1-я степень | 19 (61,3 %) | 14 (45,2 %) |
| 2-я степень | 12 (38,7 %) | 5 (16,1 %) |

Таблица 2. Клиническая эффективность курса комбинированной терапии средством «Урсохол®» и лактулозой (n = 28)

| Показатель | До лечения | После лечения |
|-------------------------------|--------------|---------------|
| Запор | 20 (71,4 %) | 1 (3,6 %) |
| Метеоризм | 17 (60,7 %) | 9 (32,1 %) |
| Билиарный сладж | 28 (100,0 %) | 3 (10,7 %) |
| Билиарная дисфункция | 19 (67,9 %) | 2 (7,1 %) |
| Повышение эхоплотности печени | 13 (46,4 %) | 4 (14,3 %) |
| Дисбиоз | | |
| Нет | — | 11 (39,3 %) |
| 1-я степень | 17 (60,7 %) | 14 (50,0 %) |
| 2-я степень | 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 особливо щоденного образу життя. Безумовно, в маніфестації функціональних розладів траварительної системи немаловажну роль грають раціон і режим харчування, психоемоційний 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, доказателів ролі психічних причин, таких як стрес, в патології СРК дуже слабкі. Згідно нової гіпотези СРК є захворюванням, спровокованим (як мінімум частково) змінами кишечної мікробіоти, викликаними 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 напрямленні, і може бути предвестником синдрому холестази, визначеного по підвищенню рівня ряду показателів печиночного комплексу і холестерина.

Монотерапія лікарственим засобом «Урсохол®» підтвердила ефективне усунення 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 частності 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, згідно з думкою про функціональну природу БС при певних станах і можливості його самостійного розрешення, на наш погляд, слід відноситися до БС як до індикатора більш глибоких змін обміну і застосовувати медикаментозні схеми лікування для його усунення. Ураховуючи формування БС печини, кишечника, метаболізму холестерина, така стратегія є заходом не тільки профілактики ЖКБ, але і збереження здоров'я пацієнтів в цілому.

Для ефективності терапії необхідна приверненість 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 оцінять «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 лече-
нню и, следовательно, увеличить ефективность
медикаментозной терапии БС.

Выводы

У лиц с билиарным сладжем в виде микроли-
тиаза имеют место изменения микробиоты ки-
шечника, 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 вос-
становление изучаемых показателей. В течение
этого времени при монотерапии средством
«Урсохол®» эффективного устранения БС уда-
лось достичь в 67,7 % случаев. Комбинированная
терапия лекарственным средством «Урсохол®»
и лактулозой была эффективной в 89,3 % наблю-
дений, что позволяет рассматривать совместное
применение этих средств как один из вариантов
литолитических схем. Учитывая сохранение би-
лиарного сладжа у ряда пациентов на фоне лече-
ния, 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

- ВОЗ за 60 лет: хронология основных событий в области общественного здравоохранения. — Женева: ВОЗ, 2008. — 5 с.
- Дегтярева И.И., Скопиченко С.В., Дуфалак. Классическое применение и перспективы. — К: Атлант ЮЭМС, 2003. — 233 с.
- Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. — М.: Анахарсис, 2004. — 200 с.
- Ильченко А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа // РМЖ. Болезни органов пищеварения. — 2010. — № 28. — С. 1707—1713.
- Класифікації захворювань органів травлення: Довідник / За ред. Н.В. Харченко. — Кіровоград: Поліум, 2015. — 55 с.
- Куваева И.Б., Ладодо. К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей: Диетическая коррекция. — М.: Медицина, 1991. — 240 с.
- 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.
- 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.
- 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.
- Pazzi E., Gamberini S., Buldrini P., Gullini S. Biliary sludge: the sluggish gallbladder // Dig. Liver Dis. — 2003. — Vol. 35 (suppl. 3). — P. 39—45.
- 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 мікролітиазу 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 мікробиоти 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. Patraty², 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.