



Эффективность применения препарата гимекромон при билиарном панкреатите

А.В. Охлобыстин^{1,*}, М.А. Татаркина¹, О.З. Охлобыстина¹, С.А. Будзинский²,
П.В. Павлов¹, Л.А. Лабуль¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить вклад билиарного сладжа (БС) в развитие хронического панкреатита (ХП) на основании исследования пациентов со сладжем желчного пузыря и достоверными признаками ХП. Оценить клиническую эффективность и безопасность терапии гимекромомом по клиническим, лабораторным признакам, а также динамике размеров и сократимости желчного пузыря.

Материалы и методы. В открытое одноцентровое клиническое исследование были включены 30 пациентов с ХП, который был верифицирован согласно Кембриджским критериям. Всем пациентам был назначен гимекромон (препарат Одестон®) в дозе по 400 мг 3 раза в сутки, в течение 3 недель. Анализ эффективности и безопасности исследуемого препарата проводили на 21-й день лечения на основании результатов лабораторных исследований, данных ультразвукового (УЗ) исследования органов брюшной полости, данных холецистографии и эндосонографии панкреатобилиарной зоны, оценки качества жизни больных по данным опросника SF-36, регистрации частоты и выраженности нежелательных явлений (НЯ).

Результаты. Признаки ХП обнаружены у 6,3 % пациентов с БС желчного пузыря. ХП достоверно более часто наблюдался при замазкообразной желчи (33,3 %, $\chi^2 = 38,21$, $p < 0,00001$). Площадь большого дуоденального сосочка (БДС) была ниже нормы у 78 % больных. Согласно факторному анализу на фоне монотерапии гимекромомом наблюдалось уменьшение абдоминальной боли, тошноты, тяжести в животе и вздутия живота. К концу курса терапии достоверно повысилось качество жизни по шкале соматической боли «ВР» опросника SF-36.

Выводы. Установлено, что билиарный сладж (в том числе недиагностированный при рутинном обследовании) может быть фактором развития хронического панкреатита. Медикаментозная коррекция билиарных расстройств при хроническом панкреатите должна включать в себя назначение селективных спазмолитиков. Гимекромон имеет хорошую переносимость и безопасность, в короткий срок нормализует моторную функцию билиарного тракта, тонус сфинктеров и купирует симптоматику у больных с ХП.

Ключевые слова: билиарный панкреатит, билиарный сладж, гимекромон, трансабдоминальное ультразвуковое исследование

Конфликт интересов. Авторы статьи являлись участниками клинического исследования «Неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование с целью описания эффективности применения у пациентов по зарегистрированным показаниям лекарственного препарата Одестон®, таблетки производства Пабяницкого фармацевтического завода «Польфа АО», Польша (Наблюдательная программа № ОД-015, версия 0.1 от 28.04.2015).

Для цитирования: Охлобыстин А.В., Татаркина М.А., Охлобыстина О.З., Будзинский С.А., Павлов П.В., Лабуль Л.А. Эффективность применения препарата гимекромон при билиарном панкреатите. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(5):26–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-26-35>

Hymecromone Efficacy in the Treatment of Biliary Pancreatitis

Alexey V. Okhlobystin^{1,*}, Mariia A. Tatarkina¹, Olga Z. Okhlobystina¹, Stanislav A. Budzinsky², Pavel V. Pavlov¹, Lilil A. Labut¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

Aim. To study the contribution of biliary sludge (BS) to the development of chronic pancreatitis in patients with gallbladder sludge and verified chronic pancreatitis; to evaluate the clinical efficacy and safety of hymecromone therapy according to clinical and laboratory signs, as well as dynamics of gallbladder size and contractility.



**УВЕЛИЧИВАЕТ
ОБРАЗОВАНИЕ
И ВЫДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЧИ**

не провоцируя
«желчную колику»*



**ОКАЗЫВАЕТ
СЕЛЕКТИВНОЕ
СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЕ
ДЕЙСТВИЕ**



АДРЕСНАЯ ПОМОЩЬ

в лечении пациентов
с заболеваниями
желчного пузыря
и желчевыводящих путей,
в том числе после
оперативных вмешательств

РУ №015046/01



Отпускается
БЕЗ РЕЦЕПТА



Курс лечения
2-3 НЕДЕЛИ



Принимать
ЗА 30 МИНУТ
ДО ЕДЫ



1-2
ТАБЛЕТКИ



3 раза
В ДЕНЬ



Взрослым
и ДЕТЯМ
с 7 ЛЕТ

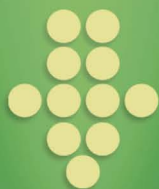
Информация для медицинских и фармацевтических работников.

*О.Н. Мишушкин. Билиарная дисфункция, выбор спазмолитика. Гастроэнтерология Санкт-Петербург, №1, 2013.



АКТИВИА®

БИФИДОБАКТЕРИИ ACTIREGULARIS®



КИСЛОМОЛОЧНЫЙ ПРОБИОТИЧЕСКИЙ ПРОДУКТ

Естественная помощь пищеварению!

В ходе многочисленных международных исследований было доказано, что АКТИВИА:

- помогает уменьшить дискомфорт в животе
- улучшает функциональное состояние желудочно-кишечного тракта

товар сертифицирован на правах рекламы



РОССИЙСКАЯ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ РЕКОМЕНДУЕТ
ЕСТЬ АКТИВИА КАЖДЫЙ ДЕНЬ!



Materials and methods. An open single-centre clinical trial included 30 patients with chronic pancreatitis (CP), which was diagnosed according to the Cambridge criteria. All patients received hymecromone (Odeston®) 400 mg tid for 3 weeks. An analysis of the efficacy and safety of the studied drug was performed on the 21st day of treatment based on the results of laboratory tests, abdominal ultrasound, cholecystography and endosonography of the pancreatobiliary zone, quality-of-life assessment according to the SF-36 questionnaire, the frequency and severity of adverse effects (AE).

Results. CP signs were found in 6.3 % of patients with gallbladder BS. CP was significantly more frequent in patients with putty-like bile (33.3 %, $\chi^2 = 38.21$, $p < 0.00001$). The area of the major duodenal papilla (MDP) was below normal in 78% of patients. According to factor analysis, monotherapy with hymecromone resulted in a decrease in abdominal pain, nausea, heaviness in the abdomen and bloating. By the end of the therapy, the quality of life according to the "BP" bodily pain scale of the SF-36 questionnaire significantly increased.

Conclusions. Biliary sludge (including undiagnosed forms during routine examination) was found to be a factor in the development of CP. The medical correction of biliary disorders in CP should include selective antispasmodics. Hymecromone therapy demonstrates a good level of tolerability and safety, normalizes the motor function of the biliary tract and sphincter tone over a short period of time, and relieves CP symptoms.

Keywords: biliary pancreatitis, biliary sludge, hymecromone, transabdominal ultrasound

Conflict of interest. The authors participated in the clinical study "Non-Interventional Prospective Observational Study to Describe the Efficacy of the Odeston Drug® Prescribed to Patients According to Registered Indications, Pills Manufactured by the "Polfa AO" Pabyanitsky Pharmaceutical Plant, Poland" (Observational Programme No. OD-015, version 0.1 dated 04/28/2015).

For citation: Okhlobystin A.V., Tatarkina M.A., Okhlobystina O.Z., Budzinskiy S.A., Pavlov P.V., Labut L.A. Hymecromone Efficacy in the Treatment of Biliary Pancreatitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(5):26–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-26-35>

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний. В среднем на планете каждая пятая женщина и каждый десятый мужчина имеют конкременты желчного пузыря. Анализ отечественных и зарубежных статистических исследований показывает, что на протяжении всего XX века происходит быстрое увеличение распространенности желчнокаменной болезни в популяции [1].

Клиническая картина холелитиаза существенно зависит от локализации камней. Наиболее частой формой является холецистолитиаз (локализация в желчном пузыре), которая в большинстве случаев протекает бессимптомно или малосимптомно [2]. Частота бессимптомного носительства желчных камней составляет 35–90 %. Начальной (предкаменной) стадией ЖКБ является билиарный сладж (БС). Билиарный сладж впервые описан в 1970-х годах как находка при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и в буквальном переводе обозначает «осадок» или «взвесь» [3]. Методом выбора в диагностике БС является трансабдоминальное УЗИ, чувствительность которого в диагностике БС составляет 55–65 %, а специфичность — более 90 % [4, 5].

БС представляет собой начальную или предкаменную стадию ЖКБ. На этой стадии, по данным УЗИ, изменения могут быть в виде густой и неоднородной желчи или в виде различных вариантов билиарного сладжа [6]. Выделяют следующие варианты билиарного сладжа: взвесь гиперэхогенных частиц (ВГЧ); эхонеоднородная желчь с наличием сгустков (ЭЖС); замазкообразная желчь (ЗЖ). Наиболее часто выявляют первый вариант билиарного сладжа, второй и третий обнаруживают в 10,0–12,0 % [7].

Несмотря на высокую частоту билиарного сладжа, его клиническое значение остается не вполне изученным. С одной стороны, у многих пациентов сладж существует на протяжении десятилетий, не трансформируясь в холелитиаз, с другой — билиарный сладж (особенно замазкообразная форма) может вызывать обструкцию общего желчного и главного панкреатического протока, приводя к возникновению механической желтухи, холангита или острого панкреатита [8].

В настоящее время среди миотропных спазмолитиков, которые могут применяться для лечения пациентов с БС обращает на себя внимание гимекромон (7-гидрокси-4-метил кумарин), который оказывает избирательное спазмолитическое действие на сфинктер Одди и сфинктер желчного пузыря, а также усиливает образование и отделение желчи. Сочетая в себе спазмолитические и желчегонные свойства, гимекромон обеспечивает опорожнение внутри- и внепеченочных желчных путей, своевременное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку (ДПК) [9]. Согласно существующим данным, гимекромон не усиливает синтез желчных кислот [10], что повышает безопасность препарата для пациентов с хроническим панкреатитом (ХП). Препарат облегчает приток желчи в пищеварительный тракт, усиливая энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, которые участвуют в первой фазе образования желчи [11].

Цель исследования — изучить вклад билиарного сладжа в развитие ХП на основании исследования пациентов со сладжем желчного пузыря и достоверными признаками ХП. Задачи исследования сформулированы следующим образом:

— изучить эффективность применения препарата гимекромон (Одестон®) у пациентов

с холелитиазом с КТ-признаками ХП, которым назначен этот препарат в соответствии с утвержденной инструкцией по применению и стандартной клинической практикой;

— оценить спазмолитическое и желчегонное действие гимекромона по изменению размера желчного пузыря и диаметра общего желчного протока до начала терапии и после курса лечения на основании данных УЗИ;

— описать профиль пациентов, принимавших гимекромон, включая демографические данные, предшествующую терапию, сопутствующую терапию, сопутствующие заболевания;

— оценить симптоматический эффект гимекромона на симптоматику билиарной диспепсии у больных со сладжем желчного пузыря и ХП;

— оценить эффект гимекромона на качество жизни по шкалам опросника SF-36.

Материалы и методы

В наблюдательное и неинтервенционное исследование были включены 30 пациентов обоего пола (15 мужчин, 15 женщин) в возрасте старше 18 лет (средний возраст $52,8 \pm 15,3$ года) с БС в виде эхо-неоднородной желчи с наличием сгустков или замазкообразной желчи с УЗ- или КТ-признаками хронического панкреатита, у которых были признаки ХП и БС, при этом на основании клинических, лабораторных и основных инструментальных методов исследования (КТ, МРТ, эндосонографии) не удалось установить этиологию ХП.

После подписания информированного согласия пациенты, соответствующие критериям включения и не соответствующие критериям исключения, были включены в исследование. Всем больным проводилось клиническое, инструментальное и лабораторное исследование — сбор жалоб и анамнеза; лабораторные методы исследования — общий и биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, γ -ГТП); эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ с определением сократительной функции желчного пузыря (СФЖП). Также проводилась оценка самочувствия по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и качества жизни по опроснику SF-36. Для диагностики БС использовали трансабдоминальное ультразвуковое исследование.

Пациентам назначали препарат гимекромон (торговое название: «Одестон», таблетки по 200 мг гимекромона, вспомогательные вещества: крахмал картофельный — 45 мг, желатин — 3 мг, натрия лаурилсульфат — 1 мг, магния стеарат — 1 мг) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата: по 400 мг 3 раза в день (суточная доза — 1200 мг), курс лечения — 3 недели.

В настоящее наблюдательное исследование были включены лишь пациенты, предоставившие согласие на участие в этом наблюдательном исследовании, проинформированные врачом о целях и методах проекта и отвечающие критериям вклю-

чения/невключения. Каждый пациент обследован по крайней мере дважды: визит 1 — в день, когда врачом был назначен гимекромон, и визит 2 — через три недели после начала терапии. Длительность наблюдательного исследования для каждого пациента составляла 21 день.

В качестве эхографических критериев различных форм билиарного сладжа использовали следующие признаки: ВГЧ — точечные, единичные или множественные, смещаемые гиперэхогенные образования, не дающие акустической тени, выявляемые при изменении положения тела пациента; ЭЖС — эхо-неоднородная желчь, с наличием единичных или множественных участков повышенной эхогенности, имеющих четкие или размытые контуры, смещаемых, без акустической тени; ЗЖ — эхо-неоднородная желчь, с наличием участков, приближающихся по эхогенности к паренхиме печени, смещаемых или фиксированных у стенки желчного пузыря, с четким акустическим контуром.

При включении в данное наблюдательное исследование проводили сбор демографических характеристик (дата рождения, возраст, пол); оценивали основные физиологические показатели (вес, рост, температура тела); проводили общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови; оценивали динамику состояния желчного пузыря, внепеченочных желчных протоков по данным трансабдоминального УЗИ (Acuson S2000, Siemens, США); фиксировали продолжительность курса лечебного воздействия Одестона[®] у изучаемой группы пациентов, оценку пациента удовлетворенности лечением, а также оценку качества жизни пациента по шкале SF-36. Проводили УЗ-холецистографию и эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) с эластографией, расчетом площади большого дуоденального сосочка (БДС ($S_{\text{БДС}}$)) до и после трехнедельного курса терапии гимекромонам.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) проводили на базе НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии РНИМУ им. Н. И. Пирогова с использованием ультразвукового центра EU-ME1 и эхоэндоскопа GF-UE 160AL5 с радиальным сигналом и частотой сканирования 7,5 и 12 МГц фирмы Olympus, а также в отделении диагностической и лечебной эндоскопии УКБ № 2 Сеченовского университета с применением ультразвукового центра экспертного уровня Hitachi Noblus, эхоэндоскопа Pentax EG-3270, с конвексным сигналом и частотами сканирования 5–10 МГц, позволяющего выполнять сканирование в В-режиме, режиме ЦДК, проводить эластографические исследования органов. Основными положениями сканирования являлись проксимальный и дистальный отдел желудка, а также луковица ДПК и постбульбарные отделы. При сканировании из постбульбарных отделов ДПК оценивали продольный и поперечный размеры БДС, затем рассчитывали площадь его сечения по формуле Skalicky:

$$S_{\text{БДС}} = h_{\text{БДС}} \times w_{\text{БДС}} / 2,54.$$

В качестве нормального размера был принят диапазон 20–25 мм².

В настоящем исследовании длительность терапии (три недели) была выбрана из расчета достижения клинического эффекта и оценки безопасности приема препарата в эти сроки. Оценивали следующие критерии эффективности терапии: динамика клинических симптомов заболевания; динамика БС по данным УЗИ; изменение СФЖП; положительная динамика показателей самочувствия и качества жизни.

По данным трансабдоминального УЗИ оценивали следующие критерии эхографической динамики БС:

- положительная динамика: исчезновение БС; уменьшение количества ВГЧ; уменьшение размера и количества сгустков; переход второй стадии БС в первую;
- отсутствие изменений в эхографической картине;
- отрицательная динамика: увеличение ВГЧ; размеров сгустка; увеличение экзогенности желчи; формирование желчных камней.

В качестве первичной конечной точки были выбраны оценка качества жизни пациентов на основании сравнения лабораторных показателей до лечения и на 30-й день, а также по данным опросника SF-36; определение безопасности и переносимости препарата. Вторичная конечная точка — оценка качества жизни пациентов на основании результатов сравнения лабораторных показателей до лечения, на 30-й и на 90-й дни, а также по данным опросника SF-36; определение безопасности и переносимости препарата.

Оценку качества жизни больных проводили с использованием общего опросника оценки качества жизни SF-36. Опросник включает 36 вопросов, которые формируют 8 шкал. Результаты выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из 8 шкал. Чем выше балл по шкале опросника SF-36, тем лучше показатель качества жизни [12].

Обработку данных проводили с помощью статистического пакета SPSS, ver. 20.0. Оценка результатов наблюдений на нормальность распределения была выполнена с применением одновыборочного критерия Колмогорова—Смирнова. В связи с ненормальным распределением данных для анализа результатов исследования были выбраны методы непараметрической статистики. Результаты обработки качественных данных были представлены в виде таблицы частот. В качестве описательных статистик для количественных данных приведены медиана и межквартильный интервал (МКИ) или, если указано дополнительно, минимальные и максимальные значения. Для сравнения показателей в динамике применяли критерий Уилкоксона. Уровень статистической значимости считали равным $p < 0,05$.

Этические аспекты проведения исследования. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на Генеральной ассамблее ВМА, Токио, 2004), правилами Качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС, и требованиями российского законодательства. Протокол исследования одобрен независимым локальным Комитетом по этике при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствовали требованиям российского законодательства.

Результаты

Признаки ХП обнаружены у 6,3 % пациентов с БС желчного пузыря. ХП достоверно более часто наблюдался при замазкообразной желчи (33,3 %, $\chi^2 = 38,21$, $p < 0,00001$). $S_{\text{БДС}}$ составила $14,9 \pm 5,2$ мм² и была ниже нормы у 78 % больных (рис. 1). Наблюдалась положительная корреляция между $S_{\text{БДС}}$ и объемом эвакуируемой желчи ($r_s = 0,683$, $p = 0,042$), а также коэффициентом сократимости желчного пузыря ($r_s = 0,817$, $p = 0,007$). Нормальный БДС при эндоУЗИ (рис. 2) выявлен лишь у 38 % пациентов. Чаще всего выявлялись признаки отека БДС (43 % пациентов), у 2 пациентов были выявлены перипапиллярные дивертикулы (рис. 3), у 2 — признаки фиброзирования БДС (уменьшение размера и повышение плотности по данным эластографии, рис. 4).

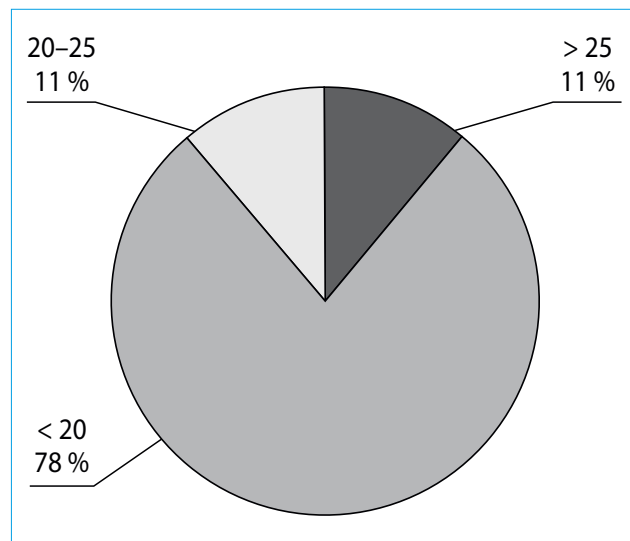


Рис. 1. Распределение обследованных больных по размеру БДС: $S_{\text{БДС}}$, мм²

Fig.1. Distribution of patients by their MDP size, S_{MDP} , mm²



Рис. 2. Нормальный БДС у больного ХП
Fig. 2. Normal MDP in a CP patient



Рис. 3. Перипапиллярный дивертикул у пациента с ХП
Fig. 3. Peripapillary diverticulum in a CP patient

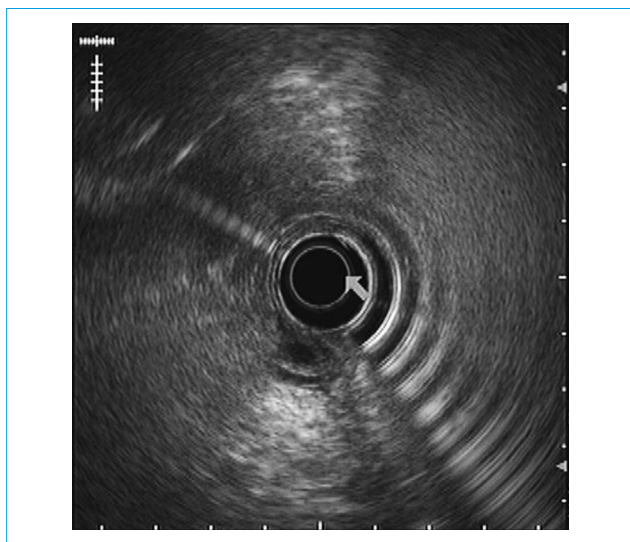


Рис. 4. Признаки фиброза БДС у пациента с билиарным сладжем
Fig. 4. Signs of MDP fibrosis in a biliary sludge patient

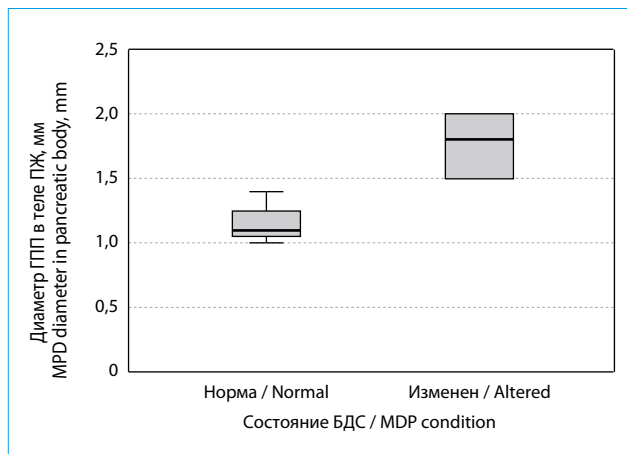


Рис. 5. Зависимость диаметра главного панкреатического протока в теле поджелудочной железы и изменений БДС, обнаруженных при эндоУЗИ

Fig. 5. Comparison of the main pancreatic duct diameter in pancreatic body and the MDP alterations revealed by endoscopic ultrasound examination

У пациентов с измененным БДС диаметр главного панкреатического протока в теле ПЖ был достоверно больше, чем у пациентов с нормальным фатеровым соском: $1,17 \pm 0,12$ и $1,76 \pm 0,11$ мм соответственно, $t = -3,420$, $p = 0,014$ (см. рис. 5). В головке ПЖ наблюдалась та же тенденция, однако различия не были статистически достоверными ($2,76 \pm 0,17$ и $2,17 \pm 0,49$ мм соответственно, $t = -1,394$, $p = 0,213$).

Не выявлено корреляции между исходной симптоматикой и функциональными показателями желчевыводящих путей. В то же время важно отметить, что была обнаружена достоверная корреляционная связь между размером БДС и объемом эвакуированной желчи: $r_s = 0,683$, $p = 0,042$. Полученная ре-

грессионная модель (рис. 6) показывает, что уменьшение размера БДС, которое может быть связано как с функциональными нарушениями (спазм), так и с органическими (фиброз), сопровождается нарушением опорожнения желчного пузыря.

Согласно результатам проведенного факторного анализа на фоне монотерапии гимекромом наблюдалась достоверная динамика по таким симптомам, как абдоминальная боль, тошнота, тяжесть в животе и вздутие живота (табл. 1). У большинства пациентов уменьшилась интенсивность боли в животе или боли купировались полностью ($t = 7,92$, $p = 0,0001$, рис. 7). Важно отметить, что облегчение абдоминальной боли происходило в короткие сроки — у большинства пациентов в течение

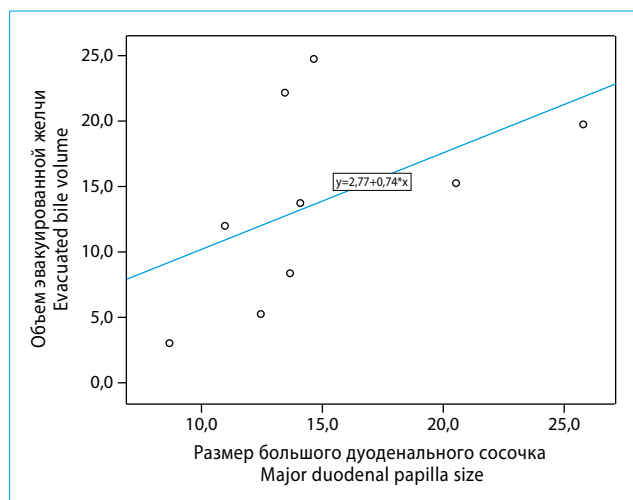


Рис. 6. Зависимость между объемом эвакуируемой желчи по данным УЗ-холецистографии и размером БДС, установленном при эндоУЗИ панкреатобилиарной зоны

Fig. 6. Relationship between the evacuated bile volume according to the data of ultrasound cholecystography and the MDP size established during endoscopic ultrasound of the pancreatobiliary zone

первой недели от начала терапии (рис. 8). К концу курса терапии достоверно повысилось качество жизни по шкале соматической боли ВР опросника SF-36 (соответственно $58,55 \pm 3,73$ и $76,79 \pm 4,28$ балла; $t = -3,709$, $p = 0,001$, рис. 9).

Выявлена отрицательная корреляция уровня боли на фоне терапии и размеров БДС ($r_s = -0,867$, $p = 0,002$), т.е. при меньшем размере БДС был слабый эффект от спазмолитической терапии. На фоне лечения у большинства пациентов нормализовалась сократительная функция желчного пузыря ($\chi^2 = 15,99$, $p = 0,003$).

Таблица 1. Оценка достоверности динамики симптомов у пациентов после монотерапии гимекромомом (факторный анализ)

Table 1. The reliability assessment of symptom dynamics in patients after hymecromone monotherapy (factor analysis)

Показатель Indicator	Средний квадрат Mean square	F	p
Абдоминальная боль Abdominal pain	25,929	54,179	0,000
Тошнота Nausea	0,595	6,250	0,021
Тяжесть в животе Heaviness in the abdomen	4,024	12,426	0,002
Отрыжка Belching	0,595	3,049	0,096
Вздутие живота Bloating	2,381	8,475	0,009
Запор Constipation	2,381	3,774	0,066
Понос Diarrhea	0,024	1,000	0,329

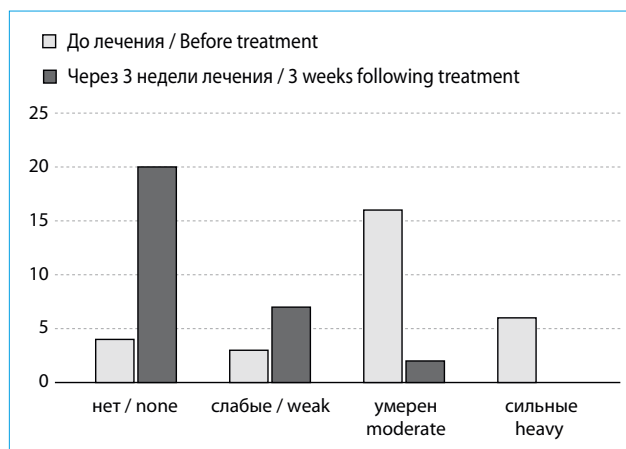


Рис. 7. Динамика боли в животе (тест Уилкоксона, $Z = 3,82$; $p = 0,0001$)

Fig. 7. Abdominal pain dynamics (Wilcoxon test, $Z = 3,82$; $p = 0,0001$)

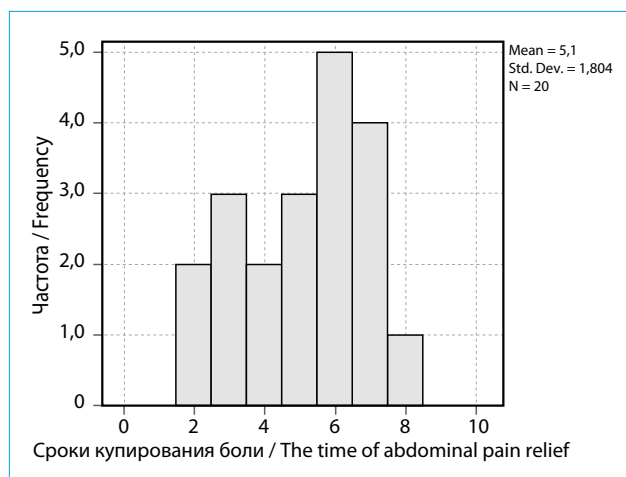


Рис. 8. Сроки купирования боли в животе

Fig. 8. The time of abdominal pain relief

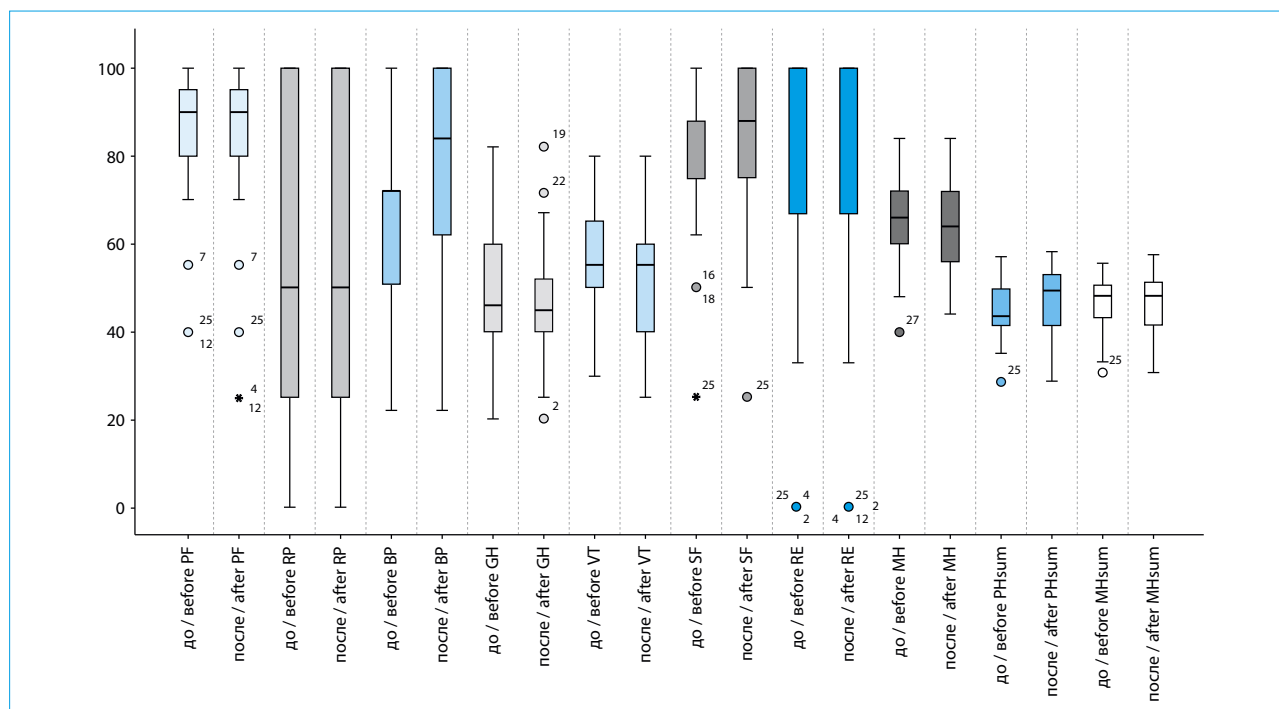


Рис. 9. Динамика показателей качества жизни согласно данным опросника SF-36 (до — показатели до начала терапии, после — показатели в конце трехнедельного курса лечения)

Fig. 9. Quality-of-life dynamics according to the SF-36 questionnaire (before — indicators before the beginning of the therapy, after — indicators at the end of the 3-week therapy course)

Согласно проведенному факторному анализу терапия гимекромомом оказывала достоверное влияние на гетерогенность желчи ($F = 7,105$, $p = 0,018$). У большинства пациентов после трехнедельного курса терапии была восстановлена гомогенность желчи (рис. 10).

По данным лабораторных исследований (общий и биохимический анализ крови) до и после лечения патологических изменений в обеих группах выявлено не было, что доказывает безопасность проводимой терапии.

При изучении СФЖП значительного ее изменения выявлено не было: $52,26 \pm 18,10$ и $56,89 \pm 15,03$, коэффициент сокращения оставался в нормальных пределах (50–70 %). У части пациентов с пониженной сократительной функцией желчного пузыря (до и после терапии соответственно: 39 и 26 % пациентов) она стала нормальной (соответственно 43 и 53 % пациентов, $Z = 2,52$, $p = 0,012$). Следовательно, терапия гимекромомом не повышает СФЖП, что свидетельствует о безопасности препарата при ЖКБ.

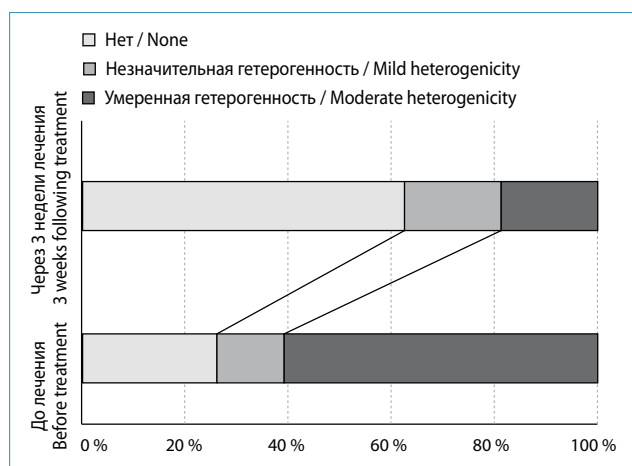


Рис. 10. Динамика сладжа желчного пузыря на фоне терапии

Fig. 10. Dynamics of GB sludge during therapy

Обсуждение результатов

УЗИ является доступным и надежным методом выявления билиарного сладжа как для первичной его диагностики, так и для оценки эффективности проводимой терапии [13]. Билиарный сладж — частое, но отнюдь не безопасное состояние [14], он может привести к развитию рецидивирующих билиарных колик и острого холецистита, а также повышает вероятность развития повторных приступов острого панкреатита [15].

В нашем исследовании, которое носит характер пилотного (для большей убедительности результатов необходимо как увеличение выборки, так и динамическое многолетнее наблюдение), было показано, что разные формы сладжа отличаются не только с точки зрения разного риска билиарных нарушений, но и в отношении риска панкре-

атической патологии. Наличие замазкообразной желчи существенно повышает вероятность формирования ХП: Кембриджские критерии панкреатита (по крайней мере, легкой степени) были установлены у 33 % больных с замазкообразной формой сладжа. Микролитиаз, который может лежать в основе феномена сладжа, способствуя формированию дисфункции сфинктера Одди, выступает в качестве одной из причин развития острого «идиопатического» панкреатита [16], в частности рецидивирующего острого панкреатита [8], а впоследствии — развития хронического билиарного панкреатита [17]. Это подтверждают результаты эндоУЗИ, которое показало у большинства пациентов уменьшение размеров БДС, что может быть связано как со спазмом, так и с фиброзом (повышение плотности по данным эластографии) фатерова соска. Значение размера БДС подтверждает также и установленная зависимость между этим показателем и объемом желчи, который эвакуируется из желчного пузыря при его сокращении. К сожалению, в настоящее время при рутинном выполнении эндоскопической эндосонографии у пациентов с ХП редко измеряют размеры БДС, тогда как этот показатель имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение, позволяя оценить ожидаемый ответ от назначения спазмолитических препаратов.

Спазмолитические препараты эффективны у пациентов с дисфункцией сфинктера Одди, позволяя быстро купировать боль и симптомы диспепсии у большинства пациентов с билиарным ХП. Однако, как показало наше исследование, развитие склеротических изменений в области БДС, даже без явных признаков стеноза (стойкая гиперферментемия, расширение протоков), при длительном существовании БС ухудшает результаты лечения.

Препарат гимекромон обладает желчегонным действием, увеличивает образование и выделение желчи, оказывает селективное спазмолитическое действие в отношении желчных протоков и сфинктера Одди [18], уменьшает застой желчи, предупреждает кристаллизацию холестерина

и тем самым развитие холелитиаза [19]. В отличие от других спазмолитических препаратов, гимекромон обладает низкой системной биодоступностью — 3 % [20], что обеспечивает селективность его действия и повышает безопасность терапии, польза от которой существенно превосходит риск побочных эффектов [21]. Особенность гимекромона по сравнению с другими спазмолитиками заключается в том, что он практически не оказывает влияния на другие гладкие мышцы, в частности кровеносной системы (не снижает артериальное давление). В отличие от желчегонных препаратов, гимекромон не повышает давления в билиарном тракте, не провоцирует желчную колику, что очень важно у пациентов с микрохолелитиазом. Проведенное ранее исследование показало безопасность терапии даже при наличии у пациентов конкрементов желчного пузыря [22]. Важно, что гимекромон не снижает перистальтику желудочно-кишечного тракта; напротив, увеличивая поступление желчи в просвет кишечника, гимекромон активизирует перистальтику, способствует улучшению пищеварения, приводит к нормализации стула [22]. Современные экспериментальные работы показывают, что гимекромон обладает антифибротическим [23, 24] и антиоксидантным [25] действием, что делает перспективным оценку влияния гимекромона не фибротические процессы как в билиарном тракте, так и в поджелудочной железе при длительном применении препарата.

Выводы

Установлено, что билиарный сладж (в том числе недиагностированный при рутинном обследовании) может быть фактором развития хронического панкреатита. Медикаментозная коррекция билиарных расстройств при хроническом панкреатите должна включать в себя назначение спазмолитиков. Гимекромон имеет хорошую переносимость и безопасность, в короткий срок нормализует моторную функцию билиарного тракта, тонус сфинктеров и купирует симптоматику у больных с ХП.

Литература / References

1. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Гуртовенко И.Ю. Клиническое значение билиарного сладжа как предкаменной стадии желчно-каменной болезни. Consilium Medicum. 2013;15(8):4 [Maev I.V., Gulenchenko Yu.S., Dicheva D.T., Andreev D.N., Gurtovenko I.Yu. The clinical significance of biliary sludge as a pre-stone stage of gallstone disease. Consilium Medicum. 2013;15(8):4 (In Rus.)].
2. Jungst C., Kullak-Ublick G.A., Jungst D. Gallstone disease: Microlithiasis and sludge. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2006;20(6):1053–62. DOI: 10.1016/j.bpg.2006.03.007
3. Подунина Т.Е. Билиарный сладж. Алгоритмы диагностики, схемы терапии. Трудный пациент. 2013;11(10):5 [Podunina T.E. Biliary sludge. Diagnostic algorithms, treatment schemes. Difficult patient. 2013;11(10):5 (In Rus.)].
4. Ильченко А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа. РМЖ. 2010;28:1707. https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Sovremennyy_vzglyad_na_problemu_biliarnogo_sladgha/ [Ilchenko A.A. A modern view on the biliary sludge problem. RMJ. 2010; 28: 1707. https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Sovremennyy_vzglyad_na_problemu_biliarnogo_sladgha/ (In Rus.)].
5. Лемешко З.А., Дубров Э.Я., Митьков В.В., Орлова Л.П., Синюкова Г.Т., Стручкова Т.Я., Трофимова Е.Ю. Стандартные протоколы ультразвукового исследования желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков (В-режим). Рос. журн. гастроэнт., гепатол., колопрокт. 2001;11(2):88–90. [Lemeshko Z.A., Dubrov E.Ya., Mit'kov V.V., Orlova L.P., Sinyukova G.T., Struchkova T.Ya., Trofimova Ye.Yu. Standard protocols of ultrasound investigation of the gallbladder and extrahepatic biliary ducts (B-mode). Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2001;11(2):88–90 (In Rus.)].
6. Ильченко А.А. Билиарный сладж: причины формирования, диагностика и лечение. Гастроэнтерология. Прило-

- жение к журналу *Consilium Medicum*. 2012(2):4 [Ilchenko A.A. Biliary sludge: causes of formation, diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. Supplement to the journal *Consilium Medicum*. 2012(2):4 (In Rus.)].
7. Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клинические аспекты билиарного сладжа. *Consilium Medicum*. 2007;9(7):5. [Ilchenko A.A., Delyukina O.V. Clinical aspects of biliary sludge. *Consilium Medicum*. 2007;9(7):5 (In Rus.)].
 8. Venu R.P., Geenen J.E., Hogan W., Stone J., Johnson G.K., Soergel K. Idiopathic recurrent pancreatitis. An approach to diagnosis and treatment. *Dig. Dis. Sci.* 1989;34(1):56–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2631687>
 9. Hoult J.R., Paya M. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential. *General pharmacology*. 1996;27(4):713–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8853310>
 10. Tanayama S., Kanai Y. Studies on increased bile formation produced by polyoxybenzenes in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*. 1977;27(1):71–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/864884>
 11. Hoffmann R.M., Schwarz G., Pohl C., Ziegenhagen D.J., Kruis W. [Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2005;130(34–35):1938–43. DOI: 10.1055/s-2005-872606
 12. Ware J.E., Jr., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*. 1992;30(6):473–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593914>
 13. Loan S. About the detection rate of gall sludge with the U.S. SonoAce International. 1999(5):6.
 14. Lee Y.S., Kang B.K., Hwang I.K., Kim J., Hwang J.H. Long-term Outcomes of Symptomatic Gallbladder Sludge. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2015;49(7):594–8. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000202
 15. Hill P.A., Harris R.D. Clinical Importance and Natural History of Biliary Sludge in Outpatients. *Journal of Ultrasound in Medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2016;35(3):605–10. DOI: 10.7863/ultra.15.05026
 16. Ros E., Navarro S., Bru C., Garcia-Puges A., Valderrama R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology*. 1991;101(6):1701–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1955135>
 17. Tarnasky P.R., Hoffman B., Aabakken L., Knappe W.L., Coyle W., Pineau B. *et al.* Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 1997;92(7):1125–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9219783>
 18. Stacchino C., Spano R., Pettiti A. Spasmolytic activity of some 4-methylumbelliferone derivatives. *Bollettino Chimico Farmaceutico*. 1983;122(3):158–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6680324>
 19. Abate A., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A. *et al.* Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs under Experimental and Clinical Research*. 2001;27(5-6):223–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11951580>
 20. Garrett E.R., Venitz J. Comparisons of detections, stabilities, and kinetics of degradation of hymecromone and its glucuronide and sulfate metabolites. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1994;83(1):115–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8138900>
 21. Mulder G.J., Brouwer S., Weitering J.G., Scholtens E., Pang K.S. Glucuronidation and sulfation in the rat *in vivo*. The role of the liver and the intestine in the *in vivo* clearance of 4-methylumbelliferone. *Biochemical Pharmacology*. 1985;34(8):1325–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3994749>
 22. Насонова СВ, Цветкова ЛИ. Опыт применения Одестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.* 2000;10 (3):87–90. [Nasonova S.V., Tsvetkova L.I. Experience of the odestone use in treatment of chronic gallbladder and biliary diseases. *Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol.* 2000;10(3):87–90 (In Rus.)].
 23. Nagy N., Kuipers H.F., Frymoyer A.R., Ishak H.D., Bollyky J.B., Wight T.N. *et al.* 4-methylumbelliferone treatment and hyaluronan inhibition as a therapeutic strategy in inflammation, autoimmunity, and cancer. *Frontiers in Immunology*. 2015;6:123. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00123
 24. Kakizaki I., Kojima K., Takagaki K., Endo M., Kanna-gi R., Ito M. *et al.* A novel mechanism for the inhibition of hyaluronan biosynthesis by 4-methylumbelliferone. *The Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(32):33281–9. DOI: 10.1074/jbc.M405918200
 25. Najmanova I., Dosedel M., Hrdina R., Anzenbacher P., Filipovsky T., Riha M. *et al.* Cardiovascular effects of coumarins besides their antioxidant activity. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2015;15(9):830–49. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25697565>

Сведения об авторах

Охлобыстин Алексей Викторович* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: okhlobystin@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр.1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Татаркина Мария Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением, врач ультразвуковой диагностики, Университетская клиническая больница № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mariaatarkina@yandex.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр.1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Information about the authors

Alexey V. Okhlobystin* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Internal Diseases Propedeutics Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: okhlobystin@mail.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Mariia A. Tatarkina — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Ultrasound Diagnostics Specialist, University Clinical Hospital No.2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: mariaatarkina@yandex.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-7764>

Охлобыстина Ольга Зурабовна — кандидат медицинских наук, врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: olga_okhl@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр.1.

Будзинский Станислав Александрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: stanislav.budzinskiy@mail.ru;
119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7983-7900>

Павлов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pvpavlov@yandex.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр.1.

Лабуть Лилит Андреевна — врач ультразвуковой диагностики кабинета ультразвуковой диагностики Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: lilit.lab@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр.1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1698-2988>

Olga Z. Okhlobystina — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Chronic Bowel and Pancreas Diseases, V.H. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: olga_okhl@mail.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Stanislav A. Budzinskiy — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Scientific and Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Scientific and Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: stanislav.budzinskiy@mail.ru;
119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7983-7900>

Pavel V. Pavlov — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Diagnostic and Therapeutic Endoscopy Department, University Clinical Hospital No.2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: pvpavlov@yandex.ru;
19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Lilit A. Labut' — Ultrasound Diagnostics Specialist, University Clinical Hospital No.2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: lilit.lab@mail.ru;
19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1698-2988>

Поступила: 26.08.2019 Принята после доработки: 13.09.2019 Опубликовано: 30.10.2019
Submitted: 26.08.2019 Revised: 13.09.2019 Published: 30.10.2019