

УДК [616.366-008.6+616.36-003.826]-085.244

## Эффективность препарата галстена в лечении дисфункции сфинктера Одди и неалкогольной жировой болезни печени

Э.П. Яковенко, Н.А. Агафонова, А.В. Яковенко, А.Н. Иванов, А.С. Прянишникова, Н.И. Овчинникова, Л.А. Гусейнова, И.З. Гиоева, И.П. Солуянова, А.В. Каграманова, Ю.В. Григорьева, З.В. Бекузарова

(Российский государственный медицинский университет)

Основными задачами лечения больных с заболеваниями билиарного тракта в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) являются нормализация биохимического состава желчи, восстановление проходимости сфинктеров билиарной системы, моторики желчного пузыря (при его наличии) и двенадцатиперстной кишки и нарушенных метаболических процессов в гепатоците.

**Целью** данного исследования была оценка терапевтической эффективности, безопасности и переносимости, а также некоторых механизмов действия препарата галстена у больных ЖБ, перенесших холецистэктомию, с наличием дисфункции сфинктера Одди и НАЖБП.

**Материал и методы.** Включенные в исследование больные были распределены на 2 группы: основную, в которую вошло 59 пациентов, получавших препарат галстена, и контрольную, которую составили 26 больных, принимавших эссенциале Н в сочетании со спазмолитиком – химекромомом. При первичном обследовании и в динамике пациентам были проведены клинический анализ крови и мочи, биохимические исследования крови. У 19 больных, получавших галстену в виде монотерапии, до и после курсового лечения было проведено дуоденальное зондирование с изучением биохимических показателей желчи (билирубин, холестерин, желчные кислоты, холатохолестериновый индекс). Всем больным проводились эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки с детальным изучением состояния большого дуоденального сосочка, *ультразвуковое исследование (УЗИ)* билиарной системы и других органов брюшной полости. Для оценки тонуса сфинктера Одди использовалась методика динамического ультразвукового исследования билиарной системы с проведением пробы с пищевым раздражителем.

**Результаты.** Биохимические показатели желчи у 19 больных основной группы показали, что после лечения галстеной концентрация холестерина в желчи достоверно снижалась с  $3,9 \pm 1,1$  до  $2,8 \pm 1,0$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Содержание желчных кислот до и после лечения галстеной существенно не различалось и составляло соответственно  $12,4 \pm 4,3$  и  $11,2 \pm 4,4$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ). Холатохолестериновый индекс увеличился с  $3,4 \pm 1,3$  до лечения до  $4,7 \pm 1,2$  после лечения галстеной ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** У больных желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию, галстена эффективна в купировании болевого синдрома, обусловленного дисфункцией сфинктера Одди и может быть альтернативой спазмолитикам у данной группы больных. Галстена уменьшает литогенность желчи за счет снижения содержания холестерина, и повышения холатохолестеринового индекса.

**Ключевые слова:** сфинктер Одди, галстена, неалкогольная жировая болезнь печени.

**Ж**елчнокаменная болезнь (ЖКБ) относится к наиболее распространенным заболеваниям человека и основным методом ее лечения остается хирургиче-

ский. Однако холецистэктомию не избавляет больных от обменных нарушений, прежде всего печеночно-клеточной дисхолии. В связи с этим у 15–25% оперированных обнаруживаются

камни и структурные изменения билиарных протоков и у такого же количества развивается комплекс симптомов, вызванных повышением тонуса сфинктера Одди при отсутствии органи-

ческой патологии билиарного тракта, обозначаемых в настоящее время термином «дисфункция сфинктера Одди» (ДСО). Последним предлагается заменить широко используемые в практике диагнозы «постхолецистэктомический синдром», «билиарная дискинезия» и др. [5, 6].

Результаты исследований последних лет показали, что практически у всех больных с патологией билиарной системы выявляются морфологические изменения печени, в первую очередь *неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП), включающая стеатоз и стеатогепатит [2]. Патогенез формирования данной патологии имеет ряд отличительных признаков. Наряду с метаболическим синдромом, выявляемым у большинства больных ЖКБ, существенную роль в развитии НАЖБП играют нарушения процессов пищеварения и всасывания, обусловленные изменениями биохимического состава желчи, снижением ее бактерицидности и развитием избыточного бактериального роста в кишечнике.

Микробная контаминация двенадцатиперстной кишки сопровождается инактивацией и разрушением пищеварительных ферментов, расстройством процессов пищеварения и всасывания, в том числе желчных и аминокислот. В результате дефицита и дисбаланса аминокислот нарушается синтез апопротеинов и, как следствие, липопротеинов очень низкой плотности, которые являются транспортной формой триглицеридов из печеночной клетки с накоплением последних в гепатоците и формированием стеатоза печени [10]. Избыточная пролиферация бактерий в тонкой кишке, как правило, ассоциируется с транслокацией их во внутреннюю среду и поступлением с портальной кровью в печеночные синусоиды. В результате развивается эндотоксемия с активацией

клеток Купфера и избыточной продукцией провоспалительных цитокинов (туморнекротизирующий фактор- $\alpha$ , интерлейкины 6, 8 и др.), а также с повышением экспрессии рецепторов к ним, что является ведущим патогенетическим фактором трансформации стеатоза в стеатогепатит [3, 11].

Учитывая изложенное, основными задачами лечения больных с патологией билиарного тракта в сочетании с НАЖБП являются нормализация биохимического состава желчи, восстановление проходимости сфинктеров билиарной системы, моторной функции желчного пузыря (при его наличии) и двенадцатиперстной кишки, нарушенных метаболических процессов в гепатоците. Одним из перспективных направлений в терапии данной категории пациентов является использование препарата «Галстена» компании «Рихард Биттнер ГмбХ» (Австрия), состоящего из натуральных компонентов (Carduus D1, Taraxacum D6, Chelidonium D6, Natrium sulfuricum D12, Phosphorus D12). Перечисленные в инструкции по его применению гепатопротективный, холеретический и спазмолитический эффекты представляются чрезвычайно важными, однако требуют дальнейшего изучения и подтверждения.

**Целью** настоящего исследования была оценка терапевтической эффективности, безопасности и переносимости, а также некоторых механизмов действия галстены у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, с наличием у них дисфункции сфинктера Одди и неалкогольной жировой болезни печени. Ставились задачи изучить динамику болевого синдрома и диспептических нарушений в процессе применения препарата, влияние его курсового приема на состояние холедоха и ультразвуковые признаки поражения печени, соответствующие

стеатозу, на лабораторные показатели, отражающие функциональное состояние печени до и после окончания терапии, влияние проведенного лечения на биохимический состав желчи.

## Материал и методы исследования

В течение 2004–2006 гг. нами в открытое проспективное исследование эффективности и безопасности препарата галстена были включены 85 больных ЖКБ после холецистэктомии с наличием ДСО и НАЖБП, а также 15 здоровых лиц (10 женщин и 5 мужчин, средний возраст 49,8 года), у которых было изучено состояние холедоха для подтверждения нормальных параметров последнего.

Критерии включения больных в исследование:

– наличие у пациентов приступов болей билиарного или панкреатического типа, обусловленных дисфункцией сфинктера Одди и повторяющихся не менее 3 раз в неделю;

– наличие при ультразвуковом исследовании признаков стеатоза печени;

– нормальный или повышенный до 5 раз в сравнении с нормой уровень активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ), нормальный уровень щелочной фосфатазы, гамма- и иммуноглобулинов;

– отсутствие существенной положительной динамики клинико-биохимических показателей при первичном и повторном исследовании на стадии скрининга;

– подписание информированного согласия больного на участие в исследовании.

В исследование не включались больные, у которых выявлялись органическая патология билиарной системы, маркеры гепатотропных вирусов (HBV, HDV, HCV), ментальные нарушения, препятствующие выполнению поставленных задач,

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, абс. число (%)

Признак	Группа больных		
	основная, n=59	контрольная, n=26	всего, n=85
Мужчины	9 (15,3)	7 (26,9)	16 (19,8)
Женщины	50 (84,7)	19 (73,1)	69 (81,2)
Средний возраст, годы	56,9±9,0	54,7±11,0	56,1±7,0
Стеатогепатит, всего:	44 (74,6)	16 (61,6)	60 (70,6)
низкой активности	31 (52,5)	10 (38,5)	41 (48,2)
умеренной активности	13 (22,1)	6 (23,1)	19 (22,4)
Стеатоз	15 (25,4)	10 (38,5)	25 (29,4)
Дисфункция сфинктера Одди	59 (100,0)	26 (100,0)	85 (100,0)
Сахарный диабет II типа	10 (16,9)	4 (15,4)	14 (16,5)
Ожирение	44 (74,6)	18 (69,2)	62 (72,9)
Гиперлипидемия	54 (91,5)	22 (84,6)	76 (89,4)

лица, употребляющие алкоголь в «опасных дозах» (более 60 мл для мужчин и 40 мл для женщин не менее 5 раз в неделю на протяжении не менее года), беременные и кормящие женщины, пациенты, принимавшие любые гепатопротекторы, кортикостероидные препараты, цитостатики, анаболические стероиды, витаминные препараты, желчегонные средства в течение 6 мес, предшествующих данному исследованию.

Включенные в исследование больные были распределены на две группы: *основную*, в которую вошли 59 человек, получавших препарат галстена, и *контрольную*, которую составили 26 пациентов, принимавших эссенциале Н в сочетании со спазмолитиком — химекромом (одестомом). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Для уточнения диагноза и оценки эффективности курсовой терапии при первичном обследовании и в динамике пациентам были проведены клинические анализы крови и мочи, исследование биохимических параметров крови — общий билирубин, АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, *гамма-глутамилтранспептидаза* (ГГТП), уровень мочевины, креатинина, холестерина, электролитов,

протромбина. У 19 пациентов, получавших галстена в виде монотерапии, до и после курсового лечения было выполнено дуоденальное зондирование с изучением биохимических показателей желчи (билирубин, холестерин, желчные кислоты, холатохолестериновый индекс). У всех больных проводилось эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки с детальным изучением состояния большого дуоденального сосочка, *ультразвуковое исследование* (УЗИ) билиарной системы, других органов брюшной полости, у некоторых — ректороманоскопия с ирригоскопией или колоноскопией и по показаниям — *компьютерная томография* (КТ) органов брюшной полости.

Для оценки тонуса сфинктера Одди использовалась методика динамического ультразвукового исследования билиарной системы с проведением пробы с пищевым раздражителем (100 г сметаны, содержащей 30 г жира), при которой оценивался диаметр холедоха до пробного завтрака, а затем каждые 15 мин в течение часа после его приема (в анализ включался максимальный размер холедоха). Диагностика дисфункции сфинктера Одди основывалась на критериях Римского кон-

сенсуса III [6]. При УЗИ печени проводился анализ следующих показателей: размеры и состояние нижнего края, эхогенность печеночной паренхимы, визуализация сосудистого рисунка. Диагноз неалкогольного стеатоза и стеатогепатита ставился с учетом результатов клинических и ультразвуковых исследований, у 12 больных он был подтвержден морфологически и у 22 — данными КТ. Исследования выполнялись при первичном осмотре, по окончании 4 нед периода скрининга, в течение которого устанавливался диагноз и решался вопрос о включении больного в исследование. Влияние лечения на клинические проявления заболевания и состояние холедоха изучалось через 4 нед от его начала (сроки окончания приема химекромона больными контрольной группы), а динамика результатов УЗИ печени и суммарная оценка эффективности терапии определялись в течение первой недели после ее окончания.

В основной группе пациенты получали препарат галстена в виде монотерапии по 10 капель 3 раза в день, в контрольной — препарат эссенциале Н по 2 капсулы 4 раза в день во время еды в сочетании с химекромомом, который принимался по 200 мг 3 раза в день в тече-

ние 4 нед. Продолжительность лечения галстеной или эссенциале Н составила 8 нед. Больные находились на диете, богатой белками (1,5 г белка на 1 кг массы тела в сутки), но с ограничением углеводов и жиров, в первую очередь жирных кислот, образующихся в процессе термического гидролиза жира. Запрещался прием алкоголя и ограничивались тяжелые физические нагрузки. У 7 пациентов (5 – основной и 2 – контрольной группы) продолжалась терапия пероральными сахароснижающими препаратами.

При оценке эффективности лечения результат считался хорошим в случае полного купирования симптомов, нормализации биохимических параметров и улучшения показателей УЗИ печени; удовлетворительным – при уменьшении более чем на 50% в сравнении с исходными данными количества симптомов, снижении активности аминотрансфераз и наличии положительной динамики результатов УЗИ; неудовлетворительным, если симптомы, биохимические показатели и результаты УЗИ оставались без существенных изменений или отмечалось их ухудшение.

При статистической обработке полученных данных для анализа количественных признаков использовался критерий Стьюдента, качественных – критерий  $\chi^2$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Все больные закончили исследование согласно протоколу. При первичном осмотре болевой абдоминальный синдром, обусловленный ДСО, был выявлен у всех больных, диспептический (тошнота, чувство быстрого насыщения, снижение аппетита, метеоризм, горечь во рту) – у 89,8 и 84,6%, гепатомегалия – у 96,6 и 100% пациентов основной и контрольной групп соответственно. По окончании 4-недельной курсовой терапии купирование абдоминальных болей наблюдалось у 79,7 и у 76,9% больных ( $p>0,05$ ), диспептических симптомов – у 71,2 и 38,4% ( $p<0,05$ ). Особенно эффективной была терапия галстеной в отношении тошноты и горечи во рту, частота выявления которых к данному сроку наблюдения оказалась существ-

венно ниже, чем в контрольной группе. Достигнутая клиническая ремиссия сохранялась к окончанию наблюдения у больных как основной, так и контрольной группы. При этом у 30,5% пациентов, закончивших терапию галстеной, и у 34,6% – эссенциале Н, по данным пальпации и перкуссии живота отмечалась нормализация размеров печени (табл. 2).

При первичном ультразвуковом исследовании у всех пациентов выявлялась гепатомегалия в сочетании с повышением эхогенности паренхимы печени и с затрудненной визуализацией сосудистого рисунка. После 8-недельного курса лечения размеры печени нормализовались у 39 и 46,2%, уменьшились ее размеры – у 44,1 и 38,5%, восстановилась структура нижнего края – у 45,7 и 42,3% больных основной и контрольной групп соответственно. У 30,5 и 38,5% пациентов отмечена нормализация эхогенности паренхимы печени, у 50,8 и 57,7% стал определяться четкий сосудистый рисунок. Положительная динамика двух и более показателей УЗИ была выявлена у 69,5 и 65,4% пациентов соответствующих групп (табл. 3).

Таблица 2

Частота выявления клинических симптомов до и после 4-недельного курса лечения, абс. число (%)

Признак	Количество больных с наличием признака в группах			
	основная, n=59		контрольная, n=26	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боли в эпигастрии и/или правом подреберье, всего:	54 (91,5)	12 (20,3)*	21 (80,8)	6 (23,1)**
тупые, длительные	36 (61,1)	11 (18,6)*	13 (50,0)	5 (19,2)**
приступообразные	18 (30,5)	3 (5,1)*	8 (30,8)	6 (23,1)*
Диспептические симптомы, всего:	53 (89,8)	11 (18,6)*	22 (84,6)	12 (46,2)**•
тошнота	32 (54,2)	3 (5,1)*	15 (57,7)	9 (34,6)*
рвота	8 (13,6)	–	2 (7,7)	1 (3,8)
чувство быстрого насыщения	48 (81,4)	8 (13,6)*	23 (88,5)	6 (23,1)**
горечь во рту	51 (86,4)	10 (16,9)*	24 (92,3)	11 (35,8)**•
метеоризм	44 (74,6)	21 (35,6)*	18 (69,2)	11 (38,5)**

**Примечание.** В данной и последующих таблицах: различия результатов до и после терапии достоверны: \* – в основной, \*\* – в контрольной группе; • – у больных основной и контрольной групп по окончании лечения.

Таблица 3

Динамика показателей ультразвукового исследования печени, абс. число (%)

Признак	Количество больных в группах с наличием признака			
	основная, n=59		контрольная, n=26	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гепатомегалия, всего:	59 (100,0)	36 (61,0)*	26 (100,0)	14 (53,8)**
парциальная	15 (25,4)	14 (23,7)	9 (34,6)	4 (15,4)
тотальная	44 (74,6)	22 (37,3)*	17 (65,4)	10 (38,4)
Край печени:				
закругленный	54 (91,5)	27 (45,8)*	26 (100,0)	15 (57,7)**
нормальный	5 (8,5)	32 (54,2)*	0 (0)	11 (42,3)**
Эхогенность паренхимы печени:				
повышена	59 (100,0)	41 (69,5)*	26 (100,0)	16 (61,5)**
нормальная	0 (0)	18 (30,5)*	0 (0)	10 (38,5)**
Визуализация сосудистого рисунка:				
затруднена	58 (98,3)	29 (49,2)*	26 (100,0)	11 (42,3)**
не нарушена	1 (1,7)	30 (50,8)*	0 (0)	15 (57,7)**
Положительная динамика показателей УЗИ:				
имеется	—	41 (69,5)	—	17 (65,4)
отсутствует	—	18 (30,5)	—	9 (34,6)

Таблица 4

Влияние курсового лечения на диаметр общего желчного протока у больных основной и контрольной групп

Группа	Ширина холедоха, мм	
	До лечения	После лечения
Основная, n=38	9,2±0,7	6,3±1,0*
Контрольная, n=25	8,9±0,6	6,6±0,3**
Здоровые, n=15	4,9±0,7	
p	>0,05	>0,05
p <sub>1</sub>	<0,05	>0,05
p <sub>2</sub>	<0,05	>0,05

**Примечание.** p – достоверность различий результатов обследования больных основной и контрольной групп, p<sub>1</sub> – основной группы и здоровых, p<sub>2</sub> – контрольной группы и здоровых.

Для оценки влияния галстены на тонус сфинктера Одди изучен диаметр холедоха после назначения пробного завтрака у 38 больных основной и 25 – контрольной группы до и после окончания 4-недельного курса терапии, а также у 15 здоровых лиц (табл. 4).

Из результатов, приведенных в табл. 4, видно, что исходный диаметр холедоха у пациентов обеих групп существенно не различался и был больше, чем у здоровых. К окончанию лечения ширина холедоха значительно

уменьшилась у больных как основной, так и контрольной группы и не отличалась от таковой в группе здоровых лиц.

У 44 (74,6%) пациентов основной и у 16 (61,5%) – контрольной группы при первичном исследовании отмечалось увеличение активности сывороточных аминотрансфераз, при этом у больных, получавших галстену или эссенциальные фосфолипиды, содержание АлАТ превышало норму от 3 до 5 раз в 22 и 23,1% случаев, АсАТ – в 16,9 и 15,4% соответ-

ственно. У большинства больных наблюдались гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, у незначительной части (8,5% – в основной и 11,5% – в контрольной группе) – повышение активности ГГТП. Динамика биохимических показателей после окончания курса терапии представлена в табл. 5.

Как следует из данных табл. 5, к окончанию курсового лечения нормальный уровень активности АлАТ наблюдался у 78 и 80,8%, АсАТ – у 83,1 и 96,2% больных основной и контрольной групп соответственно. У ряда пациентов имело место снижение содержания холестерина и триглицеридов, однако динамика этих показателей оказалась статистически недостоверной. Существенного ухудшения биохимических параметров не установлено за исключением результатов, выявленных у 1 пациента основной и 2 – контрольной группы: у первого отмечено повышение активности АлАТ, у последних – ГГТП.

Для уточнения некоторых механизмов действия галстены нами изучены биохимические

Таблица 5

Динамика биохимических показателей в процессе лечения наблюдаемых больных

Показатель	Нормальное значение показателя	Среднее значение показателя и количество пациентов в группах, абс. число (%)			
		основная, n=59		контрольная, n=26	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Уровень общего билирубина, ммоль/л: нормальный	3,4–22,2	17,8±7,3 59 (100,0)	14,7±5,6 59 (100,0)	15,6±7,8 26 (100,0)	12,9±4,7 26 (100,0)
Уровень триглицеридов, ммоль/л: повышен	<2,83	4,9±2,1 48 (81,4)	4,7±1,9 39 (66,1)	5,3±1,8 24 (92,3)	3,9±2,0 21 (80,8)
Уровень холестерина, ммоль/л: повышен	<5,18	6,9±2,1 54 (91,3)	7,0±1,9 47 (79,7)	7,6±2,4 24 (92,3)	6,1±1,9 20 (76,9)
Активность АЛАТ, МЕ/л: повышена	7–40	87,3±16,9 44 (74,6)	41,5±11,3* 13 (22,0)*	91,1±9,7 16 (61,5)	44,3±7,2** 5 (19,2)**
Активность АсАТ, МЕ/л: повышена	14–47	81,7±11,4 43 (72,9)	39,8±14,6 10 (16,9)*	78,5±15 8 (30,8)	40,2±9,4** 1 (3,8)**
Уровень холестерина, ммоль/л: нормальный		5 (8,7)	12 (20,3)	2 (7,7)	6 (23,1)
Активность АЛАТ, МЕ/л: в норме		15 (25,4)	46(78,0)*	10 (38,5)	21 (80,8)**
Активность АсАТ, МЕ/л: в норме		16 (27,1)	49 (83,1)*	18 (69,2)	25 (96,2)**

показатели желчи у 19 больных основной группы до и после окончания терапии. Обнаружено, что концентрация холестерина в желчи достоверно снижалась с  $3,9\pm 1,1$  до  $2,8\pm 1,0$  ммоль/л ( $p<0,05$ ). Содержание желчных кислот до и после лечения существенно не различалось и составляло соответственно  $12,4\pm 4,3$  и  $11,2\pm 4,4$  ммоль/л ( $p>0,05$ ). Холатохолестериновый индекс увеличился с  $3,4\pm 1,3$  до  $4,7\pm 1,2$  ( $p<0,05$ ).

При оценке эффективности проведенной терапии оказалось, что в разрешении неалкогольного стеатогепатита хороший эффект наблюдался у 22 (37,3%) и 13 (50,0%), удовлетворительный – у 25 (42,4%) и 8 (30,8%), неудовлетворительный – у 12 (20,3%) и 5 (19,2%) пациентов основной и контрольной групп соответственно. В отношении терапии ДСО такие результаты отмечены у 46 (77,9%) и 19 (73,1%), у 9 (15,3%) и 4 (15,4%), у 4 (6,8%) и 3 (11,5%) больных. Препарат галстена хорошо переносился пациентами, нежелательных явлений и побочных эффектов не зарегистрировано.

В процессе исследования основное внимание уделялось оценке спазмолитического и гепатопротективного действия данного препарата, а также его способности влиять на биохимические параметры желчи, что явилось определяющим в формировании групп пациентов. В исследование были включены больные с сочетанной патологией – ЖКБ после холецистэктомии с наличием ДСО и НАЖБП, учитывая, что при каждом из этих вариантов требуется самостоятельная терапия.

Диагноз ДСО устанавливался традиционно с использованием Римских критериев III и исключением органической патологии билиарной системы [6, 8]. Верификация НАЖБП у большинства пациентов проводилась на основании результатов УЗИ печени и исключения других заболеваний. Известно, что «золотым стандартом» диагностики стеатоза и стеатогепатита является биопсия печени [1, 9]. Однако считается, что УЗИ также имеет достаточно высокую чувствительность и

специфичность в их выявлении [9]. Более того, у большинства обследованных обнаруживался ряд метаболических нарушений (ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет II типа), которые наряду с ЖКБ являются общепризнанными факторами риска развития НАЖБП [1, 4]. Следовательно, диагнозы у включенных в исследование пациентов не вызывали сомнений.

В настоящее время в лечении дисфункции сфинктера Одди у больных ЖКБ, перенесших холецистэктомию, ведущую роль играют спазмолитики [5, 8]. Нами спазмолитический эффект галстены сравнивался с широко используемым при ДСО химекроном – препаратом, оказывающим избирательное спазмолитическое действие на сфинктеры Одди и желчного пузыря, а также усиливающим образование и отделение желчи [2, 5]. Установлено, что после окончания месячного курса терапии у 79,7 % пациентов, получавших галстену, и у 76,9% – принимавших эссенциале Н и химекромон, боли, обуслов-

ленные дисфункцией сфинктера Одди, исчезали. Отмечено преимущество галстены в купировании диспептических симптомов, в первую очередь тошноты и горечи во рту, в механизме развития которых существенная роль принадлежит дуоденальной гипертензии [5]. Полученные данные свидетельствуют о том, что в отношении сфинктера Одди галстена обладает спазмолитическим эффектом, который сопоставим с действием стандартного спазмолитика химекромона. Это подтверждается также результатами динамического исследования холедоха, диаметр которого после месячного курсового лечения как химекромона, так и галстеной существенно уменьшался и практически не отличался от нормальных значений. При этом в нашем исследовании диаметр холедоха оценивался после применения жирового пробного завтрака, что позволило стандартизировать, унифицировать и существенно повысить точность диагностики гипертонуса сфинктера Одди [7].

У всех больных, включенных в исследование, имелась НАЖБП, в лечении которой широкое распространение получили гепатопротекторы — различные группы лекарственных

средств, которые повышают устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям, усиливают обезвреживающую функцию гепатоцитов, способствуют восстановлению нарушенных структур и функций печеночных клеток [1, 6, 10]. Эффективность галстены сравнивалась с действием эссенциальных фосфолипидов (эссенциале Н в сочетании с химекромонам), хорошо зарекомендовавших себя в лечении метаболических заболеваний печени [1, 4].

Проведенное исследование показало высокую эффективность 8-недельного курса терапии галстеной при НАЖБП, сопоставимую с результатами, полученными при использовании эссенциале Н в комбинации с химекромонам. К окончанию курсового лечения положительная динамика показателей УЗИ печени, ассоциированных со стеатозом, наблюдалась более чем у 60%, а нормальный уровень активности АЛАТ и АсАТ — более чем у 80% больных, получавших как галстену, так и эссенциале Н в сочетании с химекромонам.

Под влиянием терапии галстеной отмечено снижение литогенных свойств желчи за счет уменьшения в ней содержания холестерина при отсутствии

динамики содержания холестерина в сыворотке крови и желчных кислот в желчи. Данный результат является интересным, требующим дальнейшего углубленного исследования и объяснения.

## Выводы

1. У больных желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию, галстена является достаточно эффективным средством в купировании болевого синдрома, обусловленного дисфункцией сфинктера Одди, и может быть альтернативой спазмолитикам у рассматриваемой категории больных.

2. Препарат обладает гепатопротективным действием. По эффективности он сопоставим с эссенциальными фосфолипидами и может быть использован в лечении неалкогольного стеатоза и стеатогепатита низкой и умеренной степени активности в виде монотерапии.

3. Галстена уменьшает литогенность желчи за счет снижения содержания холестерина и повышения холатохолестеринового индекса.

4. Препарат хорошо переносится больными и не имеет побочных эффектов.

## Список литературы

- Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Болезни органов пищеварения. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 41–47.
- Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. — М.: Анахарсис, 2006. — 448 с.
- Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Федоров И.Г. и др. Состояние кишечной микрофлоры у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 5. — С. 40–44.
- Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Григорьева В.П., Волошейникова Т.В. Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение // Качество жизни. Медицина. — 2004. — № 2 (5). — С. 53–59.
- Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А. и др. Дисфункция сфинктера Одди, связанная с холецистэктомией. Диагностика и лечение // Практикующий врач. — 2000. — № 17. — С. 26–30.
- Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130, N 5. — P. 1377–1390.
- Hogan W.J., Green J.E., Dodds W.J. Dismotility disturbances of the biliary tract: classification, diagnosis and treatment // Semin. Liver Dis. — 1987. — N 7. — P. 302–310.
- Moseley R.H. Liver and biliary tract // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 19. — P. 181–184.
- Ramesh S., Sanyal A.J. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis // J. Hepatol. — 2005. — Vol. 42, N 1. — P. 2–12.
- Sahai A., Malladi P., Melin-Aldana H. et al. Progress in understanding the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. — 2005. — Vol. 41, N 1. — P. 204–206.
- Wigg A.J., Robert-Thompson J.G., Dymock R.B. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // Gut. — 2001. — Vol. 48. — P. 206–211.

## Efficacy of galstena in treatment of sphincter of Oddi dysfunction and non-alcoholic fatty liver disease

E.P. Yakovenko, N.A. Agafonova, A.V. Yakovenko, A.N. Ivanov,  
A.S. Pryanishnikova, N.I. Ovchinnikova, L.A. Guseynova, I.Z. Giyoyeva,  
I.P. Soluyanova, A.V. Kagramanova, Yu.V. Grigorieva, Z.V. Bekuzarova

The primary goals of treatment of biliary diseases in combination to *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) include normalization of bile biochemical composition, restitution of patency of biliary sphincters, motility of gallbladder (if it is present) and duodenum and impaired metabolic processes in hepatocyte.

**Aim of investigation.** Evaluation of therapeutic efficacy, safety and tolerability of galstena, study of some mechanisms of galstena action in patients with gallstone disease after cholecystectomy with dysfunction of sphincter of Oddi and NAFLD.

**Methods.** Patients, enrolled to original study, were divided in 2 groups: patients of the main group (59 cases) received galstena, while patients of the control group (26 cases) received Essentiale H in combination to spasmolytic - hymecromone. At initial assessment and at subsequent monitoring in total blood count and general urine test, biochemical blood test were carried out. In 19 patients receiving galstena as monotherapy, before treatment duodenal intubation with investigation of bile biochemistry (bilirubin, cholesterol, bile acids, cholate-cholesterol index) has been taken. All patients underwent endoscopic investigation of the stomach and duodenum with detailed inspection the major duodenal papilla, as well as ultrasound investigation (US) of biliary system and other organs of abdominal cavity. For assessment of pressure of sphincter of Oddi dynamic ultrasound investigation of biliary system with alimentary stimulator test was applied.

**Results.** Biochemical parameters of bile in 19 patients of the main group indicated, that after treatment by galstena concentration of cholesterol in bile was significantly reduced from  $3,9 \pm 1,1$  mmol/l initially to  $2,8 \pm 1,0$  mmol/l ( $p < 0,05$ ). Contents of bile acids before treatment by galstena did not differ significantly and was  $12,4 \pm 4,3$  a mmol/l and  $11,2 \pm 4,4$  a mmol/l ( $p > 0,05$ ) respectively. Cholate-cholesterol index has increased from  $3,4 \pm 1,3$  before treatment to  $4,7 \pm 1,2$  after galstena treatment ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions.** In the patients with cholelithiasis after cholecystectomy, galstena is enough effective for relieving pain caused by sphincter of Oddi dysfunction and can be used as an option to spasmolytics in this group of patients. Galstena reduces lithogenicity of bile decreasing contents of cholesterol and increasing cholate-cholesterol index.

**Key words:** sphincter of Oddi, galstena, non-alcoholic fatty liver disease.