

## **Исследование фитопрепарата Холелесан® у больных с функциональной патологией желчевыводящих путей и кишечника.**

А.Э.Дорофеев<sup>1</sup>, Н.Н.Руденко<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика;

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.Богомольца;

У пациентов молодого возраста среди заболеваний желудочно-кишечного тракта ведущую роль играет функциональная патология (Rouster AS, et al. 2016). Как известно, такая патология не сокращает продолжительность жизни пациента, но в значительной степени снижает её качество. Среди функциональных заболеваний ЖКТ чаще всего встречается синдром раздраженной кишки (СРК). Он в среднем выявляется у 7% взрослой популяции и его изучению посвящено достаточно много исследований (Sperber AD, et al. 2017). Значительно менее известны распространенность, механизмы развития и способы лечения функциональной патологии желчевыводящих путей (ФПЖВП). В нашей стране она традиционной называется дискинезией желчевыводящих путей. Истинная частота распространения ФПЖВП неизвестна, однако отмечается, что от 1,5 до 20% холецистэктомий в мире производится у больных с функциональной патологией (Wilkins T, et al. 2017).

Функциональная патология ЖКТ является мультипатогенетической. Её можно разделить на заболевания, сопровождающиеся болью (СРК, ФПЖВП, функциональная диспепсия и пр.) и безболевыми (функциональный запор, функциональная рвота и пр.). Считается, что боль при различной функциональной патологии имеет общие патогенетические механизмы. Поэтому различные функциональные заболевания достаточно часто сочетаются между собой и могут облегчаться одними и теми же лечебными воздействиями (Krajicek E, Hansel S., 2017). К подобным механизмам, встречающимся как при ФПЖВП, так и СРК, относятся: нарушение моторики, периферическая и центральная гиперчувствительность, микровоспаление, изменение кишечной микробиоты (Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н., 2015). Показано, что в детской популяции характерно одновременное выявление ФПЖВП, функциональной абдоминальной боли, функциональной диспепсии и СРК (Iwańczak F, et al. 2013). Также установлено, что у детей с хроническим функциональным запором снижена сократительная способность жёлчного пузыря (Mehra R, et al. 2015).

Наиболее авторитетной организацией, занимающейся изучением функциональных заболеваний, является Римский клуб, который регулярно выпускает рекомендации по диагностике и лечению такой патологии. В настоящее время изданы уже IV Римские критерии, позволяющие диагностировать более 50 педиатрических и взрослых функциональных заболеваний (Drossman DA, Hasler WL., 2016; Tack J, Drossman DA., 2017). Хорошо известны диагностические критерии СРК, которые в IV пересмотре Римских рекомендаций претерпели незначительные изменения. Теперь при диагностике СРК не оценивается чувство дискомфорта в животе, не обязательно облегчение боли после дефекации, а частота болей должна быть не реже 1 раза в неделю на протяжении 3-х предшествующих месяцев (Lacy BE, et al. 2016). В то же время в IV пересмотре рекомендаций Римского клуба диагностические критерии ФПЖВП практически не изменились. Подчеркивается, что в мире данная патология недостаточно хорошо известна, а поэтому плохо диагностируется и лечится (Cotton PB, et al. 2016).

Для лечения функциональных заболеваний ЖКТ в настоящее время принят воздействовать на разные звенья патогенетического механизма. Так, при СРК используется симптом-ориентированный подход к терапии. При преобладании запоров применяются разные группы слабительных, при диарее – лоперамид, пробиотики, невсасывающиеся антибиотики, при болях пользуются – спазмолитиками, антидепрессантами (Lacy BE, et al. 2016). В то же время подходы к лечению ФПЖВП не столь однозначны. Медикаментозное лечение ограничивается назначением

спазмолитиков, урсодезоксихолиевой кислоты и нейротропных препаратов. В США принято при этой патологии проводить холецистэктомию (Cotton PB, et al. 2016). К сожалению, результаты такого лечения явно недостаточны. Так, показано, что один из критериев для проведения холецистэктомии- низкая фракция выброса (ФВ) жёлчного пузыря <35%, отличается низкой воспроизводимостью и оказывается нормальным более чем у половины пациентов (Rose JB, et al. 2018). В достаточно большом исследовании не было найдено различий между здоровыми и пациентами с билиарной болью в частоте выявления гипо-, нормо- и гипермоторной функции жёлчного пузыря (Jones PM, et al. 2016). Тем не менее, в США, даже в детской популяции, число холецистэктомий при этой патологии продолжает расти (Matta SR, et al. 2018). Некоторыми авторами предлагается проводить холецистэктомию даже у больных с нормальной ФВ жёлчного пузыря (Pihl KD, et al. 2018). Интересно отметить, что только 19% детских гастроэнтерологов начинают медикаментозное лечение при данной патологии, а остальные проводят исследование ФВ жёлчного пузыря и отправляют к хирургам. При этом, среди назначаемых препаратов на первом месте оказались ингибиторы протонной помпы и спазмолитики (Nakayuenyongsuk W, et al. 2017). При сравнении эффективности монотерапии антидепрессантами и оперативного лечения, хирургами предпочтение отдается операции (Richmond BK, et al. 2016). Следует отметить, что выбор медикаментозного лечения только низкими дозами антидепрессантов изначально вызывает сомнение в его эффективности. В нашей стране принята менее агрессивная тактика ведения пациентов с ФЗЖВП, при которой предпочтение отдаётся медикаментозной терапии особенно среди молодых больных. Лечение включает препараты, действующие на моторику жёлчного пузыря и тонус сфинктера Одди, желчегонные средства, жёлчные кислоты и препараты, повышающие болевой порог (седативные и антидепрессанты). Помимо обычного медикаментозного лечения при ФЗЖКТ широко используется традиционная фитотерапия. При этом доказана эффективность традиционной Восточной и современной Западной фитотерапии (Bahrami HR, et al. 2016; Moga MM.,2003; Bi Z, et al. 2017).

Прочную доказательную базу имеет применение масла перечной мяты при СРК и псиллиума у больных СРК с запорами. Урсодезоксихолиевая кислота, широко используемая в настоящее время для лечения холестатических заболеваний, с лечебной целью издавна применяется при патологии жёлчного пузыря в традиционной китайской медицине в виде медвежьей жёлчи. В нашей стране зарегистрировано несколько десятков растительных препаратов, воздействующих на желчевыводящие пути (<https://compendium.com.ua/atc/A05A/>). Новым комбинированным растительным препаратом с комплексным действием является Холелесан<sup>®</sup>, капсулы, производства ПАО «Киевмедпрепарат». В состав капсул Холелесан<sup>®</sup> входит экстракт плодов дикой моркови, цветов календулы и бессмертника песчаного, куркумы, масло куркумы и масло перечной мяты. Благодаря своему мультикомпонентному составу Холелесан<sup>®</sup> оказывает комбинированное воздействие на различные звенья патогенеза ФЗЖКТ. Спазмолитическое действие оказывает масло перечной мяты, бессмертник и экстракт моркови дикой; противовоспалительное и антибактериальное - экстракт календулы, моркови дикой, масло перечной мяты и куркумы; холеретическое – экстракт моркови дикой, календулы, бессмертника, а также масла куркумы и мяты; холекинетическое – экстракты календулы, бессмертника и куркумы, седативное – экстракт календулы. К тому же увеличение выработки и облегчение выделения жёлчи приводит к позитивным изменениям в составе кишечной микрофлоры и уменьшению синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), характерного для СРК (Xiong F, et al. 2018). Ещё одним эффектом увеличения выделения жёлчи является стимуляция кишечной перистальтики и уменьшение запоров. Учитывая вышеизложенное мы и провели данное исследование.

**Целью исследования** было: оценить эффективность препарата Холелесан<sup>®</sup>, капсулы, производства ПАО «Киевмедпрепарат» в лечении больных ФЗЖВП в сочетании с СРК-3.

**Материалы и методы исследования.** Было обследовано 60 больных с ФЖВП (дисфункцией жёлчного пузыря) в сочетании с СРК-3 в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст  $39,2 \pm 3,1$  лет). Женщин было 41 (68,3%), мужчин 19 (31,7%). Диагноз ФЖВП (дисфункцией жёлчного пузыря) с СРК-3 выставлялись на основании Римских IV диагностических критериев (Lacy BE, et al. 2016; Cotton PB, et al. 2016). Исследование носило характер неинтервенционного, открытого, контролируемого, многоцентрового. Больные наблюдались и лечились на базе украинско-немецкого гастроэнтерологического центра «БИК-Киев» и городском центре эндокринологии г. Киев. В исследование не включались пациенты с органической патологией желчевыводящих путей и кишечника, а также с выраженным нарушением функции внутренних органов (сердце, легкие, почки, печень), мешающих проведению исследования. Больные были рандомизированы на две группы (основную и контрольную), сопоставимые по полу, возрасту и продолжительности заболевания (таб. 1). В первой группе 30 человек получали Холелесан® по 2 капсулы 3 раза в день за 30 минут до еды, во второй 30 человек принимали препарат артишока по 400 мг 3 раза в день. Длительность лечения составляла 20 дней. Во время лечения пациенты соблюдали стандартную диету. Не разрешался приём спазмолитиков, желчегонных, антибактериальных препаратов, пре- и пробиотиков. До начала лечения и на 21 день оценивалась выраженность абдоминальной боли, по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), частота дефекации, характер стула по Бристольской шкале (БШ), сократимость жёлчного пузыря определялась сонографически при проведении пищевой нагрузочной пробы, СИБР при помощи лактулозной  $H_2$ -дыхательной пробы. До начала лечения и на 21 день у всех больных проводилось клиническое исследование крови и мочи, а также основных биохимических показателей крови.

Исследование проводилось в соответствии с Законом Украины "Про ліки", Хельсинкской декларации и ICH GCP. Перед включением в исследование все больные подписывали информированное согласие.

**Результаты и обсуждение.** Характеристика групп больных приведена в таблице 1. Как видно из исходных данных, между обеими группами отсутствовали достоверные различия в изучаемых показателях ( $p > 0,05$ ). Также отсутствовали различия между группами в показателях клинического анализа крови, мочи и основных биохимических анализов. Результаты всех этих анализов были в пределах нормы.

Таблица 1. Характеристика исходных показателей в группах исследуемых больных.

Показатели	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)
Возраст, (лет)	$38,6 \pm 4,2$	$39,7 \pm 5,1$
Пол, (м/ж)	10/20	9/21
ИМТ ( $кг/м^2$ )	$23,7 \pm 2,0$	$25,2 \pm 1,9$
Стул по БШ	$1,7 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,4$
Частота дефекации (раз/нед)	$1,2 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,3$
Абдоминальная боль (см)	$7,2 \pm 1,1$	$6,9 \pm 0,9$
СИБР (%)	80,0	73,3
ФВЖП (%)	$28,6 \pm 5,7$	$26,4 \pm 6,4$

Через 3 недели лечения у больных основной группы отмечено улучшение состояния, проявившееся в уменьшении интенсивности боли на 51% до  $3,5 \pm 0,8$  см ( $p=0,01$ ), причём у 23,3% пациентов боли вообще не отмечались. Частота дефекации увеличилась вдвое до  $2,4 \pm 0,6$  раз/нед, ( $p=0,08$ ), а форма стула по БШ достигла  $3,3 \pm 0,6$  ( $p=0,045$ ), у 56,7% больных отмечался стул 3-4 типа. Также отмечалось улучшение сократительной функции жёлчного пузыря, при этом ФВЖП достигла  $45,3 \pm 6,1\%$  ( $p=0,05$ ), к тому же у больных значительно реже начал определяться жёлчный сладж (23,3%), который исходно присутствовал у 40% больных. СИБР после лечения выявлялся почти вдвое реже (43,3% больных этой группы  $p>0,05$ ).

В контрольной группе пациентов также отмечалось улучшение. Интенсивность боли по ВАШ уменьшилась на треть и составила у них  $4,6 \pm 0,8$  см ( $p=0,06$ ) (отсутствовала боль у 10% пациентов). Частота дефекации в этой группе увеличилась на 50% и составила  $2,1 \pm 0,4$  раз/нед, ( $p=0,17$ ) форма стула по БШ соответствовала  $2,2 \pm 0,5$  ( $p=0,37$ ), нормальный стул отмечался к концу исследования у 26,7% больных. ФВЖП у больных этой группы составляла  $43,8 \pm 6,0\%$  ( $p=0,047$ ). После лечения частота выявления СИБР составила 63,3% ( $p>0,05$ ).

Как видно из приведенных нами результатов исследования, в группе приёма Холелесана отмечалось достоверное уменьшение симптоматики ФЖВП и СРК, что проявилось снижением интенсивности абдоминальной боли и нормализацией формы стула по Бристольской шкале. Кроме того, отмечалось увеличение частоты дефекации, уменьшение жёлчного сладжа и частоты выявления СИБР. Однако из-за ограниченной по численности выборки пациентов, изменение этих показателей не достигли достоверного значения. Из инструментальных показателей получено достоверное увеличение фракции выброса жёлчного пузыря, что объективно отражает улучшение его сократительной функции.

Следует заметить, что в качестве препарата сравнения мы использовали экстракт артишока, который имеет хорошо доказанный желчегонный, пребиотический и слабительный эффекты (Ben Salem M, et al. 2015). Тем не менее, у больных контрольной группы было отмечено достоверное улучшение только фракции выброса жёлчного пузыря, а все остальные изучаемые показатели изменились недостоверно.

Необходимо подчеркнуть высокую безопасность и хорошую переносимость препарата Холелесан<sup>®</sup>, капсулы. У пациентов обеих групп отсутствовали серьёзные побочные эффекты. У одного больного основной группы отмечалось вздутие живота, а ещё у 2 пациенток головные боли. В контрольной группе у 3-х пациентов отмечались головные боли, а у одного изжога. Ни у одного больного не наблюдалось диареи.

Таким образом, натуральный растительный мультикомпонентный препарат Холелесан<sup>®</sup>, капсулы, производства ПАО «Киевмедпрепарат» оказывает достоверный холекинетический, слабительный и пребиотический эффекты и может быть рекомендован для лечения функциональной патологии желчевыводящих путей и синдрома раздраженной кишки с запорами.

#### Литература.

1. Дорофеев А.Э., Руденко НН. Абдоминальная боль: современные подходы к лечению. Аптека, 2015; 20 (991), с 2.
2. Bahrami HR, Hamed S, Salari R, Noras M. Herbal Medicines for the Management of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. Electron Physician. 2016 Aug 25;8(8):2719-2725.

3. Ben Salem M, Affes H, Ksouda K, et al. Pharmacological Studies of Artichoke Leaf Extract and Their Health Benefits. *Plant Foods Hum Nutr.* 2015 Dec;70(4):441-53.
4. Bi Z, Zheng Y, Yuan J, Bian Z. The Efficacy and Potential Mechanisms of Chinese Herbal Medicine on Irritable Bowel Syndrome. *Curr Pharm Des.* 2017;23(34):5163-5172.
5. Cotton PB, Elta GH, Carter CR, et al. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology.* 2016 Feb 150:1420–9.
6. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV—functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257–61.
7. Iwańczak F, Siedlecka-Dawidko J, Iwanczak B. Ocena kurczliwości pęcherzyka żółciowego w czynnościowych bólach brzucha oraz w zespole jelita nadwrażliwego u dzieci. *Pol Merkur Lekarski.* 2013 Jul;35(205):14-7.
8. Jones PM, Rosenman MB, Pfefferkorn MD, et al. Gallbladder Ejection Fraction Is Unrelated to Gallbladder Pathology in Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Jul;63(1):71-5.
9. Krajicek E, Hansel S. An acute care approach to functional abdominal pain. *JAAPA.* 2017 Oct;30(10):17-21.
10. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016 Feb;150:1393–1407.
11. Matta SR, Kovacic K, Yan K, et al. Trends of Cholecystectomies for Presumed Biliary Dyskinesia in Children in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 May;66(5):808-810.
12. Mehra R, Sodhi KS, Saxena A, et al. Sonographic evaluation of gallbladder motility in children with chronic functional constipation. *Gut Liver.* 2015 May 23;9(3):388-94.
13. Moga MM. Alternative treatment of gallbladder disease. *Med Hypotheses.* 2003 Jan;60(1): 143-7.
14. Nakayuenyongsuk W, Choudry H, Yeung KA, Karnsakul W. Decision-making patterns in managing children with suspected biliary dyskinesia. *World J Clin Pediatr.* 2017 May 8;6(2):124-131.
15. Pihl KD, Jones MW, Deppen JG, et al. Effects of laparoscopic cholecystectomy in normokinetic biliary dyskinesia. *Am J Surg.* 2018 Jan;215(1):116-119.
16. Richmond BK, Grodman C, Walker J, et al. Pilot Randomized Controlled Trial of Laparoscopic Cholecystectomy vs Active Nonoperative Therapy for the Treatment of Biliary Dyskinesia. *J Am Coll Surg.* 2016 Jun;222(6):1156-63.
17. Rose JB, Fields RC, Strasberg SM. Poor Reproducibility of Gallbladder Ejection Fraction by Biliary Scintigraphy for Diagnosis of Biliary Dyskinesia. *J Am Coll Surg.* 2018 Feb;226(2):155-159.
18. Rouster AS, Karpinski AC, Silver D, et al. Functional Gastrointestinal Disorders Dominate Pediatric Gastroenterology Outpatient Practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Jun;62(6):847-51.

19. Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut*. 2017 Jun;66(6):1075-1082.
20. Tack J, Drossman DA. What's new in Rome IV? *Neurogastroenterol Motil*. 2017 Sep;29(9). doi: 10.1111
21. Wilkins T, Agabin E, Varghese J, Talukder A. Gallbladder Dysfunction: Cholecystitis, Choledocholithiasis, Cholangitis, and Biliary Dyskinesia. *Prim Care*. 2017 Dec;44(4):575-597.
22. Xiong F, Wu SG, Zhang J, et al. Dietary Bile Salt Types Influence the Composition of Biliary Bile Acids and Gut Microbiota in Grass Carp. *Front Microbiol*. 2018 Sep 18;9:2209.