

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ «УВИНСКАЯ» В ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И СОПУТСТВУЮЩИХ МОТОРНО-ТОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ЖЁЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Александр Юрьевич Горбунов<sup>1\*</sup>, Яков Максимович Вахрушев<sup>1</sup>,  
Дмитрий Станиславович Рыбин<sup>2</sup>, Диляра Рашидовна Шарафутдинова<sup>3</sup>,  
Елена Владимировна Сучкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ижевская государственная медицинская академия,

<sup>2</sup>Физико-технический институт, г. Ижевск,

<sup>3</sup>Институт органической и физической химии им. Арбузова, г. Казань

### Реферат

**Цель.** Оптимизация консервативного лечения больных холелитиазом.

**Методы.** Проведено комплексное углублённое обследование и лечение 87 пациентов с желчнокаменной болезнью (холелитиазом) на стадии билиарного сладжа (в начальной физико-химической стадии — до образования камней) с сопутствующей гипокинезией жёлчного пузыря. Диагноз верифицировали с помощью ультразвукового исследования, многофракционного дуоденального зондирования и по исследованию в жёлчи показателей холестерина, жёлчных кислот (спектрофотометрическим методом) и холатохолестеринового коэффициента, определяли выраженность билиарного сладжа. Содержание микроэлементов в жёлчи оценивали при помощи метода атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой. Спектр жёлчных кислот в жёлчи определяли методом матричной лазерной десорбционной ионизации. Кислотообразующую функцию желудка изучали с помощью интрагастральной pH-метрии. При эндоскопическом исследовании осуществляли прицельную биопсию слизистой оболочки передней и задней стенок тела желудка с последующим морфологическим исследованием биоптатов.

Больных разделили на две группы. В лечении пациентов группы наблюдения использовали сульфатную натриево-кальциевую минеральную воду «Увинская» (Удмуртия) и урсодезоксихолевую кислоту (урсосан). В группе сравнения проводили монотерапию урсодезоксихолевой кислотой в дозе 15 мг/кг массы тела. Водолечение в группе наблюдения осуществлялось 24 дня, а медикаментозное лечение в обеих группах больных продолжалось ещё в течение 2 мес. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц.

**Результаты.** В процессе лечения у всех больных группы наблюдения отмечены уменьшение болевого синдрома в области правого подреберья, исчезновение или уменьшение диспептических жалоб, исчезновение эхо-взвеси в жёлчном пузыре и усиление его сократительной способности, исчезли признаки воспаления и увеличивался холатохолестериновый коэффициент. Зарегистрирована благоприятная динамика содержания в жёлчи микроэлементов.

**Вывод.** Сочетанное применение минеральной воды «Увинская» и урсодезоксихолевой кислоты в процессе лечения холелитиаза при билиарном сладже способствует наиболее быстрой ликвидации клинических симптомов заболевания, улучшает функциональное состояние жёлчного пузыря, снижает литогенные свойства жёлчи и нормализует содержание микроэлементов в ней.

**Ключевые слова:** гипотония жёлчного пузыря, воспаление, желчнокаменная болезнь, урсодезоксихолевая кислота, минеральная вода.

### THE EFFECTIVENESS OF URSODEOXYCHOLIC ACID AND «UVINSKAYA» MINERAL WATER IN THE TREATMENT OF CHOLELITHIASIS AND CONCOMITANT MOTOR-TONIC DISTURBANCES OF THE GALLBLADDER

A.Yu. Gorbunov<sup>1</sup>, Ya.M. Vakhruшев<sup>1</sup>, D.S. Rybin<sup>2</sup>, D.R. Sharafutdinova<sup>3</sup>, E.V. Suchkova<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia, <sup>2</sup>Physical-Technical Institute, Izhevsk, Russia, <sup>3</sup>Institute of Organic and Physical Chemistry named after A.E. Arbutov, Kazan, Russia. **Aim.** To optimize the conservative treatment of patients with cholelithiasis. **Methods.** Conducted was a comprehensive in-depth examination and treatment of 87 patients with gallstone disease (cholelithiasis) at the stage of biliary sludge (in the initial physicochemical stage — before stone formation) with associated hypokinesia of the gallbladder. The diagnosis was verified by the means of ultrasound investigation, multifractional duodenal probing and the intensity of biliary sludge was determined by the content of cholesterol, bile acids (spectrophotometrically) and cholate-cholesterol coefficient in the bile. The content of microelements in the bile was estimated by the method of atomic emission spectroscopy with inductively coupled plasma. The spectrum of bile acids in the bile was determined by the method of matrix laser desorption ionization. The acid-producing function of the stomach was evaluated by the means of intragastric pH-metry. During endoscopy investigation a targeted biopsy of the mucous membrane of the anterior and posterior walls of the stomach was performed, followed by morphological examination of biopsy specimens. The patients were divided into two groups. Sulfate sodium-calcium mineral water «Uvinskaya» (Udmurtia) and ursodeoxycholic acid (Ursosan) was used in the treatment of patients of the observation group. In the comparison group monotherapy with ursodeoxycholic acid at a dose of 15 mg/kg body weight was conducted. Hydrotherapy in the observation group was conducted for 24 days, while medicinal treatment in both groups was continued for another 2 months. The control group consisted of 15 practically healthy individuals. **Results.** In the course of treatment a marked decrease in the pain in the right hypochondrium, the disappearance or reduction of dyspeptic complaints, loss of echo-positive particulates in the gall bladder and an increase in its contractility was noted in all patients of the observation group, at the same time the signs of inflammation also disappeared and the cholate-cholesterol coefficient increased. Registered was a favourable dynamics of the content of microelements in the bile. **Conclusion.** The combined use of the «Uvinskaya» mineral water and ursodeoxycholic acid for the treatment of cholelithiasis with biliary sludge promotes the most rapid elimination of clinical symptoms of the disease, improves the functional state of the gall bladder, reduces the lithogenic properties and normalizes the content of microelements in the bile. **Keywords:** gallbladder hypotension, inflammation, cholelithiasis, ursodeoxycholic acid, mineral water.

Патогенетическую коррекцию холестерина-ассоциированной патологии билиарного тракта препаратами урсодезоксихолевой кислоты на современном этапе рассматривают в качестве одного из приоритетных направлений современной медицины. Вместе с тем её эффективность напрямую зависит от вида патологии и длительности проводимого лечения [4]. С учётом того, что для формирования билиарного сладжа при холелитиазе, а в последующем и жёлчных конкрементов, необходимое условие — снижение эвакуаторной функции жёлчного пузыря и воспаление в нём, эффективные лечебные мероприятия должны быть направлены на активизацию процессов качественного желчеобразования и желчевыделения [1, 5, 10].

Цель настоящего исследования — поиск дополнительных консервативных методов по оптимизации лечения пациентов с желчнокаменной болезнью (холелитиазом).

Проведено комплексное обследование и лечение 87 больных холелитиазом на стадии билиарного сладжа (до образования камней). Среди пациентов были 13 мужчин и 74 женщины. Средний возраст мужчин составил  $52,6 \pm 3,72$  года, женщин —  $48,4 \pm 1,8$  лет. У большинства обследованных в анамнезе было указание на сопутствующие заболевания пищеварительной системы: в 91% случаев хронический гастрит, 15,8% — хронический панкреатит, 5,3% — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, 1,3% — синдром раздражённой кишки.

Сократительную функцию жёлчного пузыря оценивали по данным ультразвукового исследования натощак и через 15, 30 и 60 мин после желчегонного завтрака, в качестве которого использовали сорбитол, а также по данным многофракционного дуоденального зондирования. В 100% случаев у больных выявлены моторно-тонические нарушения функций жёлчного пузыря в виде его гипокинезии.

Верификацию диагноза «желчнокаменная болезнь» проводили по данным ультразвукового исследования (выявление билиарного сладжа) и показателям холестерина, жёлчных кислот и холатохолестеринового коэффициента, полученным при исследовании жёлчи.

Определение суммарного содержания жёлчных кислот и холестерина в жёлчи осуществляли спектрофотометрическим методом, а количества микроэлементов в ней — методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плаз-

мой на спектрометре «Spectroflame Modula D» («Spectro Analytical Instruments GmbH», Германия). Спектр жёлчных кислот в жёлчи определяли методом матричной лазерной десорбционной ионизации на масс-спектрометре «ULTRAFLEX III» («Bruker», Германия). Исследования осуществляли на базе физико-технического института (Уральское отделение РАН, г. Ижевск) и института органической и физической химии им. Арбузова (Казанский научный центр РАН). Кислотообразующую функцию желудка изучали с помощью интрагастральной pH-метрии на аппарате «Гастроскан» («Исток-Система», г. Фрязино). При эндоскопическом исследовании осуществляли прицельную биопсию слизистой оболочки передней и задней стенок тела желудка с последующим морфологическим исследованием.

В лечении 62 больных группы наблюдения использовали сульфатную натриево-кальциевую минеральную воду «Увинская» с одновременным приёмом препарата урсодезоксихолевой кислоты (урсосана). Минеральную воду, согретую до температуры  $45^\circ\text{C}$ , назначали внутрь на фоне диеты №5 по М.И. Певзнеру с учётом кислотообразующей функции желудка: при пониженной кислотности водолечение проводили за 30 мин до приёма пищи, а при нормальной или повышенной кислотности — за 1,5 ч до еды. Начальная доза минеральной воды составляла 50 мл 3 раза в день в течение 2 дней (во избежание бальнеологической реакции), послечего дозу увеличивали до 200 мл 3 раза в день. Курс лечения минеральной водой составлял 24 дня. Препарат урсодезоксихолевой кислоты назначали из расчёта 15 мг/кг массы тела.

В группу сравнения вошли 25 пациентов с холелитиазом, которым проводили монотерапию урсодезоксихолевой кислотой в дозе 15 мг/кг массы тела. Водолечение в группе наблюдения осуществляли 24 дня, а медикаментозное лечение в обеих группах больных продолжалось в течение 2 мес. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц.

Результаты исследований представлены в международных единицах СИ. Результаты подвергали статистической обработке с вычислением средних величин (M), средних ошибок (m), критерия достоверности разности показателей Стьюдента (t), уровня значимости (p) и считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

При сборе анамнеза жалобы на боли в правом подреберье предъявляли 48% больных, в эпигастриальной области — 40%, на тошноту — 34%, отрыжку — 29%, изжогу — 12%, вздутие живота — 25%. При объективном обследовании обложенность языка беловато-серым налетом выявлена у 81 (93,1%) пациента, при пальпации живота болезненность в эпигастриальной области отмечена у 44 (50,5%) больных, в области правого подреберья — у 82 (94,3%), локальное напряжение мышц брюшной стенки — у 20 (22,9%). Болезненность в точке Кача зарегистрирована у 22 (25,3%) больных, в точке Поргеса — у 26 (29,8%).

При ультразвуковом исследовании у всех больных выявлена эхо-взвесь в жёлчном пузыре. При этом объём жёлчного пузыря пациентов на 34% превышал его средний размер группы здоровых.

При исследовании жёлчи больных группы наблюдения до лечения во всех её порциях были обнаружены четыре фракции жёлчных кислот: первичная (свободная) холевая, гликодеоксихолевая, гликохолевая и таурохолевая. Наиболее интенсивные линии в масс-спектрах соответствовали отношению массы к заряду холевой кислоты. В жёлчи здоровых выявлялись линии отношения массы к заряду, соответствующие гликохолевой и таурохолевой кислотам, а холевая кислота была обнаружена не у всех обследуемых контрольной группы. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей, отмечавших увеличение содержания холевой кислоты в жёлчи при желчнокаменной болезни [9].

Показатель холатахолестеринового коэффициента у 72% пациентов был снижен, причём его снижение по сравнению со здоровыми выявлено у пациентов как в пузырной ( $1,7 \pm 0,12$  и  $8,6 \pm 1,4$ ;  $p < 0,001$ ), так и в печёночной ( $1,53 \pm 0,06$  и  $6,3 \pm 1,8$ ;  $p < 0,001$ ) порциях жёлчи. У 27 (31,03%) больных в пузырной жёлчи обнаружены микроскопические признаки воспаления (наличие в ней слизи, большого количества лейкоцитов, эпителиальных клеток).

В последние годы подчёркивается особая роль микроэлементов в формировании жёлчных камней [4, 11]. Между тем, существующая информация по изучению изменений концентрации микроэлементов в жёлчи носит противоречивый характер. По данным ряда авторов, у пациентов с желчнокаменной болезнью в жёлчи наблюдается увеличение содержания хрома, свинца и никеля [2]. В результатах других исследо-

ваний отмечено увеличение в жёлчи содержания натрия, магния, циркония, кальция и кремния, снижение количества калия, меди и фосфора [3].

При качественном анализе микроэлементов в жёлчи обследуемых установлено присутствие калия, магния, натрия, кальция, железа, титана, кремния, бария, а у 25% пациентов дополнительно выявлена медь, у 17% — марганец, у 17% — алюминий, у 8,5% — молибден. При количественной оценке наибольшие значения составляли концентрации натрия ( $0,186 \pm 0,012$  м%), марганца ( $0,0874 \pm 0,003$  м%), калия ( $0,0174 \pm 0,0026$  м%), кальция ( $0,00272 \pm 0,0013$  м%), кремния ( $0,00019 \pm 0,0002$  м%), железа ( $0,000155 \pm 0,00002$  м%) и титана ( $0,0000096$  м%). Содержание меди и алюминия определялось в незначительных концентрациях. У пациентов с желчнокаменной болезнью, по сравнению с контрольной группой, в жёлчи содержалось меньшее количество кальция (в группе наблюдения  $0,00272 \pm 0,0013$  м%, в контрольной группе  $0,04 \pm 0,0023$  м%;  $p < 0,05$ ), калия (в группе наблюдения  $0,0174 \pm 0,0026$  м%, в группе контроля  $0,021 \pm 0,0011$  м%;  $p > 0,05$ ) и железа (у пациентов  $0,000155 \pm 0,00002$  м%, в группе контроля  $0,009 \pm 0,0007$  м%;  $p > 0,05$ ).

В процессе проводимого лечения у всех больных уменьшился болевой синдром в области правого подреберья. Однако если снижение болевого синдрома в группе наблюдения происходило на 5–7-й ( $4,8 \pm 1,2$ ) день от начала терапии, то в группе сравнения — на 16–20-й ( $17,5 \pm 4,5$ ) день лечения урсодезоксихолевой кислотой. К 24-му дню монотерапии урсодезоксихолевой кислотой у 16,3% больных сохранялись боли в эпигастриальной области и изжога, а у пациентов группы наблюдения эпигастриальная и диспептические явления полностью исчезали.

Курсовое лечение комплексом бальнеотерапия + урсодезоксихолевая кислота способствовало исчезновению и уменьшению диспептических жалоб. Наиболее быстро при этом исчезали и уменьшались тошнота и отрыжка. Так, тошнота исчезла у 24 (33,3%) пациентов, уменьшилась — у 31 (43,1%), а у 17 (23,6%) исчезла отрыжка. Благоприятное действие совместного приёма минеральной воды и урсодезоксихолевой кислоты сопровождалось уменьшением метеоризма и исчезновением мышечного напряжения брюшной стенки, выявляемого при пальпации до лечения. При этом у 13,2% пациентов группы сравнения сохранялись положи-

тельные пузырьные симптомы.

При ультразвуковом исследовании у всех больных группы наблюдения установлены исчезновение эхо-взвеси в жёлчном пузыре и усиление его сократительной способности на  $25,12 \pm 2,1\%$  в сравнении с исходным уровнем. В группе сравнения, наряду с исчезновением эхо-взвеси у 34% больных, сократительная способность жёлчного пузыря увеличилась лишь на 11,3%.

При проведении многофракционного дуоденального зондирования после лечения в группе наблюдения зарегистрировано уменьшение времени истечения пузырьной жёлчи и её количества, а также исчезновение в ней признаков воспаления. При этом у больных группы сравнения уменьшение времени истечения жёлчи было недостоверным ( $p > 0,05$ ), а признаки воспаления в ней сохранялись.

Важно отметить, что показатель холатохолестеринового коэффициента у пациентов группы наблюдения увеличивался как в пузырьной (с  $1,7 \pm 0,12$  до  $5,4 \pm 1,4$ ;  $p < 0,05$ ), так и в печёночной (с  $1,53 \pm 0,06$  до  $5,6 \pm 1,2$ ;  $p < 0,05$ ) жёлчи. При этом у больных группы сравнения динамика холатохолестеринового коэффициента была достоверной лишь в печёночной жёлчи (с  $1,53 \pm 0,06$  до  $5,9 \pm 1,25$ ;  $p < 0,05$ ), тогда как в пузырьной жёлчи увеличение этого коэффициента было недостоверным (с  $1,7 \pm 0,12$  до  $3,1 \pm 0,8$ ;  $p > 0,05$ ).

К 24-му дню лечения в группе наблюдения была отмечена благоприятная динамика содержания в жёлчи микроэлементов: увеличилось содержание магния (с  $0,106 \pm 0,011$  м% до  $0,38 \pm 0,027$  м%;  $p < 0,05$ ), железа (с  $0,000155 \pm 0,00002$  м% до  $0,0022 \pm 0,0007$  м%;  $p < 0,001$ ) и калия (с  $0,0174 \pm 0,0021$  м% до  $0,038 \pm 0,003$  м%;  $p < 0,05$ ). При этом незначительно возросла концентрация кальция и натрия. В концентрации алюминия, меди, бария, марганца и молибдена существенных изменений не было, а бор, кремний и титан не найдены. При исследовании микроэлементного состава жёлчи в процессе монотерапии урсодезоксихолевой кислотой существенных изменений не отмечено.

## ВЫВОДЫ

1. Сочетанное применение минеральной воды «Увинская» и урсодезоксихолевой кислоты при лечении больных холелитиазом на стадии билиарного сладжа с сопутствующей гипокинезией жёлчного пузыря спо-

собствует наиболее быстрой ликвидации клинических симптомов заболевания, улучшает функциональное состояние жёлчного пузыря, снижает литогенные свойства жёлчи и нормализует содержание микроэлементов в ней.

2. Положительный клинический эффект обусловлен, на наш взгляд, в первую очередь приёмом урсодезоксихолевой кислоты, которая тормозит всасывание холестерина в кишечнике, оказывает ингибирующее влияние на активность 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А редуктазы и тем самым тормозит синтез холестерина, образует жидкие кристаллы с холестерином, содержащимся в перенасыщенной жёлчи, а минеральная вода «Увинская» в свою очередь, будучи сложным солевым раствором, оказывает выраженное холекинетическое и противовоспалительное действие, способствует достаточно эффективному опорожнению жёлчного пузыря и уменьшает воспалительные процессы в нём.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вахрушев Я.М. Желчнокаменная болезнь. — Ижевск: Экспертиза, 2004. — 76 с.
2. Галеев М.А., Тимербулатов В.М., Гарипов Р.М., Верзакова И.В. Желчнокаменная болезнь и холецистит. — М.: Медпресс-информ, 2001. — 280 с.
3. Голованова О.А., Пальчик Н.А., Березина Н.Ю., Юдина Л.Н. Сравнительная характеристика минерального и микроэлементного состава жёлчных камней, удалённых у пациентов в Новосибирской и Омской областях // Химия в интерес. устойч. развит. — 2006. — №14. — С. 125–131.
4. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. — М.: Атмосфера, 2006. — 416 с.
5. Ильченко А.А. Жёлчные кислоты в норме и патологии // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — №4. — С. 3–13.
6. Ильченко А.А. Заболевания жёлчного пузыря и жёлчных путей. Руководство для врачей. — М.: Анахарсис, 2006. — 448 с.
7. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям жёлчных путей. — М.: ГЭОТАРМЕД, 2001. — 264 с.
8. Логинов А.С., Ильченко А.А., Шибяева Л.О. Современный подход к проблеме терапии желчнокаменной болезни // Урсосан — новые возможности в лечении заболевания печени и желчевыводящих путей. — М., 2002. — С. 89–94.
9. Максименко В.Б. Нарушения концентрационной и моторно-эвакуаторной функции жёлчного пузыря при холестолитиазе // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — №4. — С. 24–28.
10. Kuntz E., Kuntz H.D. Hepatology and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy. — New York: Springer, 2000. — 825 p.
11. Neubrand M., Sauerbruch T. Pathogenese der Cholelithiasis // Chirurg. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 17. — P. 119–122.