

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ УРСОДЕОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

Ильченко А.А.

ГУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г.Москвы

Ильченко Анатолий Афанасьевич

11123, Москва, шоссе Энтузиастов, д.86

E-mail: cholerez@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Урсодеоксихолевая кислота (УДХК) нашла широкое применение в клинической практике. Наиболее часто УДХК применяется при заболеваниях печени. Исследования показывают, что УДХК оказывает холеретический и холецистокинетический эффекты. В статье дано патогенетическое обоснование применения УДХК при гипотонической дисфункции желчного пузыря и определены клинические показания к применению УДХК при гипокинезии желчного пузыря.

Ключевые слова: урсодеоксихолевая кислота; билиарные дисфункции; гипокинезия желчного пузыря.

SUMMARY

Ursodeoxycholic acid (UDCA) has been widely used in clinical practice, more frequently in liver diseases treatment. Studies have shown that UDCA has choleric and cholecyst-kinetic effects. In this paper we give pathogenetic substantiation of UDCA use in the gall bladder dysfunction, hypotension, and identified in clinical usage of UDCA in hypokinesia of the gallbladder.

Keywords: ursodeoxycholic acid; biliary dysfunction; hypokinesia of the gallbladder.

ВВЕДЕНИЕ

Более чем столетняя история изучения урсодеоксихолевой кислоты (УДХК) дала основания для широкого применения ее в клинической практике. Однако спектр заболеваний, при которых в клинике применяются препараты УДХК, ограничивается в основном патологией печени. Возможность применения препаратов УДХК при функциональных заболеваниях билиарного тракта и эффективность урсотерапии при этой патологии менее известны.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

В последнее десятилетие как в России, так и за рубежом отмечается отчетливая тенденция к росту функциональных заболеваний желчевыводящей системы, несмотря на появление на фармацевтическом рынке новых лекарственных средств, способных корректировать функциональные расстройства органов пищеварения.

Распространенность функциональных нарушений билиарного тракта, по разным оценкам как зарубежных, так и отечественных исследователей колеблется от 12 до 58%. При этом среди женщин они встречаются

в 2–3 раза чаще, чем среди мужчин [1; 2]. Имеются указания о зависимости частоты дисфункций билиарного тракта от профессии. По данным Н.А. Куделькиной и А.В. Елисеенко [3], обследовавших 7752 железнодорожников Западно-Сибирской железной дороги, функциональные расстройства желчных путей выявлены в 43% (первичные — в 19,8%, вторичные — в 23,2%). Среди работников «Татнефти» эти заболевания диагностированы в 38% [4].

Функциональные нарушения желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчных путей характеризуются спонтанностью и разнообразием клинических проявлений, длительностью течения, сложностью диагностики, что в итоге обуславливает высокую обращаемость больных за медицинской помощью. В то же время длительный и безрезультатный поиск соматического или неврологического заболевания способствует формированию ипохондрии, депрессивных расстройств, усугубляет плохое самочувствие больного. Поздняя диагностика и неадекватная терапия могут значительно ухудшать качество жизни таких больных, формируют у пациентов устойчивое мнение о наличии тяжелой и

неизлечимой болезни, вынуждают больных длительно соблюдать диету.

Длительно существующий болевой синдром, систематически приносящий страдания больному, может стать причиной возникновения депрессивных расстройств. Присоединяющаяся к боли депрессия ухудшает переносимость боли, усиливает ее и является одним из факторов, способствующих ее хронизации.

Среди дисфункций желчного пузыря наиболее часто встречается гипокINETический тип. Клиническое значение гипокИнезии желчного пузыря определяется двумя основными факторами.

Во-первых, она является причиной недостаточного поступления желчи в двенадцатиперстную кишку в пищеварительный период, что сопровождается нарушением процессов пищеварения.

Во-вторых, при гипокИнезии желчного пузыря создаются условия для формирования в нем билиарного сладжа, а затем и желчных камней. Риск формирования билиарного сладжа и желчных камней при гипокИнезии желчного пузыря резко возрастает у беременных, так как по сравнению с исходными параметрами у них значительно снижается сократительная функция желчного пузыря ($p < 0,001$), а билиарный сладж и желчные камни образуются соответственно в 6,3 и 10,9% случаев. Этот риск существенно увеличивается у много рожавших женщин [5].

Билиарные дисфункции, и гипокИнезия в частности, могут носить первичный или вторичный характер.

Причинами первичной дисфункции желчного пузыря по гипокИнетическому типу являются: снижение чувствительности гладкой мускулатуры желчного пузыря к нейрогуморальной стимуляции, увеличение сопротивления со стороны пузырного протока в результате нарушения проходимости или моторной дискоординации между желчным пузырем и сфинктером Люткенса, анатомические особенности строения выходного отдела и шейки желчного пузыря (увеличенный карман Хартмана, удлинённая и извитая шейка желчного пузыря, выраженная спиральная заслонка Хейстера), затрудняющие желчеотток из него, врожденная патология гладкомышечных клеток желчного пузыря, нерегулярное питание и малоподвижный образ жизни.

Причинами вторичной дисфункции желчного пузыря по гипокИнетическому типу являются: воспалительные заболевания желчного пузыря (острый и хронический холецистит), холецистозы (холецистостеатоз, стеатохолецистит, лимфоплазмозитарный холецистит, диффузный аденомиоматоз, ксантогранулематозный холецистит, нейрофиброматоз и др.), полипоз желчного пузыря, заболевания печени (жировая дистрофия печени, гепатит, цирроз печени), желудка и двенадцатиперстной кишки (хронический гастрит со сниженной секреторной функцией, хронический дуоденит, язвенная болезнь с локализацией в двенадцатиперстной кишке), поджелудочной железы (хронический панкреатит с

нарушением эндокринной функции), заболеваниями, сопровождающиеся нарушением обмена холестерина (холестериновый холецистит, холестероз желчного пузыря), заболевания кишечника (целиакия, болезнь Крона), оперативные вмешательства (ваготомия, резекция желудка и двенадцатиперстной кишки, обширные резекции тонкой кишки), длительное соблюдение строгой диеты, нерегулярный прием пищи с длительными интервалами, эндокринные заболевания (гипотиреоз, сахарный диабет), высокий уровень эстрогенов в крови (беременность, прием контрацептивных препаратов, вторая фаза менструального цикла), длительная терапия миотропными спазмолитиками и соматостатином, системные заболевания (системная красная волчанка, склеродермия) и другие причины.

Эти причины объясняют широкое распространение гипокИнезии желчного пузыря и обосновывают необходимость ее коррекции.

Критерием для назначения консервативной терапии является снижение коэффициента опорожнения желчного пузыря ниже 50% [6; 7]. При дисфункции желчного пузыря, обусловленной гипомоторной дискинезией, для повышения сократительной функции применяют прокинетики в течение 10–14 дней: домперидон 5–10 мг в день 3 раза в сутки за 30 минут до еды, метоклопрамид 5–10 мг в сутки, дицетел по 100 мг 3 раза в сутки после 3-недельной терапии.

В качестве холецистокинетических средств применяют также раствор сульфата магния 10–25% по 1–2 столовые ложки 3 раза в день или раствор сорбита 10% по 50–100 мл 2–3 раза в день за 30 минут до еды или через 1 час после еды. При гипокИнетической дисфункции желчного пузыря в сочетании с гиперкинетической дисфункцией сфинктера Одди – мотилак по 10 мг 3 раза в сутки в течение 4 недель. При неэффективности консервативной терапии рекомендуется холецистэктомия [6–10].

Клинические исследования показали, что желчные кислоты, применяющиеся для растворения желчных камней, одновременно улучшают и сократительную функцию желчного пузыря [11]. Эти данные обосновывают возможность применения препаратов желчных кислот при дисфункции желчного пузыря по гипокИнетическому типу.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ УДЖК ПРИ ДИСФУНКЦИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПО ГИПОКИНЕТИЧЕСКОМУ ТИПУ

Холецистокинин является главным интестинальным гормоном, осуществляющим регуляцию моторики желчного пузыря через рецептор-опосредованный механизм.

В эксперименте показано, что влияние холецистокинина на изолированные мышечные полоски желчного пузыря в 1000 раз сильнее по сравнению с другими гастроинтестинальными гормонами. Подобный эффект сохраняется и не зависит от вида животного (свинья, бык и др.), а у человека — от возраста, пола и веса [12].

При патологии желчного пузыря влияние холецистокинина на гладкую мускулатуру желчного пузыря наиболее хорошо изучено у больных желчнокаменной болезнью. Показано, что течение желчнокаменной болезни сопровождается снижением уровня холецистокинина в крови, а после холецистэктомии отмечается компенсаторное его повышение [13]. Добавление физиологических концентраций холецистокинина в культуру гладкомышечных клеток желчного пузыря, полученных от больных желчнокаменной болезнью, сопровождалось более низким ответом (сокращением) по сравнению с контролем и не зависело от типа камней (холестериновые или пигментные) [14].

Последующими исследованиями установлено, что снижение сократительной функции желчного пузыря обусловлено снижением чувствительности рецепторов к холецистокинину в результате нарушения передачи сигнала, дефектом или уменьшением синтеза холецистокининовых рецепторов [15].

Как известно, главными функциями желчного пузыря являются концентрационная и моторно-эвакуаторная. Установлено, что при патологии желчного пузыря первой страдает сократительная функция желчного пузыря, а концентрированная — лишь в терминальных стадиях заболевания, сопровождающихся обширным поражением эпителия. Недавними исследованиями показано, что концентрированная желчь в пузыре способна влиять на его сократительную функцию. Как выяснилось, этим свойством обладают основные компоненты желчи — холестерин и гидрофобные желчные кислоты (холевая, деоксихолевая и литохолевая) [15].

Таким образом, в патогенезе гипокинезии желчного пузыря играют роль следующие факторы: снижение уровня холецистокинина в крови и чувствительности рецепторного аппарата желчного пузыря к холецистокинину, уменьшение синтеза рецепторов, чувствительных к холецистокинину, а также изменение соотношения основных компонентов желчи.

ВЛИЯНИЕ УРСОТЕРАПИИ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Экспериментальными исследованиями продемонстрировано, что при патологии желчного пузыря гидрофильные, но не гидрофобные желчные кислоты улучшают сократительную функцию желчного пузыря. Так, в исследовании Zuo Liang Xiao и соавт. [16] показано, что при экспериментальном остром холецистите, вызванном перевязкой пузырного протока, хенодеоксихолевая кислота (ХДХК) снижает

сократительную функцию желчного пузыря, в то время как предварительное введение УДХК предотвращало этот эффект.

Механизм действия УДХК, посредством чего она предотвращает дисфункцию мышечных клеток и оксидативный стресс, вызванный перевязкой протока, неясен. Авторы предполагают, что профилактическое влияние УДХК может быть обусловлено уменьшением секреции ХДХК печенью на фоне 2-недельной терапии УДХК.

Однако более вероятно, что УДХК «инактивирует» повреждающий эффект мышечных клеток ХДХК. Это подтверждено результатами исследований, в которых показано, что ХДХК оказывает повреждающее действие на культуру мышечных клеток, в то время как предварительная инкубация мышечных клеток с УДХК предотвращает мышечную дисфункцию в связи с ее цитопротективным эффектом. Кроме того, она уменьшает процессы перекисного окисления липидов и оксидативный стресс, вызванный ХДХК при экспериментальном остром холецистите [17]. Эти исследования также позволяют объяснить механизм уменьшения болей на фоне урсотерапии при желчнокаменной болезни, которые исчезали независимо от растворения желчных камней [18].

В настоящее время отсутствуют данные, свидетельствующие о возможном влиянии УДХК на синтез холецистокинина. Однако в эксперименте показано, что мышечные полосы желчного пузыря, полученные от больных, которых предварительно лечили УДХК, были более чувствительны к повышающимся концентрациям холецистокинина по сравнению с контрольной группой (больные, не леченные УДХК). При этом максимальный ответ был получен после 6 недель урсотерапии ($p < 0,01$) [19; 20].

Более ранними исследованиями была установлена отрицательная корреляционная связь между индексом насыщения желчи холестерином (CSI) и сократительной функцией желчного пузыря [21].

Позднее было показано, что перенасыщение желчи холестерином уменьшает текучесть мембран в гладкомышечных клетках стенки желчного пузыря и тем самым отражается на его сократительной функции. На фоне урсотерапии уменьшаются литогенные свойства желчи, что сопровождается восстановлением сократительной функции желчного пузыря. Следует отметить, что аналогичный эффект наблюдается только у больных с холестериновым холецистолитиазом, но не пигментным, при котором индекс насыщения желчи холестерином неизменен [22].

Последними экспериментальными исследованиями удалось доказать, что УДХК снижает содержание холестерина в цитоплазматической мембране миоцитов желчного пузыря и тем самым улучшает его сократительную функцию [23].

Прямые доказательства влияния урсодехолевой кислоты на сократительную функцию желчного пузыря были получены в исследовании К.Д.

Ересум и соавт. [24]. Авторы изучили коэффициент опорожнения и фракцию выброса желчного пузыря у здоровых лиц и больных ЖКБ до, через 1 и 4 недели приема урсodeоксихолевой кислоты в дозе 10 мг/кг в сутки (см. табл.). Получены статистически достоверные данные, свидетельствующие о том, что как у больных желчнокаменной болезнью, так и у здоровых лиц на фоне приема урсodeоксихолевой кислоты повышается сократительная функция желчного пузыря.

Собственные исследования, проведенные с помощью динамической сонографии показали, что на фоне приема Урсосана улучшение холереза (увеличение объема желчного пузыря) и сократительной функции желчного пузыря (увеличение фракции выброса) отмечается уже ко второй неделе лечения не только при билиарных дисфункциях, но и при билиарном сладже и холецистолитиазе (рис. 1, 2). Эффект настолько стабилен, что может применяться в качестве контрольного теста за соблюдением больными предписанного режима лечения.

Таким образом, в настоящее время накоплено достаточно экспериментальных и клинических наблюдений, свидетельствующих о положительном

влиянии урсodeоксихолевой кислоты на сократительную функцию желчного пузыря, что дает основание для применения ее с целью коррекции билиарной дисфункции желчного пузыря, протекающей по гипокинетическому типу [25].

Клинические показания к применению урсodeоксихолевой кислоты (Урсосана) при гипокинезии желчного пузыря:

1. Первичные и вторичные гипокинезии желчного пузыря.

2. Гипокинезия желчного пузыря в сочетании с:

- а) билиарным сладжем;
- б) повышенным уровнем АЛТ, АСТ;
- в) повышенным уровнем ЩФ, ГГТП.

Суточная доза урсodeоксихолевой кислоты при гипокинезии желчного пузыря — 10 мг/кг, курс лечения — 2 недели — 2 мес. Эффективность терапии контролируется с помощью трансабдоминальной ультрасонографии через каждые 2 недели. При достижении коэффициента опорожнения по данным УЗИ 50% и более терапию УДХК прекращают.

ПОКАЗАТЕЛИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ($M \pm m$) У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ЖКБ ДО ЛЕЧЕНИЯ, ЧЕРЕЗ 1 И 4 НЕДЕЛИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ УДХК [24]

Показатели	До лечения	Через 1 неделю	Через 4 недели
Здоровые			
V_0	18±2,6	29±3,8*	38±8,0*
КО (%)	44±7,2	61±6,9*	60±6,4*
ФВ (мл)	9±2,3	18±3,8*	25±7,2*
ЖКБ			
V_0	35±8,3	51±11,0*	47±9,4*
КО (%)	46±8,4	57±8,0*	52±8,8*
ФВ (мл)	16±5,7	29±7,6*	25±7,8

Примечание: V_0 — объем желчного пузыря натощак; КО — коэффициент опорожнения желчного пузыря после желчегонного завтрака; ФВ — фракция выброса в мл после желчегонного завтрака; * — $p < 0.05$.



Рис.1. Динамика объема желчного пузыря на фоне лечения Урсосаном; а — до лечения $V=31$ мл, б — через 2 недели лечения $V=72$ мл

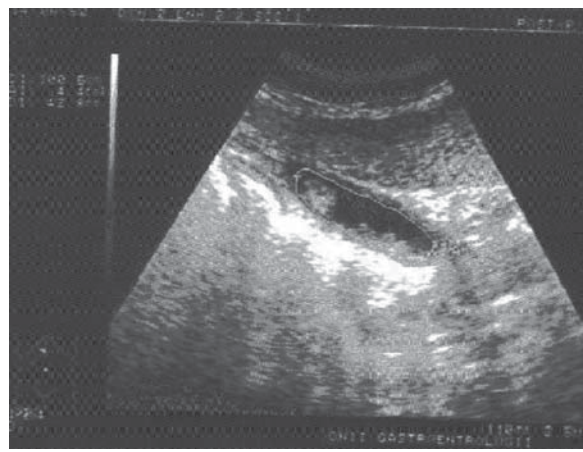


Рис.2. Сократительная функция желчного пузыря до и через 2 недели лечения Урсосаном; а – до лечения фракция выброса 10 мл, б – через 2 недели фракция выброса 14 мл

ЛИТЕРАТУРА

1. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part I. Prevalence data in men. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO) // *Hepatology*. — 1988. — Vol. 8. — P. 904–906.
2. Prevalence of gallstone disease in an Italian adult female population. Rome Group for the Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO) // *Am. J. Epidemiol.* — 1984. — Vol. 119. — P. 796–805.
3. Куделькина Н.А., Елисеенко А.В. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта (клинико-эпидемиологическое исследование железнодорожников Западной Сибири) / Мат. 9-й Рос. гастроэнтерол. недели, 20–23 октября 2003 г., Москва // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2003. — № 5. — Т. XIII. — С. 106.
4. Рыжкова О.В., Сайфутдинов Р.Г., Гилязова Н.Г. Некоторые особенности биохимического состава крови при заболеваниях желчного пузыря в организованной популяции Республики Татарстан / Мат. 7-го Славяно-Балтийского науч. форума «Санкт-Петербург — Гастро-2005» // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. — 2005. — № 2–3. — М122.
5. Bolukbas F.F., Bolukbas C., Horoz M. et al. Risk factors associated with gallstone and biliary sludge formation during pregnancy // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 21, № 7. — P. 1150–1153.
6. Vassiliou M.C., Laycock W.S. Biliary dyskinesia // *Surg. Clin. North Am.* — 2008. — Vol. 88, № 6. — P. 1253–1272.
7. Sabbaghian M.S., Rich B.S., Rothberger G.D. et al. Evaluation of surgical outcomes and gallbladder characteristics in patients with biliary dyskinesia // *J. Gastrointest. Surg.* — 2008. — Vol. 12, № 8. — P. 1324–1330. Epub 2008 Jun 10.
8. Yap L., Wycherley A.G., Morphet A.D., Toouli J. Acalculous biliary pain: cholecystectomy alleviates symptoms in patients with abnormal cholescintigraphy // *Gastroenterology*. — 1991. — Vol. 101. — P. 786–793.
9. Westlake P.J., Hershfield N.B., Kelly J.K. et al. Chronic right upper quadrant pain without gallstones: does HIDA scan predict outcome after cholecystectomy? // *Am. J. Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 85. — P. 986–990.
10. Chen P.F., Nimeri A., Pham Q.H. et al. The clinical diagnosis of chronic acalculous cholecystitis // *Surgery*. — 2001. — Vol. 130. — P. 578–581; discussion P. 581–583 dissolution. Effect of bile acid therapy in patients with gallstones. *Gastroenterology*. — 1988. — Vol. 95, № 3. — P. 740–748.
11. Sylwestrowicz T.A., Shaffer E.A. Gallbladder function during gallstone dissolution. Effect of bile acid therapy in patients with gallstones // *Gastroenterology*. — 1988. — Vol. 95, № 3. — P. 740–748.
12. Schjoldager B.T. Role of CCK in gallbladder function // *Ann. N Y Acad. Sci.* — 1994. — Vol. 713. — P. 207–218.
13. Быстровская Е.В., Ильченко А.А., Дроздов В.Н. и др. Изменение концентрации холецистокинина у больных желчнокаменной болезнью до и после холецистэктомии // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2010. — № 4. — С. 28–32.
14. Chijiwa K., Yamasaki T., Chijiwa Y. Direct contractile response of isolated gallbladder smooth muscle cells to cholecystokinin in patients with gallstones // *J. Surg. Res.* — 1994. — Vol. 56, № 5. — P. 434–438.
15. Portincasa P., Di Ciaula A., van Berge-Henegouwen G.P. Smooth muscle function and dysfunction in gallbladder disease // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2004. — Vol. 6, № 2. — P. 151–162.
16. Zuo-Liang Xiao, Piero Biancani, Martin C. Carey, Jose Behar. Hydrophilic but not hydrophobic bile acids prevent gallbladder muscle dysfunction in acute cholecystitis // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 37. — P. 1442–1450.
17. Xiao Z.L., Rho A.K., Biancani P., Behar J. Effects of bile acids on the muscle functions of guinea pig gallbladder // *Am. J. Physiol.* — 2002. — Vol. 283. — G87–G94.
18. Tomida S., Abei M., Yamaguchi T. et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis // *Hepatology*. — 1999. — Vol. 30. — P. 6–13.
19. van de Heijning B.J., van de Meeberg P.C. et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on in vitro gallbladder contractility in patients with cholesterol gallstones // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44. — P. 190–196.
20. Mehmet Refk Mas, Bilgin Comert, Nuket Mas et al. Effects of long term hydrophilic bile acid therapy on in vitro contraction of gallbladder muscle strips in patients with cholesterol gallstones // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13, № 32. — P. 4336–4339.
21. van der Werf S.D., van Berge Henegouwen G.P., Palsma D.M., Ruben A.T. Motor function of the gallbladder and cholesterol saturation of duodenal bile // *Neth. J. Med.* — 1987. — Vol. 30. — P. 160–171.
22. Behar J., Lee K.Y., Thompson W.R., Biancani P. Gallbladder contraction in patients with pigment and cholesterol stones // *Gastroenterology*. — 1989. — Vol. 97. — P. 1479–1484.
23. Guarino M.P., Cong P., Cicala M. et al. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones // *Gut*. — 2007. — Vol. 56, № 6. — P. 815–820.
24. van Erpecum K.J., van Berge Henegouwen G.P., Stolk M.F. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on gallbladder contraction and cholecystokinin release in gallstone patients and normal subjects // *Gastroenterology*. — 1990. — Vol. 99, № 3. — P. 836–842.
25. Лазебник Л.Б., Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. и др. Роль билиарных дисфункций в профилактике холелитиаза. Методические рекомендации. — М., 2012. — 33 с.