

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ

*Хисматуллина Г. Я., Волевач Л. В., Хакамова Г. А., Улямаева В. В., Быченкова М. А.*

Кафедра поликлинической медицины института последипломного образования (зав. — проф. Л. В. Волевач)  
Башкирского государственного медицинского университета

*Хисматуллина Гюльназ Ягафаровна*

*E-mail: gulnaz\_shoki@mail.ru*

### РЕЗЮМЕ

В данной статье представлены результаты исследования терапевтической эффективности препарата урсосан у 64 пациентов с хроническим некалькулезным холециститом с дисфункцией желчевыводящих путей (ЖВП) на фоне ожирения. Показано, что включение в комплексную терапию урсосан у больных с хроническим холециститом оказывает выраженный терапевтический эффект. При этом наряду с положительной динамикой клинических симптомов и показателей функционального состояния ЖВП, уменьшается литогенность желчи, нормализуется пищевое поведение.

**Ключевые слова:** холецистит, урсосан, пищевое поведение, молодой возраст.

### SUMMARY

The therapeutic efficiency of ursosan in 64 overweight patients with chronic noncalculous cholecystitis and dysfunction of biliary tract was evaluated. Including of ursosan in the complex therapy of patients with chronic noncalculous cholecystitis enhances the efficiency of therapy, causes the positive changes in clinical symptoms and indicators of the biliary tract function, diminishes the lithogenic properties of bile, normalize the food behavior.

**Keywords:** cholecystitis, ursosan, food behavior, young people.

В последние годы заметно увеличился интерес к проблеме сочетания патологии билиарного тракта и избыточного веса. На сегодняшний день болезни желчевыводящих путей наиболее часто встречаются в структуре патологии органов пищеварения, составляя от них 80%, а ожирение является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире, которое приобрело масштабы эпидемии. Кроме роста частоты этих заболеваний, отмечено неуклонное их «омоложение» [1,6,8]. Важнейшим направлением в современной терапии заболеваний желчевыводящей системы при сочетании с избыточной массой тела является восстановление моторно-тонической функции билиарного тракта, нормализация физико-химических свойств желчи, профилактика осложнений, нормализация массы тела.

В качестве лечебно-профилактического средства заболеваний билиарной системы, заслуживает внимания, препарат урсодезоксихолевой кислоты — Урсосан («ProMed CS Praha», Чехия). УДХК — гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота, которая синтезируется в печени

из 7-кетолитохолевой кислоты. Урсодезоксихолевая кислота способствует уменьшению энтерогепатической циркуляции гидрофобных желчных кислот, тормозит всасывание холестерина в кишечнике, оказывает умеренное ингибирующее влияние на активность ГМК-КоА-редуктазы и, тем самым, тормозит синтез холестерина в печени и уменьшает его секрецию в желчь. Изучены различные механизмы действия УДХК: цитопротективный, холеретический, гепатопротективный, антифибротический, иммуномодулирующий, антиоксидантный. Перечисленные механизмы действия УДХК являются патофизиологическим обоснованием ее использования в клинической практике, так как она влияет на механизмы развития, хронизации и прогрессирования заболеваний печени и желчных путей и открывает перспективу ее использования при ряде общих заболеваний [2,3].

**Цель исследования:** оценить эффективность препарата УДХК у пациентов с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) с гипомоторной дисфункцией желчевыводящих путей на фоне повышенного веса у лиц молодого возраста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование приняли участие 64 пациента в возрасте от 18 до 35 лет с диагнозом некалькулезный холецистит с признаками дисфункции желчевыводящих путей (ДЖВП) по гипотоническому типу при сочетании с ожирением первой степени. Все пациенты были разделены на две группы с учетом проводимой терапии. Пациентам I группы (32 человека) наряду с базисной терапией в схему лечения были включены: гипокалорийная диета и ежедневный прием препарата УДХК в дозе 10 мг/кг/сут. Всю дозу препарата пациенты принимали на ночь, с рекомендацией запивать достаточным количеством воды, препарат принимался в течение 4 недель. Вторую (II) группу составили 32 пациента с ХНХ, получавшие традиционное лечение: антибиотики (макролиды) по показаниям, спазмолитики, желчегонные. Диагноз «Хронический некалькулезный холецистит» был установлен в соответствии с классификацией хронического холецистита (Циммерман Я. С., 2002). Основными критериями УЗ-диагностики ХНХ явилось: 1) утолщение стенки ЖП (более 3 мм) и повышение ее экзогенной плотности (за счет воспалительного отека и разрастания фиброзной ткани), 2) наличие ультрасонографического симптома Мерфи (болезненности в точке ЖП при надавливании УЗ-датчиком), 3) увеличение размеров ЖП более чем на 5 см от верхней границы нормы, 4) наличие тени от стенок ЖП в виде «нимба» вокруг него, бедного эхосигналами. Указанные группы были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести изменений в желчевыводящей системе.

Все пациенты обследовались по единой программе, которое включало изучение клинических проявлений, лабораторно-инструментальных показателей, типов расстройств пищевого поведения. Обследование больных проводилось до начала лечения и через 4 недели, после завершения курсовой терапии. Клинический раздел включал изучение болевого, диспепсического, астено-вегетативного синдромов, с оценкой тяжести симптомов. Лабораторно-инструментальный раздел включал общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови (общий белок и белковые фракции, билирубин и его фракции, АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, холестерин и его фракции, СРБ, тимоловая проба, определение панкреатических ферментов в крови и моче, коагулограмма, сахар крови) копрологический тест, изучение кишечной микрофлоры, с выделением четырех степеней тяжести дисбиоза по классификации С. Д. Митрохина (1998), УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, эзофагогастродуоденоскопия. Для выявления типов расстройств пищевого поведения применяли Голландский опросник пищевого поведения DEBQ, который направлен на выявление ограничительного (первые 10 вопросов), эмоциогенного (следующие 13 вопросов) и экстерналистического (остальные 10 вопросов)

типов пищевого поведения. Он состоит из 33 вопросов, каждый из которых имеет 5 вариантов ответа: «никогда», «редко», «иногда», «часто», «очень часто», которые оцениваются по шкале от 1 до 5, за исключением 31 — пункта, который имеет обратные значения [4]. Подсчет баллов по каждой шкале производили путем сложения оценок по каждому пункту и деления получившейся суммы на количество пунктов в данной шкале.

Для выявления и верификации избыточной массы тела использовались следующие критерии: масса тела, рост. Избыточная масса тела и ожирение расценивалась согласно рекомендации ВОЗ. За нормальную массу тела принимались значения индекса массы тела (масса тела (кг)/рост ( $m^2$ )) 18,5–24,9 кг/м, за избыточную массу тела (ИМТ) принимались значения индекса массы тела 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>. За ожирение 1 степени индекс массы тела 30,0–34,9 (классификация Международной группы по ожирению ВОЗ (IOTF WHO, 1997). Критериями исключения были лица со вторичным, симптоматическим ожирением (церебральным, эндокринным, с установленным генетическим дефектом), лица с местным ожирением, пациенты, страдающие нервной булимией, артериальной гипертензией, другой выраженной сопутствующей патологией, беременные женщины. Статистический анализ данных осуществлялся с использованием стандартных пакетов программ (Statistica, MS Excel) для персональных компьютеров. Сравнение двух независимых выборок осуществляли с применением  $t$  — критерия Стьюдента для количественных данных при нормальном распределении величин показателя или  $U$  — критерия Манна-Уитни для порядковых данных и для количественных данных при отличающемся от нормального распределения величин показателя. Для оценки достоверности различий результатов наблюдения между двумя группами применяли « $c^2$ » — тест и критерий Фишера (абсолютные показатели). Проверка статистических гипотез выполнялась при критическом уровне  $p=0,05$ .

Проведенные исследования выполнены в соответствии с Хельсинской декларацией (одобрено этическим комитетом учреждения).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования основными клиническими проявлениями у пациентов при сочетании ХНХ с избыточной массой тела были болевой, диспепсический и астеновегетативный синдромы. Важным критерием эффективности терапии хронического холецистита, дисфункций желчевыводящих путей было устранение болевого и диспепсического синдромов.



Рис. 1. Оценка клинических симптомов в первой группе (%)



Рис. 2. Оценка клинических симптомов во второй группе (%)

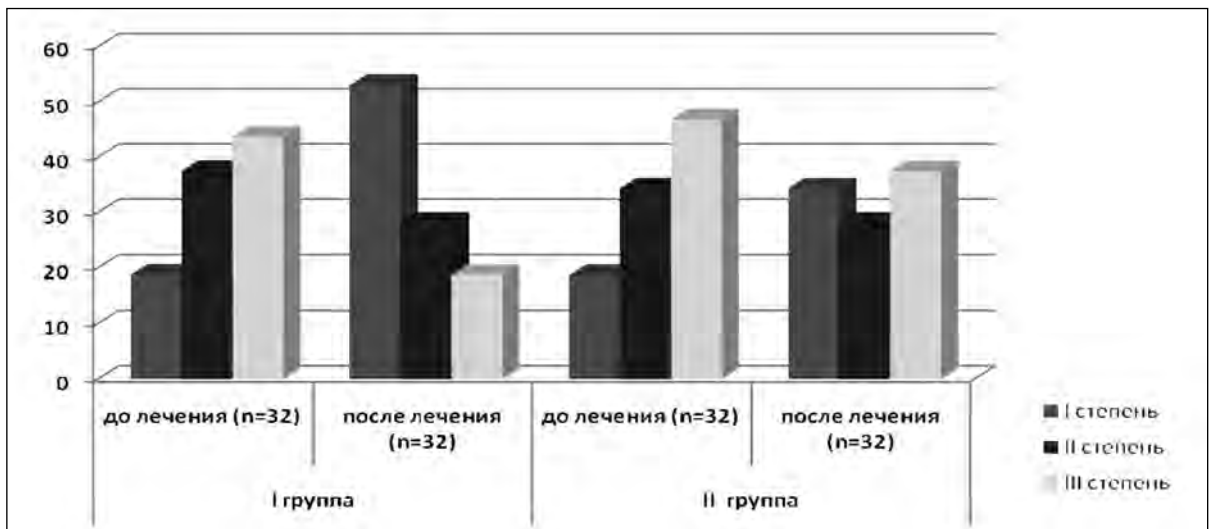


Рис. 3. — Результаты исследования биоценоза толстой кишки у лиц с заболеваниями желчевыводящей системы в ходе лечения (%)

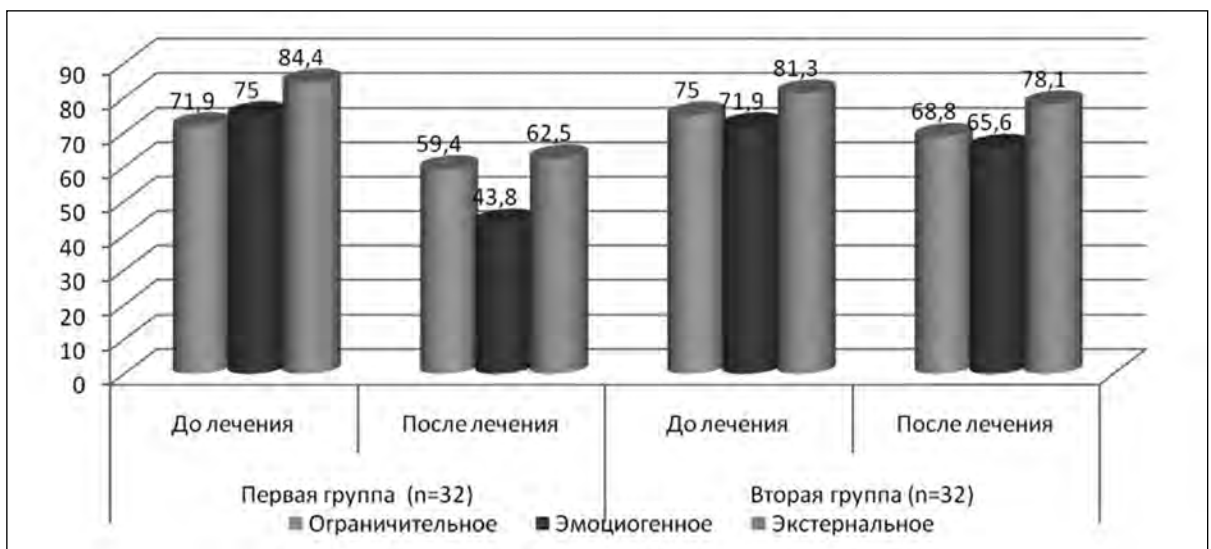


Рис. 4. — Динамика частоты расстройств пищевого поведения у исследуемых пациентов в ходе лечения (%)

В первой (I) группе пациентов до лечения жалобы на боли предьявляли 68,8% пациентов. Диспепсический синдром был выявлен практически у всех больных. Так, на тошноту жаловались 59,4% больных, на горечь во рту по утрам 56,2%, неустойчивый стул был выявлен у 37,5% больных, метеоризм у — 46,8%. Непереносимость жирной пищи и алкоголя отметили 12,5% и 37,5% пациентов. После недельной проведенной терапии с применением УДХК полное исчезновение болевого синдрома отметили большинство пациентов, уменьшились болевые ощущения и изменился их характер: значительно снизилась продолжительность, интенсивность и частота появления болей. Комплексная терапия хронического холецистита с использованием препарата УДХК чаще купировала диспепсический синдром: тошноту, горечь, метеоризм, запоры. К концу курса лечения диспепсические проявления сохранились лишь у 6,25% пациентов первой группы. Во второй (II) группе болевой синдром был отмечен у 71,9% пациентов. Симптомы диспепсии выражались в виде тошноты (56,3%), плохого аппетита (31,3%), горечи (46,8%), непереносимости жирной пищи и алкоголя (34,4% и 9,3%). В процессе недельной стандартной терапии боль полностью исчезла у 15,6% пациентов, у 46,8% — боль уменьшилась. Явления диспепсии во второй группе были купированы в более отдаленные сроки, по сравнению с первой группой пациентов. К концу курса стандартной терапии болевой синдром сохранился у 18,8% пациентов второй группы.

При изучении эффективности действия препарата УДХК оценивались также явления астеновегетативного синдрома. Так, в первой и во второй группах пациенты предьявляли жалобы на раздражительность (65,6% — 62,5%), нервозность (28,1% — 31,3%), ослабление внимания (37,5% — 40,6%), затруднение расслабления (65,6% — 68,8%), беспокойство (71,9% — 75,0%), общую слабость (78,1% — 81,3%), расстройство сна (40,6% — 43,8%), головные боли (34,4% — 37,5%), плаксивость (6,3% — 9,4%), соответственно. На фоне применения комплексного лечения у пациентов первой группы изменялись клинические проявления астеновегетативного синдрома: к концу курса терапии исчез — у 37,5% (12), уменьшился — у 53,1% (17), без изменений — у 15,6% (5), а в группе сравнения исчез — у 18,7% (6), уменьшился — у 50% (16), не изменился у 28,1% (9) пациентов. По результатам проведенного исследования у всех больных принимавших препарат УДХК отмечалась статистически достоверная положительная клиническая динамика в виде уменьшения интенсивности болевого синдрома, достоверно значимое улучшение самочувствия, выраженной и достоверно положительной динамики всех компонентов диспепсического синдрома в сравнении со II группой, получавшей только базисную терапию. Это дает основания считать, что терапия УДХК способствует ослаблению и устранению болей, связанных с дисфункцией

желчного пузыря, что в конечном итоге приводит к улучшению общего самочувствия пациентов.

В объективизации клинических эффектов препарата УДХК был использован метод ультразвукового исследования. Так, данные таблицы 1 демонстрируют, что курсовая терапия урсосаном привела к достоверному уменьшению толщины стенок и размеров желчного пузыря. Это, несомненно, свидетельствует об уменьшении воспалительных процессов в стенке желчного пузыря и восстановлении его моторно-эвакуаторной функции.

При изучении биохимических показателей крови пациентов обеих групп было выявлено наличие дислипидемии и изменения маркеров холестаза, в то время как существенных изменений показателей в пигментной, фибриогенообразовательной, белковообразовательной функциях печени не наблюдалось. Так, в I группе больных по окончании курса терапии наблюдалось уменьшение уровня холестерина и ХС ЛПНП, ТГ, индекса атерогенности и наблюдалась тенденция к снижению маркеров холестаза — уменьшение в крови уровня j-глобулинов и ГГТП, ЩФ (таблица 2).

В ходе исследования было изучено влияние терапии на состояние биоценоза толстой кишки в каждой группе (таблица 3). В группе пациентов, принимавших урсосан была выявлена положительная динамика в нормализации облигатной микрофлоры кишечника, которая выражалась в значимом уменьшении дисбиоза III степени и устранением клинических проявлений, чаще в виде метеоризма, обусловленных дисбиотическими нарушениями кишечника (рис. 3).

Анализ результатов опросника DEBQ показал наличие различных типов нарушения пищевого поведения. Экстернальный тип РПП был выявлен у 84,4% и 81,3%; эмоциогенный тип — у 75,0% и 71,9%; ограничительный тип — у 71,9% и 75,0% пациентов первой и второй групп соответственно. Статистически достоверное снижение частоты всех типов нарушений РПП был выявлен у лиц первой группы, принимавших урсосан (рисунок 4). Кроме того, у лиц первой группы было отмечено снижение частоты смешанных РПП (с 59,3% до 28,1%, во второй группе — с 56,2% до 53,1%), преобладающим стало однокомпонентное РПП (с 21,9% до 34,4%, во второй группе — с 21,9% до 18,8%), появились лица с рациональным пищевым поведением (12,5%) по сравнению с лицами второй группы.

В целом, комплексное лечение с применением УДХК пациенты переносили хорошо, побочных реакций не наблюдалось. Динамика состояния пациентов в основной группе в процессе лечения свидетельствует о высокой клинической эффективности проводимой терапии.

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ, (M±m, %)				
Клинический признак (%)	Первая группа (n=32)		Вторая группа (n=32)	
	До лечения	После лечения	До Лечение	После лечения
Боли в эпигастрии	68,8 (22) p=0,000001	6,3 (2)	71,9 (23) p=0,000001	12,5 (4)
Тупые, длительные	56,3 (18) p=0,000001	0,0	59,4 (19) p=0,000001	3,1 (1)
Приступообразные	18,8 (6) p=0,052	3,1 (1)	18,8 (6) p=0,366	12,5 (4)
«Пузырные симптомы»	18,8 (6) p=0,012	0,0	21,8 (7) p=0,074	6,3 (2)
Показатели УЗИ: Толщина стенок ЖП, (мм)	3,20±0,035 ***	2,60±0,036	3,10±0,032 ***	2,81±0,068
Исходный объем ЖП, (мл)	36,17±2,3**	32,7±0,9	36,19±3,2	35,8±2,8
Объем ЖП в конце желче- гонной пробы, (мл)	17,45±0,12 ***	11,25±0,07	17,49±0,06 ***	14,71±0,15

\* достоверное отличие до и после лечения (p<0,05)

\*\* достоверное отличие до и после лечения (p<0,01)

\*\*\* достоверное отличие до и после лечения (p<0,001)

(Mann-Whitney U Test)

Таблица 2

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У ОБСЛЕДУЕМЫХ (M±m)				
Показатели	Первая группа (n=32)		Вторая группа (n=32)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ХС ммоль/л	4,537±0,034	4,112±0,044 ***	4,547±0,034 **	4,423±0,056
ТГ ммоль/л	1,418±0,046	1,315±0,023 **	1,468±0,046 *	1,446±0,014
ХС ЛПВП моль/л	1,039±0,34	1,226±0,004 *	1,139±0,34	1,136±0,009
ХС ЛПНП моль/л	2,854±0,045	2,288±0,029 ***	2,741±0,045 **	2,630±0,032
ХС ЛПОНП моль/л	0,669±0,028	0,620±0,012 ***	0,692±0,028	0,682±0,007
ИА	3,366±0,045	2,353±0,021 ***	2,992±0,045 **	2,893±0,067
Общий белок, г/л	70,76±1,15	71,18±0,14 *	71,86±0,23	71,80±0,33
Альбумины, %	55,13±1,19	52,12±0,23 ***	54,33±0,05	53,21±0,12 ***
α <sub>2</sub> , %	8,16±0,33	7,43±0,01 ***	8,21±0,02	7,81±0,03 ***
γ, %	15,24±0,28	12,69±0,17 ***	15,18±0,22	15,07±0,18 *
Общий билир. мкмоль/л	12,34±0,28	12,14±0,27 *	12,78±0,13	12,61±0,21 **
АЛТ, Ед/л	22,01±0,12	17,23±0,01 ***	22,12±0,07	19,23±0,05 ***
АСТ, Ед/л	22,85±0,13	16,47±0,01 ***	23,05±0,01	20,17±0,04 ***
ЩФ Ед/л.	171±0,24	115,74±0,03 ***	170,89±0,03	159,14±0,03 ***
ГГТП, ед/л	31,27±1,8	18,33±1,16 ***	32,18±1,23	27,56±1,44 ***

Примечание: достоверность различий основной и контрольной групп:

\* — p<0,05; \*\* — p<0,01; \*\*\* — p<0,001

Mann-Whitney U Test

Таким образом, комплексное лечение пациентов с патологией билиарной системы при сочетании с ожирением с применением препарата урсосан приводит к значительному улучшению клинико-биохимических показателей, устраняет проявления диспепсического синдрома, приводит к купированию болевого синдрома, за счет нормализации моторики ЖВС, приводит к гармонизации пищевого поведения. Последнее является неотъемлемой частью программы нормализации веса, а значит и профилактики камнеобразования в последующем. Следовательно, препарат урсосан необходимо рекомендовать пациентам в комплексной терапии заболеваний желчного пузыря и желчевыводящей системы, особенно у лиц с избыточным весом.

Проведенное исследование позволило сделать нам следующие выводы:

1. У пациентов с заболеваниями желчного пузыря и желчевыводящей системы применение препарата урсосан приводит к быстрому купированию диспепсического и болевого синдромов.

2. Применение урсосана способствует коррекции моторно-тонических расстройств желчного пузыря и нормализации физико-химических свойств желчи.

3. На фоне лечения урсосаном у больных отмечается улучшение показателей пищевого поведения.

4. Клиническая эффективность урсосана независимо от вида билиарной дисфункции позволяет считать урсосан препаратом выбора на любом этапе современной терапии, как с лечебной, так и с профилактической целью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация медицинских обществ по качеству; ред. В.Т. Ивашкин. М.: Гэотар Медиа, 2008. — 700 с.
2. Ильченко А.А. Фармакотерапия при заболеваниях желчного пузыря и желчных путей. М.: МИА, Герус, 2010. — 160 с.
3. Маев И.В. Болезни билиарного тракта: диагностика и лечение. Учебное пособие. Москва, 2010. — 88 с.
4. Лобыкина Е.Н. Психологические аспекты пищевого поведения при ожирении. Неврологический вестник 2006. — Т. XXXVIII, вып. 3-4 — С. 96-98.
5. Маев И.В. Патогенетические механизмы формирования патологии гепатобилиарной патологии у больных с метаболическим синдромом и пути их коррекции. Гастроэнтерология. — 2008. — № 2. — С. 24-27.
6. Ожирение: Этиология, патогенез, клинические аспекты. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: МИА, — 2004. — С. 456.
7. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии их решения. Всемирная организация здравоохранения. Женева 2009. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response/edited by Francesco Branca, Haik Nikogosian and Tim Lobstein
8. Ткач С.М. Гастроэнтерологические последствия избыточной массы тела и ожирения. Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. — 2007. — № 20/1. — С. 54-55.
9. Циммерман Я.С. Хронический холецистит и его клинические маски: диагностика и дифференциальная диагностика. Клиническая медицина. — 2006. — Т. 84, № 5. — С. 4-12.
10. Advances in gastrointestinal pharmacotherapy. Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 3, № 12. — P. 1167-1179.
11. Mendez-Sanchez N. Lithiasic cholecystitis: do we have real non-surgical options? Rev. Gastroenterol. Mexico. — 2005. — Vol. 70, suppl. 3. — P. 73-5.