

ЦИТОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ УРСОДЕОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА СЛИЗИстую ОБОЛОЧКУ ОРГАНОВ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С СОЧЕТАНИЕМ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Селезнева Э.Я., Ильченко А.А., Чикунова Б.З.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Селезнева Эльмира Яватовна

Тел.: 304 3084

E-mail: seleznevael@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Проведено клиничко-морфологическое исследование у больных пожилого возраста с сочетанием желчнокаменной болезни и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Показано, что длительная урсотерапия не оказывает отрицательного влияния на клиническое течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, не вызывает ее обострений у больных пожилого возраста. Данные гистологического исследования гастро- и дуоденобиоптатов на фоне лечения демонстрируют положительное влияние урсодеоксихолевой кислоты (УДХК) на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки с частичным восстановлением ее структуры, что обусловлено ее цитопротективным эффектом. **Ключевые слова:** урсодеоксихолевая кислота; слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки.

SUMMARY

Was made a clinical-morphological study of elderly patients with a combination of cholelithiasis and duodenal ulcer. Was shown that prolonged ursoterapiya does not adversely affect the clinical course of duodenal ulcer, does not cause exacerbations of her elderly patients. These histological study of gastroesophageal and duodenobiotatov during treatment showed a positive effect of the ursodeoxycholic acid (UDCA) on the mucous membrane of the stomach and duodenum with the partial restoration of its structure, due to its cytoprotective effect.

Keywords: Ursodeoxycholic acid; mucosa of the stomach and duodenum.

Свойственная пожилому возрасту полиморбидность требует разработки новых подходов к рациональной фармакотерапии при сочетанной патологии.

Одним из наиболее частых сочетаний при заболеваниях гастродуоденальной зоны у больных пожилого возраста является язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) или двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) с патологией желчного пузыря, внепеченочных, желчных протоков и составляет не менее половины (50,9%) больных (В. З. Маховский, 1995).

На основании многих наблюдений основной патологией считают ЖКБ, а язвенную болезнь — сочетанным заболеванием (О. Б. Милонов, 1987; Л. И. Хнох, И. Х. Фельтшинер, 1976; Ю. Ю. Аврамов 1984). В то же время другие авторы в качестве основной патологии считают язвенную болезнь, а ЖКБ считают сочетанным заболеванием (П. Г. Дееничен, 1975; В. М. Седов, 1991; Л. В. Поташов, 1999 и др.).

По данным М. С. Юнусова, наблюдавшего 126 больных ЯБ ДПК, дисфункция желчных путей выявлена в 54% случаев, в том числе гипомоторная дискинезия желчного пузыря — в 72% случаев. При микроскопическом исследовании желчи у этих больных в 66% случаев обнаружены кристаллы холестерина, а при сочетании дисфункции желчного пузыря со спазмом сфинктера Одди — в 86% случаев. Биохимическое исследование желчи показало снижение холато-холестеринового коэффициента, более выраженное при сочетании гипокинезии желчного пузыря со спазмом сфинктера Одди [1].

В работах А. А. Ильченко показано, что хроническое течение язвенной болезни в большинстве случаев сопровождается функциональными нарушениями билиарного тракта, дисхолией, а у ряда пациентов — и формированием желчных камней. По мнению А. А. Ильченко (2004), ЖКБ наиболее

часто сочетается с эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки [2].

Так, по данным отделения патологии желчных путей ЦНИИГ, где в течение 15 лет активно занимались подбором больных на растворение желчных камней, столкнулись с фактом, свидетельствующим о том, что ЖКБ часто сочетается с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки [3]. Так, по данным, относящимся к 1996–1997 гг., из 177 пациентов с ЖКБ у 49 (27,6%) было выявлено сочетание с ЯБ ДПК. Авторы считали, что «пока трудно объяснить такое сочетание». Как ЖКБ, так ЯБ ДПК в отдельности являются часто встречающимися заболеваниями, поэтому можно предположить случайное их сочетание. Однако нельзя исключить и общность патогенетических механизмов, так как известно, что у больных после оперативных вмешательств на желудке развивается ЖКБ, частота которой может достигать 40% [4].

Учитывая, что основным фактором литогенеза является снижение способности желчи поддерживать холестерин в солюбилизированном состоянии, основным корригирующим средством являются препараты желчных кислот (ЖК), которые образуют с холестерином так называемые «жидкие» кристаллы и растворяют тем самым холестериновые камни [5–7].

Однако наличие язвенного процесса в желудке или в луковице двенадцатиперстной кишки считается противопоказанием к урсотерапии. По данным литературы известно, что наличие ЯБ ДПК в качестве сопутствующего ЖКБ заболевания создает серьезные препятствия для проведения литолитической терапии.

Многочисленные исследования подтверждают, что при дуоденогастральном и гастроэзофагеальном рефлюксах рефлюктат, содержащий гидрофобные ЖК, оказывает повреждающее действие на СО желудка и пищевода, в то время как УДХК, обладающая гидрофильными свойствами, обладает цитопротективным эффектом [8].

Таким образом, существует мнение, что препараты ЖК оказывают повреждающее действие на СО желудка и поэтому противопоказаны при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны. Для подтверждения или опровержения этого мнения проведено изучение влияния УДХК на СО желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ЖКБ, сочетающейся с ЯБ ДПК.

Цель исследования: изучить влияние УДХК на клиническое течение ЯБ ДПК и на СО желудка и двенадцатиперстной кишки у больных пожилого возраста с ЖКБ, сочетающейся с ЯБ ДПК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным исследований, проведенных в отделении патологии желчных путей ЦНИИГ с 2003 по 2008 год, у 763 больных ЖКБ в 18% случаев (138 пациентов) было выявлено сочетание с ЯБ ДПК.

С целью изучения влияния УДХК на СО желудка и двенадцатиперстной кишки было обследовано 50 больных ЖКБ в сочетании с ЯБ ДПК: 27 женщин и 23 мужчины в возрасте от 62 до 75 лет. Больные были сопоставимы по возрасту. Группу сравнения составили 20 больных ЖКБ в сочетании с ЯБ ДПК в стадии ремиссии, которым урсотерапия была временно отложена.

Продолжительность «язвенного» анамнеза у обследованных больных колебалась от 5 до 25 лет.

Все больные имели ЯБ ДПК в стадии обострения и в разработку включены только через 1 месяц после наступления ремиссии на фоне противоязвенной терапии.

Больным с обострением ЯБ ДПК назначалась противоязвенная терапия с включением ИПП (рабепразол) в дозе 40–60 мг в сутки, в зависимости от выраженности процесса сроком 21 день. При выявлении *Helicobacter pylori* назначалась общепринятая «тройная» антихеликобактерная терапия с включением кларитромицина 1000 мг в сутки и амоксициллина 2000 мг в сутки на 7–10 дней [9].

Через один месяц после купирования обострения ЯБ ДПК больным проводилось контрольное эндоскопическое исследование, при котором выявлялся постязвенный рубец линейной формы. При наличии показаний к литолитической терапии у больных с сочетанием ЖКБ и ЯБ ДПК назначалась урсотерапия.

Пациенты принимали УДХК по 10 мг/кг/сутки в сроки от 3 до 12 месяцев. 38 из 50 больных (79,1%) литолитическая терапия проводилась свыше 6 месяцев. Всю суточную дозу препарата УДХК больные принимали однократно вечером перед сном (период максимального функционального покоя желчного пузыря).

Клиническую симптоматику оценивали с помощью специально разработанной карты, а контроль за течением язвенной болезни осуществляли с помощью эндоскопического исследования не реже одного раза в месяц.

Прицельную биопсию из СО желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки проводили 20 больным основной обследуемой группы до начала и через 3 месяца лечения УДХК. В группе сравнения (10 человек), в которой урсотерапия была отложена, также проведена биопсия СО желудка и двенадцатиперстной кишки при первичном обследовании и через 3 месяца.

Биопсийный материал фиксировали в 10%-ном нейтральном, забуференном по Лилли формалине, после чего подвергали стандартной гистологической обработке с получением парафиновых срезов толщиной 5 мкм. Для оценки общепатологических изменений слизистой оболочки парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамическое клинико-эндоскопическое наблюдение за больными опытной и контрольной группы, проведенное в течение 3–6 месяцев, не выявило обострения язвенной болезни. Динамика клинических симптомов на фоне урсотерапии представлена в *таблице*.

Анализ данных таблицы показывает, что на фоне приема препаратов УДХК клинических признаков обострения ЯБ ДПК у больных пожилого возраста с сочетанием ЖКБ и ЯБ ДПК выявлено не было.

Для наглядности данные таблицы представлены в виде диаграммы (*рис. 1*).

По данным эндоскопического исследования через 3 месяца язвенный дефект у обследуемых больных не выявлялся

При гистологическом анализе гастробиоптатов до лечения выявлялись признаки активного гастрита тела желудка, признаки воспаления и дистрофии эпителия СО желудка: инфильтрация покровного эпителия лейкоцитами и лимфоцитами, собственная пластинка обильно инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими клетками (*рис. 2 см. на цветной вклейке*). После лечения УДХК отмечалась положительная динамика — частичное восстановление структуры СО желудка, слабо выраженная лимфоплазмоцитарная собственная пластинка слизистой оболочки (*рис. 3 см. на цветной вклейке*).

При гистологическом исследовании дуоденобиоптатов больных как опытной, так и в группе сравнения, выполненном до начала лечения, выявили типичные изменения в СО, характерные для хронического

течения язвенной болезни. Основными признаками являлись дистрофические и воспалительные изменения эпителия, которые выражались в вакуолизации цитоплазмы, пикнозе ядер со сдвигом их в апикальном направлении и приобретении овальной формы и свидетельствовали о трофических нарушениях и развитии отека собственной пластинки слизистой оболочки (СПСО). В отдельных случаях выявлялись очаги геморрагического пропитывания, являющегося результатом повышенной проницаемости стенки сосудов и нарушения микроциркуляции. Зона воспалительной инфильтрации в части случаев распространялась до мышечной пластинки СО, в других занимала часть СПСО (*рис. 4 см. на цветной вклейке*). Гистологическое исследование дуоденобиоптатов, полученных через 3 месяца, показало, что в группе больных, не получавших УДХК, гистологическая картина мало отличалась от исходной, в то время как в группе больных, получавших УДХК, отмечена положительная динамика (*рис. 5 см. на цветной вклейке*).

Таким образом, проведенные исследования показали, что длительная урсотерапия (в сроки до 3 месяцев) не оказывает отрицательного влияния на клиническое течение ЯБ ДПК у больных пожилого возраста. Данные гистологического исследования гастро- и дуоденобиоптатов, проведенные до начала лечения УДХК, выявили дистрофические и воспалительные изменения в СО с вовлечением в процесс не только эпителия собственного слоя СО, но и клеточных элементов в ней с реакцией

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ СОЧЕТАНИЕМ ЖКБ И ЯБДПК ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ И ЧЕРЕЗ 3–6 МЕСЯЦЕВ ПРИЕМА УДХК (n = 50)

Симптомы	До начала лечения УДХК n = 50 (%) от общего числа больных)	Через 3 месяца лечения УДХК n = 50 (%) от общего числа больных)	Через 6 месяцев лечения УДХК n = 50 (%) от общего числа больных)
Боль и /или ощущение дискомфорта в области эпигастрия, постоянные или возникающие периодически, различной интенсивности и продолжительности, не связанные с приемом пищи	8 (16,3%)	—	—
Боль или ощущение дискомфорта в области эпигастрия, правого подреберья, носящие «голодный» характер, возникающие через 3 часа после приема пищи	11 (23,2%)	—	—
Изжога	26 (53,5%)	3 (6,9%)	1 (2,3%)
Постоянное или периодически возникающее ощущение горечи во рту	44 (88,4%)	10 (21%)	6 (11,6%)
Тошнота	19 (39,5%)	8 (16,3%)	3 (6,9%)
Постоянное или периодически возникающее ощущение сухости во рту	14 (27,9%)	8 (16,3%)	3 (6,9%)
Отрыжка	10 (20,9%)	7 (14%)	6 (11,6%)
Неустойчивый стул с преобладанием запоров	29 (58%)	14 (28%)	6 (11,6%)
Неустойчивый стул с преобладанием поносов	18 (37,2%)	19 (39,5%)	14 (28%)

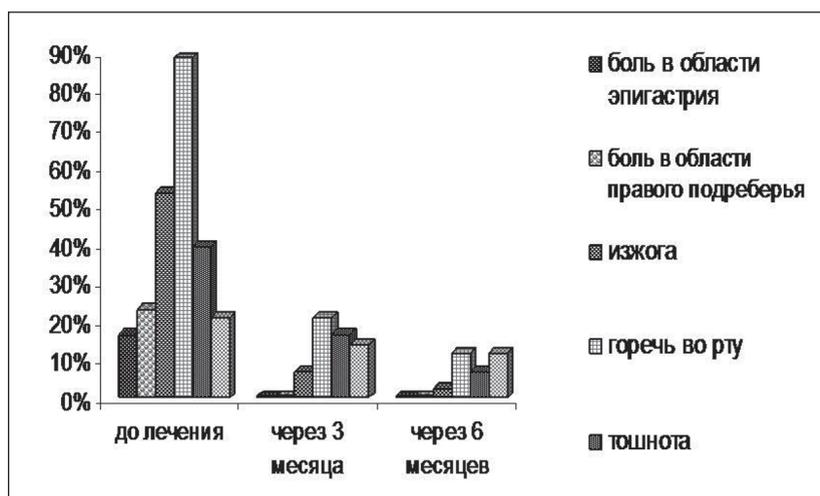


Рис. 1. Динамика клинических симптомов на фоне урсотерапии

сосудов микроциркуляторного русла. После трехмесячного курса УДХК отмечено положительное влияние на СО желудка и двенадцатиперстной кишки с частичным восстановлением структуры, что подтверждается гистологическими исследованиями.

Положительное влияние УДХК на СО желудка и двенадцатиперстной кишки связано прежде всего с ее цитопротективным эффектом [10]. Доказано антиапоптотное действие УДХК. Отмечено положительное влияние УДХК при рефлюкс-гастрите [8; 10–12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Юнусов М. С. Особенности билиарного тракта у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Мат. 9-й Рос. Гастроэнтерол. недели, 20–23 октября 2003, Москва // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — Т. 13, № 5. — С. 110.
2. Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь. — М.: Анахарсис, 2004. — 196 с.
3. Ильченко А. А., Шibaева Л. О., Чикунова Б. З. Желчнокаменная болезнь и изменения слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки // Рос. гастроэнтерол. журн. — 1998. — № 1. — С. 20–25.
4. Минушкин О. Н., Масовский Л. В., Хохлова С. Ю. Холелитиаз после резекции желудка // Фальк-симпозиум, 21–22 июня 1996. — Санкт-Петербург. — С. 260.
5. Иванченкова Р. А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. — М.: Атмосфера, 2006. — 416 с.
6. Лазебник Л. Б., Ильченко Л. Ю., Голованова Е. В. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения // Consilium medicum. — 2002. — № 2. — С. 10–14.

ВЫВОДЫ

1. Длительная литолитическая терапия УДХК не оказывает отрицательного влияния на течение ЯБ ДПК.

2. По данным гистологического исследования, назначение УДХК больным пожилого возраста с сочетанием ЖКБ и ЯБ ДПК оказывает положительное влияние на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, способствуя восстановлению ее структуры.

7. Sauerbruch T., Paumgartner G. Therapy der Cholelithiasis // Internist. — 1986. — № 27. — S. 643.
8. Ильченко А. А., Богатырева О. Е., Шibaева Л. О. и др. Урсодезоксихолевая кислота. Клинико-морфологическое исследование при желчнокаменной болезни, сочетающейся с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны // Южно-рос. мед. журн. — 2002. — № 1. — С. 48–53.
9. Минушкин О. Н., Зверков И. В. Дифференцированное лечение больных язвенной болезнью // 2-я неделя гастроэнтерологии. — СПб., 1996. — С. 48.
10. Ильченко А. А. Желчные кислоты в норме и патологии // Мед. информ. издание. — 2009. — № 3 (5). — С. 1–8.
11. Triantafyllidis J. K. et al. Influence of various concentration of cholic and urodeoxycholic acid in histology, ploidy and rate of cell proliferation of rat large bowel mucosa // Gut. — 2000. — Vol. 47, Suppl. III. — A260.
12. Endogenous Bile Acids: a fine balance between cell protection and apoptosis // По материалам Falk symposium No 117: «Hepatology 2000» May 4–6, 2000. — Munich, Simposium of Honour of professor Gustav Paumgartner.

**ЦИТОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ УРСОДЕОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ
НА СЛИЗИстую оболочку ОРГАНОВ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ
У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С СОЧЕТАНИЕМ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ
БОЛЕЗНИ И ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ**

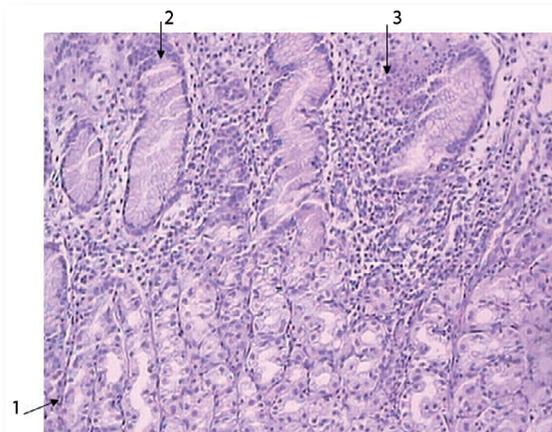


Рис. 2. Активный гастрит тела до лечения. Выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки СО: инфильтрована лимфоцитами и лейкоцитами. Окраска гематоксилином + эозином. $\times 200$
1 — фундальные железы
2 — поверхностный эпителий
3 — выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки СО

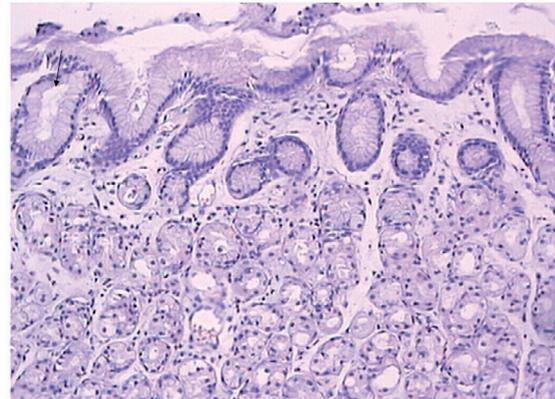


Рис. 3. Фундальный отдел желудка после лечения. Стрелка: слабо выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. Окраска гематоксилином + эозином. $\times 120$

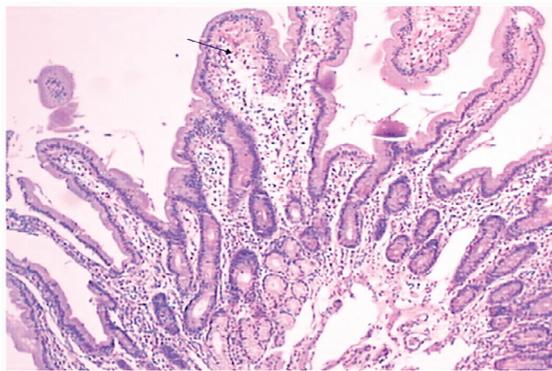


Рис. 4. Хронический умеренно выраженный бульбит до лечения УДКХ. Умеренная лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки луковицы ДПК. Стрелка: лимфоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином + эозином. $\times 120$



Рис. 5. Хронический слабо выраженный бульбит после лечения УДКХ. Слабо выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки луковицы ДПК. Стрелка: лимфоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином + эозином. $\times 120$