ЭФФЕКТИВНОСТЬ УРСОТЕРАПИИ ПРИ ХОЛЕСТЕРИНАССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Ильченко А. А., Дрожжина Ю. В.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Ильченко Анатолий Афанасьевич
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д.86
Тел.: 8(495) 304 30 87
E-mail: cholerez@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: дать оценку характеру липидных нарушений при холестеринассоциированной патологии билиарного тракта и определить влияние гиперхолестеринемии на эффективность урсотерапии при билиарном сладже холестеринового генеза, холестериновом холецистолитиазе и полипозной форме холестероза желчного пузыря.

Материал и методы: обследовано 450 больных с холестеринассоциированной патологией билиарного тракта: 100 — с билиарным сладжем (БС), 200 — с холецистолитиазом (ХЛ), 150 — с полипозной формой холестероза желчного. У всех больных оценены уровни содержания в сыворотке крови общего холестерина (ОХС), ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, а у 52 больных с БС, 128 больных с ХЛ и 81 больного с ХЖП прослежена динамика этих показателей после 3-месячного курса лечения урсодеоксихолевой кислотой (УДХК). Для оценки влияния гиперхолестеринемии на эффективность литолитической терапии 180 пациентов с БС, ХЛ и ХЖП были разбиты на 3 группы по 60 человек в каждой (30 — с нормохолестеринемией и 30 — с гиперхолестеринемией). УДХК (Урсосан) назначали в дозе 10 мг/кг массы тела однократно на ночь. Контроль за элиминацией БС, растворением желчных камней и холестериновых полипов осуществляли с помощью УЗИ через каждые 3 месяца.

Результаты: гиперхолестеринемия была выявлена в 57,5% случаев (у 259 из 450 пациентов). После 3-месячного курса терапии УДХК отмечена положительная динамика: снижение уровня ОХС до нормальных показателей в зависимости от вида холестеринассоциированной патологии выявлено в 50,6 – 63,5%. При этом наибольший эффект УДХК оказывает при уровне ОХС в сыворотке крови пределах от 5,3 до 6,6 ммоль/л, где снижение показателей ОХС до нормы было у большинства больных. Гиперхолестеринемия является фактором, снижающим эффективность УДХК. Так, частота полной элиминации БС при нормохолестеринемии составила 96,7%, в то время как при гиперхолестеринемии она равнялась 70% ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция сохранялась и в других группах больных с холестеринассоциированной патологией билиарного тракта.

Заключение: при отсутствии факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных с холестеринассоциированной патологией билиарного тракта, протекающей на фоне умеренно выраженной гиперхолестеринемии, урсотерапия позволяет добиться липидкорригирующего эффекта без применения статинов.

Ключевые слова: холестероз желчного пузыря; урсотерапия.

SUMMARY:

Aim: To assess of lipid disorders nature in holesterinassociated pathology of biliary tract and determine the hypercholesterolemia effect on the effectiveness of ursotherapy at biliary sludge of cholesterol genesis, cholesterol cholicyststoliteasis and polypous form of cholesterosis gallbladder.

Material and Methods: We included 450 patients with pathology holesterinassociated pathology of biliary tract: 100 - with biliary sludge (BS), 200 - with cholicyststoliteasis (CL), 150 - with polypous form of cholesterosis gallbladder (CGB). All patients evaluated the levels of common cholesterol (CC), HDL cholesterol and LDL

Gastro_8_09-12.indd 96 11.12.2009 14:41:28

cholesterol in serum. 52 patients with BS, 128 patients with HL and 81 patients with CGB was identified dynamics of these indicators after 3-month course of Ursodeoxycholic acid (UDCA) treatment. To assess the influence of hypercholesterolemia on the effectiveness of litholytic therapy 180 patients with BS, CL, and HZHP were divided into 3 groups of 60 patients in each (30 with normocholesterolemia and 30 - with hypercholesterolemia). UDCA was administered at a dose of 10 mg / kg body weight once at night. Monitoring the clearance of RBCs, dissolution of gallstones and cholesterol polyps performed using ultrasound every 3 months.
Results: Hypercholesterolemia was detected in 57,5% of cases (in 259 out of 450 patients). After 3-month course of UDCA therapy marked positive trend: the reduction of total cholesterol to normal rates depending on the holesterinassociated type of pathology was found in 50,6 - 63,5%. This UDCA had the greatest effect at the level of cholesterol in the blood serum ranging from 5,3 to 6,6 mmol / l, where the decline in total cholesterol was back to normal in the majority of patients. Cholesterol is a factor that reduces the effectiveness of UDCA. Thus, the frequency of complete elimination of BS in normocholesterolemia was 96,7%, while for hypercholesterolemia it was 70% ($p < 0,05$). A similar trend continued in other groups of patients with holesterinassociated pathology of biliary tract.
Conclusion: In the absence of risk factors for cardiovascular disease in patients with holesterinassociated pathology of biliary tract, accompanied by expressed hypercholesterolemia, ursotherapy allows lipid corrective effect without the statins use.
Keywords: cholesterosis gallbladder; ursotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы резко возрос интерес к проблеме нарушения липидного метаболизма, и в частности холестерина, в организме человека. В литературе появились новые термины (метаболический синдром, липидный дистресс-синдром и другие), отражающие роль этих нарушений в возникновении различных патологических состояний.

Несмотря на общий характер нарушения метаболизма холестерина, локальные проявления патологии существенно различаются и обнаруживаются в различных органах-мишенях. Чаще поражается сердечно-сосудистая система (сосуды сердца, головного мозга, нижних конечностей), а также паренхиматозные органы — печень, поджелудочная железа и желчные пути.

Высокая частота и фатальные последствия поражений сердечно-сосудистой системы стимулировали изучение этой проблемы, в первую очередь кардиологами. При этом усилия исследователей были направлены в основном на разработку липидкорригирующей терапии и определение факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии. Однако известно, что около 80% холестерина синтезируется в печени, поэтому вполне логичным является получение представления в первую очередь о характере патологических изменений в печени, объясняющих причину повышенного синтеза холестерина, а также о возможности влияния на холестеринакцепторную функцию печени.

Исследования последних лет убедительно демонстрируют, что при ряде заболеваний билиарного тракта основным звеном патогенеза является нарушение обмена холестерина, поэтому такие заболевания, по нашему мнению, вполне логично объединять под общим названием **холестеринассоциированная патология.** К настоящему времени к холестеринассоциированной патологии как наиболее изученной и поэтому имеющей наибольшие основания для включения в эту группу, можно отнести следующую патологию желчного пузыря: билиарный сладж (БС) холестеринового генеза, холестериновый холецистолитиаз (ХЛ) и холестероз желчного пузыря (ХЖП). Как показывают исследования, эта патология широко распространена в популяции, она также часто сопровождает заболевания как гепатобилиарной системы, так и других органов пищеварения.

Исследования показывают, что при холестеринассоциированной патологии желчного пузыря последний выступает как орган-мишень, а основная причина развития патологических изменений связана с нарушением липидного обмена, и в частности холестерина, в печени. При этом патологические изменения в печени могут быть незначительными, начиная от минимальных признаков жировой дистрофии печени, и выраженными, вплоть до развития стеатогепатита. Другой особенностью течения холестеринассоциированной патологии билиарного тракта является гиперхолестеринемия, частота и роль которой в развитии холестеринассоциированной патологии не изучены, а лечебные подходы не разработаны.

Патологические изменения в печени при холестеринассоциированной патологии билиарного тракта часто являются серьезным ограничением для применения липидкорригирующей терапии, в частности статинов как наиболее эффективных и часто применяемых на практике гиполипидемических препаратов. В связи с этим препаратами выбора при холестеринассоциированной патологии

билиарного тракта являются те, которые одновременно могут положительно влиять на патологические процессы в желчном пузыре и печени, а также снижать гиперхолестеринемию. Этим требованиям отвечает урсодеоксихолевая кислота (УДХК). Гепатопротективный эффект УДХК при различных заболеваниях печени достаточно хорошо изучен, в то время как терапевтический эффект при холестеринассоциированной патологии билиарного тракта, протекающей на фоне гиперхолестеринемии, не известен. Нет сведений и о гипохолестеринемическом эффекте УДХК у таких больных. Это определило цель данного исследования: дать оценку характеру липидных нарушений при холестеринассоциированной патологии билиарного тракта и определить влияние гиперхолестеринемии на эффективность урсотерапии при билиарном сладже холестеринового генеза, холестериновом холецистолитиазе и полипозной форме холестероза желчного пузыря.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методом случайной выборки в исследование включены 450 больных с холестеринассоциированной патологией билиарного тракта: 100 — с билиарным сладжем (БС) в виде взвеси гиперэхогенных частиц (52 женщины и 48 мужчин, средний возраст 44 ± 4,7 года), 200 — с холецистолитиазом (121 женщина и 79 мужчин, средний возраст 47 ± 4,2 года), 150 — с полипозной формой холестероза желчного пузыря (105 женщин и 45 мужчин, средний возраст 45 ± 3,8 года). Из выборки исключали пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, инфарктом миокарда в анамнезе. У всех больных были оценены уровни содержания в сыворотке крови общего холестерина (ОХС), ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, а у 52 больных с БС, 128 больных с холецистолитиазом и 81 больного с ХЖП прослежена динамика этих показателей после 3-месячного курса лечения Урсосаном (*PRO.MED.CS Praha a.s.*, Чехия). Для оценки влияния гиперхолестеринемии на эффективность литолитической терапии 180 пациентов с БС, ХЛ и ХЖП были разбиты на 3 группы по 60 человек в каждой (30 — с нормохолестеринемией и 30 — с гиперхолестеринемией). Урсосан назначали в дозе 10 мг/кг массы тела однократно всю суточную дозу на ночь. Контроль за элиминацией БС, растворением желчных камней и холестериновых полипов осуществляли с помощью УЗИ через каждые 3 месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При холестеринассоциированной патологии билиарного тракта гиперхолестеринемия была выявлена в 57,5% случаев (у 259 из 450 пациентов показатель ОХС в сыворотке крови превышал 5,2 ммоль/л). В группе больных с холецистолитиазом она выявлялась несколько чаще по сравнению с другой холестеринассоциированной патологией *(рис. 1)*. Известно, что уровень общего холестерина в крови повышается с возрастом. Этим фактом в определенной степени объясняется и частота холестеринассоциированной патологии билиарного тракта, которая существенно возрастает после 40 – 50 лет. По нашим данным, превышение нормальных показателей ОХС в сыворотке крови при холестеринассоциированной патологии также начинается после 40 лет.

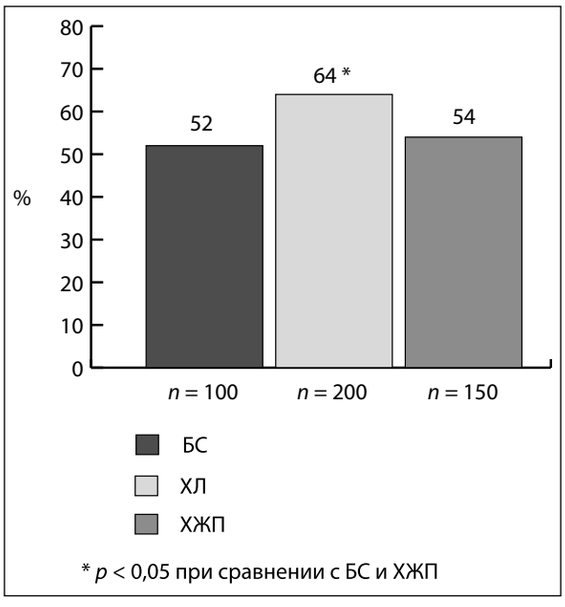

Рис. 1. *Частота гиперхолестеринемии при холестеринассоциированной патологии билиарного тракта (БС, холецистолитиазе и ХЖП; n=450)*

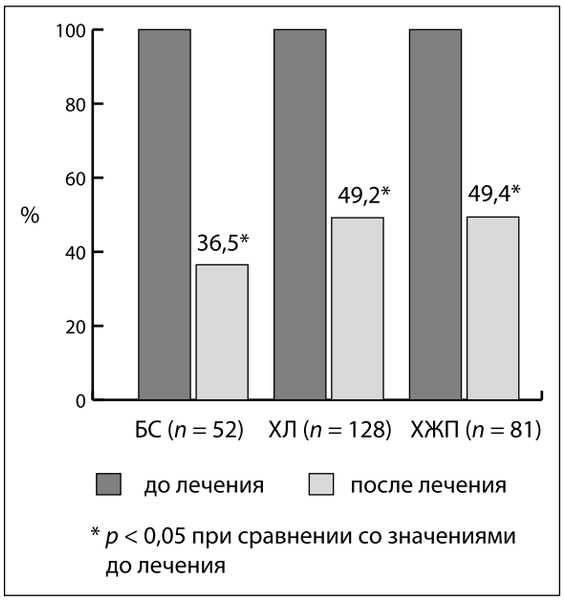

Рис.2. *Частота гиперхолестеринемии при холестеринассоциированной патологии желчного пузыря после 3-мес. терапии урсосаном*

Gastro_8_09-12.indd 98 11.12.2009 14:41:28

Анализ показателей уровня ОХС в сыворотке крови показал, что после 3-месячного курса терапии урсосаном отмечается положительная динамика: снижение уровня ОХС до нормальных показателей в зависимости от вида холестеринассоциированной патологии выявлено в 50,6–63,5% *(рис. 2).* Следует отметить, что средний уровень ОХС в сыворотке крови среди пациентов с холестеринассоциированной патологией был относительно невысоким и составил при БС 5,6 ± 0,21 ммоль/л, при ХЛ — 5,8 ± 0,21 ммоль/л, при ХЖП — 5,3 ± 0,82 ммоль/л. Поэтому для оценки гипохолестеринемического эффекта урсосана все пациенты в зависимости от уровня гиперхолестеринемии были разбиты на подгруппы: уровень холестерина от 5,3 до 6,6, 6,7–7,8 и свыше 7,8 ммоль/л. Исследования показали, что у большинства больных с холестеринассоциированной патологией билиарного тракта исходное повышение ОХС в сыворотке крови было умеренным. Так, при БС, ХЛ и ХЖП он находился в диапазоне от 5,3 до 6,6 ммоль/л у 80, 82 и 84% соответственно. И только в 3% случаев при БС, в 4% при ХЛ и в 2% при ХЖП уровень ОХС превышал 7,8 ммоль/л. Поэтому представлял интерес изучить гипохолестеринемический эффект урсосана в зависимости от степени выраженности гиперхолестеринемии. Анализ результатов 3-месячной урсотерапии показал, что независимо от вида холестеринассоциированной патологии урсосан оказывает наибольший эффект при уровне ОХС в сыворотке крови пределах от 5,3 до 6,6 ммоль/л, где снижение показателей ОХС до нормы было у большинства больных *(рис. 3, 4, 5).*

На фоне 3-месячного лечения урсосаном выявлена положительная динамика в липидном спектре больных с холестеринассоциированной патологией: отмечен подъем уровня ХС ЛПВП на 40% при БС и ХЛ и на 46% — при ХЖП и снижение уровня ХС ЛПНП на 20% при БС, на 19% — при ХЛ и на 25% — при ХЖП. При этом у больных в возрасте от 20 до 50 лет у всех отмечена нормализация показателей уровня ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, а в группе от 60 до 69 лет эти показатели приблизились до уровня верхней границы нормы. Только у больных в возрасте от 70 до 79 лет они оставались повышенными.

Наши данные совпадают с результатами других исследователей, свидетельствующими, что на фоне урсотерапии доля липопротеидов высокой плотности увеличивается, а липопротеидов низкой плотности снижается [1; 2]. Причина положительного влияния урсосана на обмен холестерина в организме человека пока не вполне ясна. Высказывается предположение, что УДХК модифицирует метаболизм холестерина, влияет на синтетические процессы, протекающие в печени. Исследования *in vitro* показали, что УДХК стимулируют специфические рецепторы, расположенные на клеточной мембране гепатоцита, которые осуществляют распознавание и захват липопротеидов низкой плотности, являющихся основным холестеринсодержащим классом липопротеидов. Активация этих рецепторов является важным условием понижения уровня холестерина плазмы крови [1; 3].

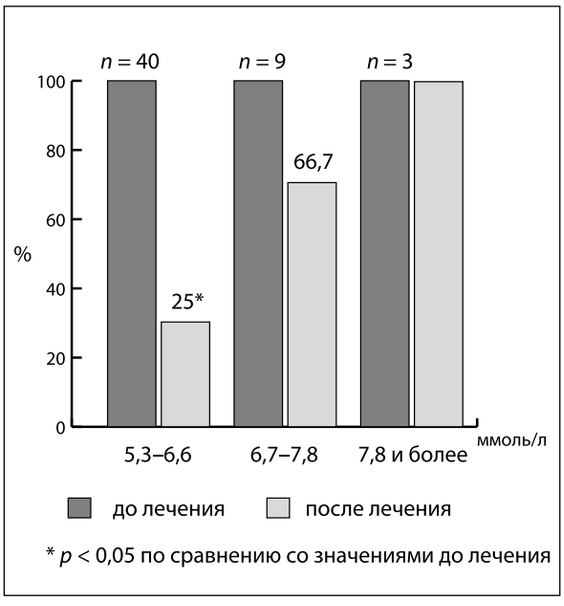

Рис.3. *Частота гиперхолестеринемии при БС после 3-месячного курса терапии урсосаном в зависимости от исходного уровня ОХС крови*

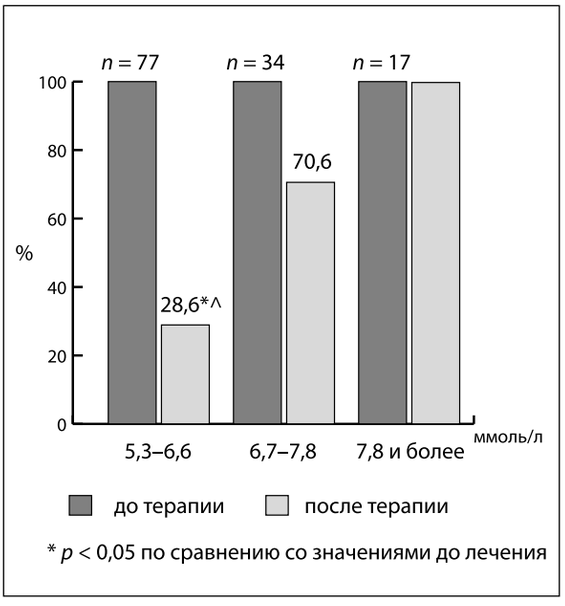

Рис. 4. *Частота гиперхолестеринемии при ХЛ после 3-месячного курса терапии урсосаном в зависимости от исходного уровня ОХС крови*

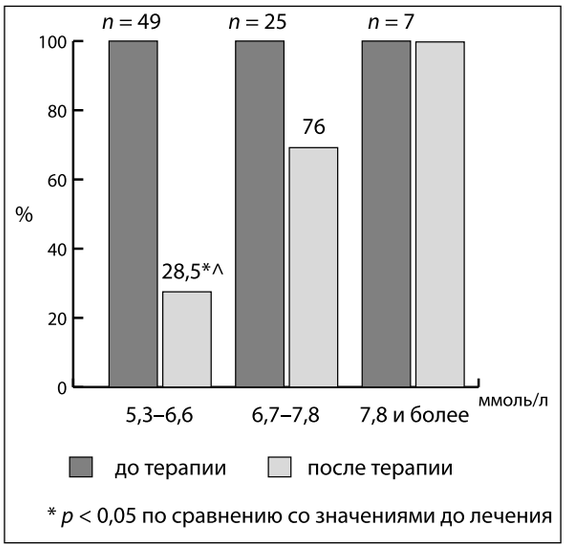

Рис.5. *Частота гиперхолестеринемии при ХЖП после 3-месячного курса терапии урсосаном в зависимости от исходного уровня ОХС крови*

Липидкорригирующий эффект УДХК также можно объяснить и достаточно хорошо изученными механизмами действия этой кислоты, так как она оказывает умеренный подавляющий эффект на продукцию холестерина в печени, тормозя фермент синтеза холестерина в гепатоците — ГМК-КоА-редуктазу и повышая активность холестерин-7α-гидроксилазы — ключевого фермента синтеза желчных кислот. В результате изменения активности этих ферментов в печени снижается синтез холестерина, уменьшаются секреция его в желчь и всасывание в кишечнике и соответственно снижается его уровень в крови, что и обуславливает гипохолестеринемический эффект [4; 5].

Из результатов исследования видно, что у части больных после 3-месячного курса урсотерапии сохранялись повышенные уровни ОХС в сыворотке крови, хотя отмечалось их снижение по сравнению с исходными показателями. Можно предполагать, что более продолжительная терапия урсосаном могла оказать дополнительный гипохолестеринемический

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ УРСОСАНА НА ЭЛИМИНАЦИЮ БС ПРИ НОРМО- И ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ (ЧЕРЕЗ 3 МЕС)

Эффект по данным ТУС	Нормохолестеринемия (*n*=30)	Гиперхолестеринемия (*n*=30)
Полная элиминация БС	29 (96,7%)	21 (70%)*
Частичная элиминация БС	1 (3,3%)	6 (20%)
Нет эффекта	—	3 (10%)

*Примечание: * достоверное отличие от группы с нормохолестеринемией, p<0,05.*

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ УРСОСАНА НА РАСТВОРЕНИЕ КОНКРЕМЕНТОВ ПРИ НОРМО- И ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ (ЧЕРЕЗ 6 МЕС)

Эффект по данным ТУС	Нормохолестеринемия (*n*=30)	Гиперхолестеринемия (*n* =30)
Полное растворение конкрементов	21 (70%)	13 (43,3%)*
Уменьшение размеров или количества конкрементов	7 (23,3%)	12 (40%)
Нет эффекта	2 (6,7%)	5 (16,7%)

*Примечание: * достоверное отличие от группы с нормохолестеринемией, p<0,05.*

Таблица 3

ВЛИЯНИЕ УРСОСАНА НА РЕГРЕСС ХОЛЕСТЕРИНОВЫХ ПОЛИПОВ ПРИ НОРМО- И ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ (ЧЕРЕЗ 6 МЕС)

Эффект по данным ТУС	Нормохолестеринемия (*n*=30)	Гиперхолестеринемия (*n* =30)
Полный регресс полипов	5 (16,6%)	3 (10%)
Уменьшение размеров или количества полипов	17 (56,7%)	11 (36,7%)
Нет эффекта	8 (26,7%)	16 (53,3%)*

*Примечание: * достоверное отличие от группы с нормохолестеринемией, p<0,05.*

Gastro_8_09-12.indd 100 11.12.2009 14:41:29

эффект у таких больных и увеличить число пациентов с нормальными показателями уровня общего холестерина. В этом убеждают результаты, полученные другими исследователями. Так, по данным О. Н. Овсянниковой, статистически значимые изменения в показателях липидного обмена у больных ХЖП, сочетающегося с атерогенной дислипидемией, были получены только после 24 недель лечения препаратами УДХК [2]. Нельзя также исключить, что увеличение суточной дозы УДХК до 15 мг/кг будет оказывать более быстрый и выраженный гипохолестеринемический эффект.

Анализ эффективности урсотерапии при холестеринассоциированной патологии билиарного тракта в группах больных с гипер- и нормохолестеринемией показал, что гиперхолестеринемия является фактором, снижающим эффективность УДХК. Так, частота полной элиминации БС при нормохолестеринемии составила 96,7%, в то время как при гиперхолестеринемии она равнялась 70%, $p < 0{,}05$ *(табл. 1).* Аналогичная тенденция сохранялась и в других группах больных с холестеринассоциированной патологией билиарного тракта *(табл. 2, 3).*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первые сведения об урсодеоксихолевой кислоте появились более 100 лет назад, однако в клинической практике она применяется лишь около 30 лет. Несмотря на сравнительно короткий срок использования УДХК с медицинскими целями, постоянно открываются новые механизмы действия, позволяющие расширять показания к ее применению, в первую очередь при гепатобилиарной патологии.

Холестеринассоциированная патология билиарного тракта занимает центральное место среди билиарной патологии. Несмотря на различные пути реализации нарушенного обмена холестерина при желчнокаменной болезни и холестерозе желчного пузыря (нуклеация холестерина в просвете желчного пузыря или отложение его в стенке), вся консервативная терапия при этой патологии основана на применении препаратов УДХК, влияющих на основные звенья патогенеза заболеваний [6]. Если литолитический эффект УДХК при холецистолитиазе достаточно хорошо известен, то клинический опыт по терапевтической эффективности УДХК при холестеринассоциированной патологии билиарного тракта, в том числе и протекающей на фоне гиперхолестеринемии, еще только накапливается. Имеются лишь отдельные сообщения, свидетельствующие о влиянии препаратов УДХК на уровни холестерина в сыворотке крови при холестеринассоциированных заболеваниях, однако в них отсутствует оценка степени гипохолестеринемического эффекта УДХК в зависимости от выраженности гиперхолестеринемии. Изложенный собственный опыт применения урсосана при этой патологии демонстрирует возможности коррекции липидного обмена у таких больных только с помощью урсотерапии. При отсутствии факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных с холестеринассоциированной патологией билиарного тракта, протекающей на фоне умеренно выраженной гиперхолестеринемии, урсотерапия позволяет добиться липидкорригирующего эффекта без применения статинов.

ВЫВОДЫ

1. Частота гиперхолестеринемии при холестеринассоциированной патологии билиарного тракта, включающей билиарный сладж, холецистолитиаз и холестероз желчного пузыря, составляет 52 – 64%.

2. Учитывая тот факт, что большинство пациентов при холестеринассоциированной патологии билиарного тракта имеют умеренную степень гиперхолестеринемии, монотерапия урсосаном является достаточной, так как снижает показатели общего холестерина до нормальных у большинства пациентов.

3. Наличие гиперхолестеринемии при холестеринассоциированной патологии билиарного тракта является фактором, снижающим эффективность урсотерапии.

4. Для повышения эффективности урсотерапии при холестеринассоциированной патологии билиарного тракта необходимы дальнейшие исследования, в первую очередь изучение возможности применения более высоких доз УДХК.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ceryak S., Bouscarel B., Malavolti M. et al.* Effect of ursodeoxycholic acid on hepatic LDL binding and uptake in dietary hypercholesterolemic hamsters // Atherosclerosis. — 2000. — Vol. 153, № 1. — P. 59 – 67.

2. *Овсянникова О. Н.* Холестероз желчного пузыря и атерогенная дислипидемия: патогенез, клиника, лечение: автореф. дис.… канд. мед наук. — М., 2007. — 23 с.

3. *Bouscarel B., Ceryak S., Fromm H.* Comparative effect of ursodeoxycholic acid and calcium antagonists on the binding, uptake and degradation of LDL in isolated hamster hepatocytes // Biochim Biophys Acta. — 1996. — Vol. 1301, № 3. — P. 230 – 236.

4. *Okamoto S., Nakano K., Kosahara K. et al.* Effects of pravastatin and ursodeoxycholic acid on cholesterol and bile acid metabolism in patients with cholesterol gallstones // J Gastroenterol. — 1994. — Vol. 29, № 1. — P. 47 – 55.

5. *Ильченко А. А.* Заболевания желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. — М.: Анахарсис, 2006. — 450 с.

6. *Ильченко А. А., Дрожжина Ю. В.* Влияние урсодеоксихолевой кислоты на показатели липидного обмена при желчнокаменной болезни и холестерозе желчного пузыря // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2007. — № 5. — С. 29 – 34.