

ПРИМЕНЕНИЕ СИМВАСТАТИНА В СОЧЕТАНИИ С ХОФИТОЛОМ НА РАННЕЙ СТАДИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ПОЖИЛЫХ

Кобылина Е. Ю., Вахрушев Я. М.

ГОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия

ADMINISTRATION OF VAZILIP IN COMBINATION WITH CHOPHYTOL AT EARLY STAGES OF CHOLELITHIASIS IN ELDERLY PATIENTS

By E.Yu. Kobylina, Ya.M. Vakhrushev

РЕЗЮМЕ

В лечении 78 больных желчнокаменной болезнью пожилого возраста использован хофитол в сочетании с симвастатином. В оценке эффективности лечения наряду с общеклиническими данными использован ряд современных лабораторно-инструментальных, ультразвуковых и биохимических исследований. Комплексные исследования показателей липидного обмена в желчи и крови показали сопряженность их нарушений. Сочетанное применение хофитола и вазилипа на ранней стадии ЖКБ оказывает благоприятное влияние на динамику клинических симптомов заболевания, улучшает функциональное состояние печени и биохимический состав желчи, что в итоге уменьшает риск желчного камнеобразования.

Ключевые слова: пожилой возраст, желчнокаменная болезнь, липиды, хофитол, вазилип.

В последние годы многие заболевания, обусловленные нарушениями липидного обмена, рассматриваются с позиции липидного дистресс-синдрома (ЛДС). Главным органом-мишенью при ЛДС является печень, что сопровождается нарушением ее функций, в том числе желчеобразовательной и желчевыделительной [11]. По данным биохимических исследований, при этом как в печеночной, так и в пузырной желчи увеличивается концентрация холестерина, а иногда и билирубина и кальция, которые относятся к нуклеирующим факторам и усиливают литогенные свойства желчи, и снижаются уровни холатов и фосфолипидов [4, 6, 8, 9]. Желчь становится густой и неоднородной, затем формируется билиарный сладж — первая стадия (начальная, или предкаменная) желчнокаменной болезни.

SUMMARY

In the treatment of 78 elderly patients with the gallstone disease were used chophytol and vasilip. To estimate the efficiency of treatment we used modern laboratory-instrumental, ultrasonic and biochemical methods of examinations. The examinations of indexes of fat exchange in bile and blood showed the communication of theirs disturbances. The application of chophytol and vasilip in the treatment of the first stage of gallstone disease is prove the positive changes of clinical symptoms of illness and lead to improvement of liver functional condition and biochemical composition of bile. These changes are cause to decrease of risk of formation the gallstones.

Key words: elderly age, gallstone disease, fats, chophytol, vasilip.

Со временем у 8–20% больных с билиарным сладжем образуются желчные камни [4, 10, 15]. Важно отметить, что изменения биохимического состава желчи у больных с билиарным сладжем носят однонаправленный характер с таковыми у больных с уже сформировавшимися камнями в желчном пузыре [9, 14].

В связи с этим одним из важных, принципиальных направлений в фармакотерапии желчнокаменной болезни (ЖКБ) на ранней ее стадии должно явиться лечение, направленное на восстановление липидного обмена и улучшение функционального состояния печени.

Целью нашей работы является комплексная оценка эффективности применения вазилипа в сочетании с хофитолом в лечении ЖКБ на ранней стадии у пациентов пожилого возраста.



МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 78 пациентов с ЖКБ в возрасте от 59 до 75 лет (средний возраст составил $66,7 \pm 5,1$ года). Женщин было 57, мужчин — 21. В верификации диагноза, помимо тщательно собранного анамнеза и физикальных данных, были использованы результаты эхографического исследования (УЗИ) желчного пузыря и печени на аппарате *Shimadzu* (Япония). Больным проводилось пятифазное дуоденальное зондирование с последующим биохимическим исследованием желчи. В желчи определяли суммарное содержание желчных кислот (ЖК) и холестерина (Хс) спектрофотометрическим способом по В. П. Мирошниченко и соавт. (1978) с последующим вычислением холато-холестеринового коэффициента (ХХК), а также содержание билирубина модифицированным спектрофотометрическим способом Эндрассика — Грофа с использованием наборов «Витал» (Санкт-Петербург). Липидный спектр изучали по уровню в сыворотке крови общего холестерина, триглицеридов (ТГ), β -липопротеидов (β -ЛП) и липопротеидов высокой плотности (α -Хс). Пигментный обмен оценивали по содержанию в сыворотке крови общего билирубина, определяемого унифицированным методом Эндрассика — Грофа с помощью наборов «Витал» (Санкт-Петербург). Уровни в крови аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП) изучали на анализаторе фирмы *Cormay Livia*.

В лечении 32 больных с ЖКБ (группа наблюдения) в составе комплексной терапии назначался вазилип в сочетании с хофитолом. Основанием для применения вазилипа являлось его доказанная эффективность в улучшении липидного обмена [1, 5]. По литературным данным [7], хофитол обладает антиоксидантным действием, усиливает образование желчи (холеретическое действие), защищает клеточные мембраны от разрушения. Этот препарат рекомендуют использовать не только в качестве гепатопротекторного средства, но и для купирования метаболического синдрома, возникающего при ишемической болезни сердца и мозга, ожирении, сахарном диабете, гипертонической болезни. Вазилип назначался в дозировке 10 мг в сутки (однократный прием на ночь) продолжительностью курса 4 недели, хофитол — по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 15 дней.

Группа сравнения (46 больных) получала традиционное лечение, включающее диету, анальгетирующие, спазмолитические и антибактериальные препараты (по показаниям), пищеварительные ферменты.

Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц в возрасте 25–30 лет.

Полученные результаты подвергались статистической обработке по методу Стьюдента. При проведении корреляционного анализа использовалось вычисление коэффициента корреляции по Спирмену (ρ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основными клиническими симптомами ЖКБ в докаменной стадии у лиц пожилого возраста были чувство тяжести и ноющие боли в правом подреберье, возникающие после приема жирной, жареной или острой пищи, а также после приема мучных изделий, отмеченные у 69,23% больных.

У большинства больных были констатированы те или иные диспепсические симптомы, среди которых преобладали жалобы на пониженный аппетит и чувство горечи во рту (у 74,36 и 58,97% соответственно), причем у 83,33% больных наблюдалось сочетание двух или более диспепсических симптомов. Астенический синдром был констатирован в 79,48% случаев.

При УЗИ печени были отмечены следующие изменения: повышение ее эхогенности — у 32,05% больных, снижение звукопроводимости — у 16,67% и ослабление сосудистого рисунка — у 12,82%. У всех больных отмечено уплотнение стенки желчного пузыря при сохранении ровности ее контура, что, по данным ряда авторов, свидетельствует об увеличении содержания в ней холестерина [3, 9, 13] и может рассматриваться как один из начальных этапов развития желчнокаменной болезни. Наличие эховзвеси в просвете желчного пузыря в виде густой неоднородной желчи было выявлено у 24 обследованных, из которых 79,17% составили женщины. У 3 больных (3,85% обследованных) был выявлен билиарный сладж с формированием замазкообразной желчи. Утолщение стенки желчного пузыря, что, согласно литературным данным [2], является признаком перенесенного воспаления, было выявлено у 7,69% больных. Деформация желчного пузыря выявлена в 19,23% случаев с преобладанием изгибов в области тела и шейки желчного пузыря. При УЗИ сопутствующие изменения в поджелудочной железе отмечены в 88,46% случаев, из них диффузные изменения и шероховатость контуров поджелудочной железы — в 71,01 и 62,32% случаев соответственно.

У больных в крови исходно достоверно были повышены уровни общего холестерина и β -ЛП, отмечена тенденция к повышению уровня триглицеридов при сопутствующем снижении содержания α -Хс. При оценке показателей функционального состояния печени было выявлено достоверное повышение уровней ЩФ, трансаминаз, γ -ГТП. Содер-

жание общего билирубина не имело достоверных различий со значениями контрольной группы (табл. 1).

Как показывают данные табл. 2, уровень холестерина в желчи у больных был достоверно повышен, а содержание желчных кислот снижено в порциях В и С желчи. Снижение ХХК является показателем повышенной литогенности желчи [14].

При изучении сопряженности литогенных свойств желчи от уровня холестерина в периферической крови установлена тесная положительная корреляция между уровнем холестерина сыворотки крови и содержанием холестерина в порциях В ($r = +0,72$) и С ($r = +0,68$) желчи. При этом у больных отмечена умеренная отрицательная связь между уровнем холестерина крови и содержанием желчных кислот в порции В желчи ($r = -0,39$). Выявлена умеренная отрицательная связь между содержанием холестерина в крови и холато-холестериновым коэффициентом порций В ($r = -0,59$) и С ($r = -0,44$) желчи.

После проведенного лечения в группе больных, получавших хофитол и вазилип, наблюдалась более выраженная положительная динамика клинического течения заболевания по сравнению с группой сравнения (показатели приведены из расчета на 100 обследованных). При этом чувство тяжести и ноющие боли в правом подреберье после курса лечения

уменьшились у 62,50 и 45,65% в группе наблюдения и сравнения соответственно. Улучшение аппетита отметили 59,38% в группе наблюдения и 47,82% — в группе сравнения. Чувство горечи во рту прошло у 37,50% пациентов группы наблюдения, тогда как в группе сравнения — лишь у 23,91%.

После курсового применения хофитола и вазилипа у больных группы наблюдения отмечено снижение в крови на 15,45% общего Хс и на 14,59% β -ЛП в отношении исходного уровня, а также тенденция к снижению уровня триглицеридов и повышению содержания α -Хс. В ходе лечения больных было констатировано достоверное снижение уровней ЩФ, общего билирубина и трансаминаз, а также тенденция к снижению γ -ГТП (табл. 1). В порциях В и С желчи установлено снижение уровня Хс и повышение желчных кислот, в итоге приводящие к повышению ХХК (табл. 2).

В группе сравнения на фоне проводимого лечения больных существенных изменений в обмене липидов в крови и желчи не отмечено, хотя отдельные показатели функционального состояния печени улучшились (табл. 1).

Итак, результаты проведенных исследований показали, что у лиц пожилого возраста наблюдается гиперсекреция холестерина в желчь на фоне

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В ХОДЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ

Показатели	Группа наблюдения (n = 32)		Группа сравнения (n = 46)		Контрольная группа (n = 26)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Хс (ммоль/л)	5,91 $\pm$ 0,43 p1 < 0,01	4,93 $\pm$ 0,26 p2 < 0,05	5,76 $\pm$ 0,39 p1 < 0,01	5,51 $\pm$ 0,32 p2 > 0,05	3,72 $\pm$ 0,25
β -ЛП (ммоль/л)	4,49 $\pm$ 0,24 p1 < 0,05	3,81 $\pm$ 0,20 p2 < 0,05	4,39 $\pm$ 0,27 p1 < 0,05	4,19 $\pm$ 0,31 p2 > 0,05	3,76 $\pm$ 0,24
ТГ (г/л)	1,68 $\pm$ 0,63 p1 > 0,05	1,58 $\pm$ 0,42 p2 > 0,05	1,70 $\pm$ 0,66 p1 > 0,05	1,69 $\pm$ 0,27 p2 > 0,05	1,21 $\pm$ 0,13
α -Хс (ммоль/л)	1,02 $\pm$ 0,14 p1 > 0,05	1,16 $\pm$ 0,13 p2 > 0,05	1,05 $\pm$ 0,15 p1 > 0,05	0,92 $\pm$ 0,11 p2 > 0,05	1,42 $\pm$ 0,18
АСТ (ед/л)	37,83 $\pm$ 2,96 p1 < 0,001	29,21 $\pm$ 1,41 p2 < 0,01	36,84 $\pm$ 2,31 p1 < 0,001	30,64 $\pm$ 1,52 p2 < 0,05	18,31 $\pm$ 1,42
АЛТ (ед/л)	32,01 $\pm$ 2,22 p1 < 0,001	22,53 $\pm$ 1,84 p2 < 0,01	31,46 $\pm$ 1,96 p1 < 0,001	26,18 $\pm$ 1,21 p2 < 0,05	15,89 $\pm$ 1,57
ЩФ (ед/л)	87,82 $\pm$ 2,77 p1 < 0,001	67,13 $\pm$ 3,67 p2 < 0,01	86,19 $\pm$ 2,73 p1 < 0,001	77,43 $\pm$ 3,16 p2 < 0,05	59,74 $\pm$ 3,25
γ -ГТП (ед/л)	29,24 $\pm$ 2,07 p1 < 0,001	23,49 $\pm$ 2,64 p2 > 0,05	28,26 $\pm$ 1,95 p1 < 0,001	26,14 $\pm$ 2,53 p2 > 0,05	16,35 $\pm$ 2,12
Общий билирубин (мкмоль/л)	19,64 $\pm$ 1,58 p1 > 0,05	15,51 $\pm$ 0,72 p2 < 0,05	18,97 $\pm$ 1,47 p1 > 0,05	18,73 $\pm$ 1,49 p2 > 0,05	16,20 $\pm$ 2,13

Примечание: n — число наблюдений; p1 — достоверность по отношению к контрольной группе; p2 — достоверность по отношению к исходным данным.



Таблица 2

ДАННЫЕ БИОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕЛЧИ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ					
Показатели	Группа наблюдения (n = 15)		Группа сравнения (n = 15)		Контрольная группа (n = 26)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Билирубин (мкмоль/л)					
Порция В	496,3 ± 47,4 p1 < 0,001	667,1 ± 41,3 p2 < 0,01	499,1 ± 49,6 p1 < 0,001	532,2 ± 51,4 p2 > 0,05	1003,0 ± 36,4
Порция С	94,5 ± 2,4 p1 < 0,001	115,6 ± 6,3 p2 < 0,01	95,1 ± 2,8 p1 < 0,001	102,2 ± 3,9 p2 > 0,05	189,0 ± 6,5
Холестерин (ммоль/л)					
Порция В	22,3 ± 2,3 p1 < 0,001	14,3 ± 1,4 p2 < 0,01	18,7 ± 1,9 p1 < 0,001	22,1 ± 2,0 p2 > 0,05	7,5 ± 1,6
Порция С	6,1 ± 0,4 p1 < 0,001	5,1 ± 0,2 p2 < 0,05	5,8 ± 0,2 p1 < 0,001	5,7 ± 0,2 p2 > 0,05	3,5 ± 0,4
Желчные кислоты (ммоль/л)					
Порция В	23,4 ± 1,4 p1 < 0,001	32,4 ± 2,6 p2 < 0,001	21,2 ± 1,2 p1 < 0,001	23,2 ± 1,5 p2 > 0,05	53,5 ± 5,3
Порция С	6,5 ± 0,3 p1 < 0,001	11,3 ± 0,6 p2 < 0,001	6,1 ± 0,1 p1 < 0,001	6,4 ± 0,3 p2 > 0,05	19,1 ± 0,1
ХХК (ед/л)					
Порция В	1,0 ± 0,1 p1 < 0,001	2,3 ± 0,3 p2 < 0,001	1,1 ± 0,2 p1 < 0,001	1,0 ± 0,2 p2 > 0,05	8,5 ± 0,3
Порция С	1,1 ± 0,1 p1 < 0,001	2,2 ± 0,4 p2 < 0,01	1,1 ± 0,2 p1 < 0,001	1,1 ± 0,3 p2 > 0,05	6,4 ± 0,8

Примечание: n — число наблюдений; p1 — достоверность по отношению к контрольной группе; p2 — достоверность по отношению к исходным данным.

снижения продукции желчных кислот. Следовательно, желчь в значительной мере приобретает литогенные свойства уже в стадии ее образования в печени.

После курсового применения вазилипа и хофитола выявлено изменение биохимического состава желчи в сторону уменьшения ее литогенности. Снижение уровня холестерина в желчи мы связываем с действием вазилипа на фермент (ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы), участвующий в образовании холестерина в печени [1, 5]. При восстановлении функции гепатоцитов одновременно наблюдается повышение уровня желчных кислот в желчи, и происходит это из-за увеличения их синтеза из холестерина. Улучшение биохимического состава пузырной желчи является свидетельством повышения холереза и устранения нарушений дренажной функции желчевыводящих путей хофитолом [7, 12].

ВЫВОДЫ

1. ЖКБ на начальной стадии в пожилом возрасте характеризуется субклиническим, неманифестированным течением и может быть выявлена лишь после специального физико-химического исследования желчи и использования данных УЗИ.

2. Исследование содержания холестерина в желчи, с одной стороны, и показателей липидного обмена в крови — с другой позволило выявить сопряженность их нарушений.

3. Сочетанное применение вазилипа и хофитола на ранней стадии ЖКБ оказывает благоприятное влияние на динамику клинических симптомов заболевания, улучшает функциональное состояние печени и биохимический состав желчи, что в итоге уменьшает риск желчного камнеобразования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бубнова, М. Г. Генерик симвастатина — вазилип в лечении атерогенной дислипидемии у больных коронарной болезнью сердца/М. Г. Бубнова, Н. В. Петрова//Научно-практич. мед. журн. — 2004. — № 1. — С. 27–29.
2. Бычкова, Н. К. Эхоскопическая верификация патологии желчевыводящей системы/Н. К. Бычкова, Л. А. Семенюк, В. Ю. Усов//Сиб. вестн. гепатол. и гастроэнтерол. — 2006. — № 20. — С. 41–43.
3. Вахрушев, Я. М. Желчнокаменная болезнь/Я. М. Вахрушев. — Ижевск: Экспертиза, 2004. — 74 с.
4. Вихрова, Т. В. Биохимические показатели пузырной желчи у больных с билиарным сладжем/Т. В. Вихрова, С. Ю. Сильвестрова//Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2003. — № 2–3. — С. 35.
5. Волков, В. И. Атеросклероз и атеротромбоз: патогенез, клинические проявления, лечение [Электронный ресурс]/В. И. Волков. — Режим доступа: <http://www.is.svitonline.com/avizenna/Web/Volkov.htm>, свободный.
6. Галкин, В. А. Современные представления о патогенезе холелитиаза как основа принципов профилактики билиарной патологии/В. А. Галкин//Тер. арх. — 2003. — № 2. — С. 6–9.
7. Григорьев, П. Я. Хофитол в гастроэнтерологии и гепатологии (обзор литературы и собственные данные)/П. Я. Григорьев//Практикующий врач. — 2003. — № 1. — С. 14–15.
8. Желчнокаменная болезнь (Алгоритм диагностики и лечебной тактики): пособие для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов; под ред. проф. И. В. Маева. — М.: ГОУ ВУНМИЦ МЗиСР РФ — 2006. — 60 с.
9. Ильченко, А. А. Желчнокаменная болезнь/А. А. Ильченко. — М.: Анахарсис, 2004. — 199 с.
10. Ильченко, А. А. Клиническое значение билиарного сладжа/А. А. Ильченко, О. В. Делюкина//Consilium medicum/Гастроэнтерология. — 2005. — № 2. — С. 28–32.
11. Липидный дистресс-синдром (Методические рекомендации); под ред. акад. РАН и РАМН В. С. Савельева. М.: МАКС Пресс, 2005. — 27 с.
12. Муфаздалова, И. В. Клинико-функциональная характеристика гепато-билиарной системы в динамике лечения больных язвенной болезнью: автореф. дис.... канд. мед. наук./И. В. Муфаздалова. — Ижевск, 2006. — 25 с.
13. Потехина, Ю. П. Морфологическое исследование желчи в диагностике заболеваний желчевыводящих путей/Ю. П. Потехина//Эксперим. и клинич. гастроэнтерол. — 2003. — № 3. — С. 92–98.
14. Хохлачева, Н. А. Некоторые патогенетические подходы в профилактике желчного камнеобразования/Н. А. Хохлачева, Я. М. Вахрушев//Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. Приложение № 6. — 1999. — Т. IX, № 1. — С. 142.
15. Ehlin, A. G. Prevalence of gastrointestinal diseases in two British national birth cohorts/A. G. Ehlin, S. M. Montgomery, A. Ekblom et al.//Gut. — 2003. — Vol. 52, № 8. — P. 1117–1121.

