



ВЛИЯНИЕ УРСОДЕОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА СНИЖЕНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D И СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Коричева Е. С., Ильченко А. А., Дроздов В. Н.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Коричева Екатерина Сергеевна

Тел.: 8 (495) 304 3062

E-mail: Korichevae@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить влияние урсодеоксихолевой кислоты на уровень витамина D и минеральную плотность костной ткани (МПКТ) у больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ).

Материал и методы. МПКТ оценивали с помощью двухэнергетической рентгеновской денситометрии у 53 больных ЖКБ, из них 21 больной получал литолитическую терапию в суточной дозе 10 мг/кг в течение 1,5–2 лет. Контрольную группу составили 34 человека, сопоставимых по полу и возрасту.

Результаты: у больных ЖКБ, получавших УДХК, дефицит витамина D выявлен в 5%, без литолитической терапии — в 69% случаев.

Заключение. урсотерапия у больных ЖКБ снижает дефицит витамина D и является эффективной мерой профилактики остеопении.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь; желчные кислоты; витамин D; кальцитонин; паратиреоидный гормон; минеральная плотность костной ткани; остеопения; остеопороз; урсодеоксихолевая кислота.

SUMMARY

Aim: to study the effect of ursodeoxycholic acid on vitamin D levels and bone mineral density (BMD) in patients with gallstone disease (GSD).

Materials and methods. BMD assessed by dual-energy X-ray densitometry in 53 patients with gallstone disease, of whom 21 patients received litolitic therapy at a daily dose of 10 mg / kg for 1,5-2 years. The control group consisted of 15 persons matched by sex and age.

Results: patients with gallstone disease treated with UDCA, vitamin D deficiency was found in 5%, and in patient that didn't receive litolitic therapy - in 69% of cases.

Conclusion. Ursotherapy in patients with gallstone disease reduces vitamin D deficiency and is an effective measure to prevent osteopenia.

Keywords: cholelithiasis; bile acids; vitamin D; calcitonin; parathyroid hormone; bone mineral density; osteopenia; osteoporosis; Ursodeoxycholic acid.

Роль билиарной недостаточности (БН) в развитии нарушения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у больных желчнокаменной болезнью изучена недостаточно. По данным В. Н. Дроздова и Ю. В. Эмбутниекс, при различных заболеваниях органов пищеварения гиповитаминоз витамина D выявлен у 59,7% больных, а уровень кальцитриола был снижен в 10,3% случаев [1]. Наиболее высокая частота гиповитаминоза D выявлена у больных с заболеваниями печени — в 87,5% случаев. Среди пациентов с синдромом короткой кишки и целиакией

гиповитаминоз встречается в 67,0% случаев, желчнокаменной болезнью и постхолецистэктомическим синдромом — в 43,4%, воспалительными заболеваниями кишечника — в 38,7% [1–5].

По данным этих же авторов, при патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) снижение МПКТ до остеопении (по критерию T) обнаружено у 46% пациентов, а уменьшение показателя T до –2,5 и ниже — еще у 28,8% больных. Одним из основных факторов, приводящих к нарушению МПКТ у этих больных, являлось снижение уровня

витамина D. Полученные данные убедительно свидетельствуют, что у больных с заболеваниями ЖКТ при развитии гиповитаминоза D повышается риск остеопении (относительный риск [ОР] — 2,1; 95%-ный доверительный интервал [ДИ] — 1,4–3,5), а риск развития остеопороза у этих пациентов возрастает в еще большей степени (ОР 2,8; 95% ДИ 1,8–4,0).

По данным наших предыдущих исследований, у больных ЖКБ и постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС) нормальная МПКТ отмечалась только в 42,6%, а у 57,4% больных выявлена остеопения и/или остеопороз [8]. Таким образом, распространенность остеопении в группе больных ЖКБ, а также перенесших холецистэктомию может колебаться в пределах 55,3–61,7% (95% CI).

Известно, что витамин D, обуславливающий состояние МПКТ, относится к жирорастворимым витаминам, а нормальные процессы липолиза обеспечиваются адекватным количеством желчных кислот. В связи с этим логично предположить, что дефицит желчных кислот может отражаться на всасывании витамина D и приводить к нарушению МПКТ.

Для коррекции внешнесекреторной недостаточности печени и снижения дефицита желчных кислот проводят заместительную терапию, применяя препараты хенодеоксихолевой (ХДХК) и/или урсодеоксихолевой кислоты [7–9]. В связи с побочными эффектами ХДХК не нашла широкого применения и в настоящее время в основном применяется УДХК.

Можно предполагать, что заместительная терапия препаратами желчных кислот будет сопровождаться уменьшением степени внешнесекреторной недостаточности печени, улучшением процессов пищеварения и повышением всасывания витамина D, что в итоге окажет положительное влияние и на состояние МПКТ.

Цель исследования — изучить влияние урсодеоксихолевой кислоты на уровень витамина D и состояние минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у больных желчнокаменной болезнью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 53 больных ЖКБ (48 женщин, средний возраст $60,2 \pm 10,0$ года и 5 мужчин, средний возраст $51,8 \pm 16,2$ года). Из них 21 (39,6%), получал УДХК в качестве литолитической терапии в дозе 10 мг/кг, в сроки от 1,5 до 2 лет (урсосан Pro. Med. C. S Praha a. s.).

Для оценки внешнесекреторной недостаточности печени в желчи (порции В), полученной при дуоденальном зондировании, определяли содержание холестерина (ХС), желчных кислот (ЖК), фосфолипидов (ФЛ) с последующим вычислением холато-холестеринового коэффициента (Х/Х) и индекса насыщения желчи холестерином (CSI).

В зависимости от уровня дефицита желчных кислот в желчи больные были разделены на три группы:

1. **Легкая степень дефицита ЖК** — суммарная концентрация общих желчных кислот снижена не более чем на 25% от нормы (не менее 20,0 ммоль/л).

2. **Средняя степень дефицита ЖК** — суммарная концентрация общих желчных кислот снижена на 25–50% по сравнению с нормой (20,0–13,25 ммоль/л).

3. **Тяжелая степень дефицита ЖК** — суммарная концентрация общих желчных кислот снижена более чем на 50% по сравнению с нормой (менее 13,25 ммоль/л).

Всем больным проводилось исследование уровней кальцийрегулирующих гормонов (кальцитонин, паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитриол или D-гормон).

Оценка степени МПКТ проводилась с помощью двухэнергетической рентгеновской денситометрии на аппарате *Lunar DPX RT-21200* в области поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости [12].

Определение МПКТ проводили по двум критериям: критерий Т — сравнение выявленной МПКТ больного с нормой, соответствующей пику костной массы (в 30–35 лет), и Z-критерий — сравнение показателя полученной МПКТ со среднестатистической нормой для того же возраста, что и у больного.

Результаты проведенных исследований выражались в стандартных квадратичных отклонениях (SD) в г/см²: Т-критерий от –1,0 до –2,5 SD соответствовал остеопении, снижение Т-критерия меньше –2,5 SD — остеопорозу.

Контрольную группу составили 34 здоровых добровольца, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Всем больным контрольной группы определяли МПКТ, а у 15 исследовали биохимический состав пузырной порции желчи.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для уточнения роли желчных кислот в нарушении метаболизма витамина D и МПКТ проведено биохимическое исследование желчи, полученной при дуоденальном зондировании (порция В).

Содержание ЖК у больных ЖКБ было достоверно ниже, чем в контрольной группе, и соответствовало средней степени дефицита. Содержание холестерина в желчи было достоверно выше у больных ЖКБ по сравнению с контрольной группой. Содержание фосфолипидов в желчи было достоверно ниже у больных ЖКБ, чем в контрольной группе.

Средняя концентрация желчных кислот, холестерина, фосфолипидов и доля ЖК в желчи у контрольной группы соответствовали нормальным показателям, принятым в ЦНИИ гастроэнтерологии.

Распределение больных ЖКБ по степени дефицита ЖК в желчи показано на *рис. 1*.

Так, у 4 из 32 больных (12,5%) суммарный показатель уровня желчных кислот не отличался от нормы, легкая степень дефицита ЖК выявлена у 10 (31%), а средняя — у 18 (56,5%) больных.

Таким образом, как показали исследования, у большинства больных выявлен дефицит ЖК в желчи. Однако у 12,5% больных средние уровни

Таблица 1

БИОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЖЕЛЧИ У БОЛЬНЫХ ЖКБ, НЕ ПОЛУЧАВШИХ ЛИТОЛИТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ, И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ		
Концентрация основных компонентов желчи	Больные ЖКБ, n = 32	Контрольная группа, n = 15
Суммарная концентрация ЖК (ммоль/л)	18,4 ± 7,7*	27,3 ± 8,7
Холестерин (ммоль/л)	8,8 ± 2,3*	3,1 ± 2,4
Фосфолипиды (моль/л)	4,5 ± 1,8*	8,7 ± 3,1
Доля желчных кислот (%)	56,4 ± 8,3*	70,2 ± 11,8

Примечание: * — достоверность разницы значений больных ЖКБ по сравнению с контрольной группой по критерию Даннета, $p < 0,05$.

ЖКБ не отличались от нормы. При анализе соотношения холата/холестерин в этой группе Х/Х коэффициент был снижен за счет перенасыщения желчи холестерином.

Для уточнения роли дефицита желчных кислот в фосфорно-кальциевом обмене были рассчитаны показатели фосфорно-кальциевого обмена в зависимости от степени снижения ЖК. Аналогичные расчеты проведены в группе больных ЖКБ, принимавших урсосан (табл. 2).

Как показали исследования, уровень кальция и фосфора в крови у больных изменялся в зависимости от степени дефицита ЖК. У больных со средней степенью дефицита ЖК отмечались достоверно более высокие значения уровня кальция при снижении уровня фосфора, в то время как в группе больных ЖКБ, находившихся на урсотерапии, выявлено достоверно более низкое содержание кальция и повышение фосфора по сравнению с больными со средней степенью дефицита ЖК. Изменения фосфорно-кальциевого обмена, вероятно, являются следствием нарушения активности кальцийрегулирующих гормонов: ПТГ и кальцитонина, что подтверждает тенденция к увеличению уровня этих гормонов в зависимости от степени дефицита ЖК.

Одной из этиологических причин изменения регуляции фосфорно-кальциевого обмена является снижение витамина D у больных ЖКБ. Это предположение нашло прямое подтверждение в данном исследовании, так как уровень кальцидиола, основного показателя, отражающего запасы витамина D в организме, находился в прямой зависимости от степени дефицита ЖК, о чем свидетельствуют достоверные изменения уровня кальцидиола у больных с различной степенью снижения ЖК.

Дефицит витамина D отмечался у 22 (69%) больных ЖКБ, в то время как среди больных ЖКБ, получавших УДХК, дефицит витамина D отмечался у 1 (5%) больного (достоверность разницы по $\chi^2 = 18,6$, $p < 0,001$).

Проводимая препаратами желчных кислот терапия сопровождалась уменьшением степени внешнесекреторной недостаточности печени, что приводило к улучшению структуры желчи и, как следствие, нормализации фосфорно-кальциевого обмена и увеличению уровня витамина D в крови больных ЖКБ. В связи с этим проанализирована частота остеопении у больных (рис. 2).

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ЖКБ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ В СРАВНЕНИИ С БОЛЬНЫМИ, ПРИНИМАВШИМИ УРСОСАН			
Показатели	Больные ЖКБ без литолитической терапии (n=32)		Больные ЖКБ, получавшие урсосан, n = 21 (среднее содержание ЖК 36,4 ± 7,4°*)
	легкая степень дефицита ЖК, n = 10 (среднее содержание ЖК 22,3 ± 3,4)	средняя степень дефицита ЖК, n = 18 (среднее содержание ЖК 17,2 ± 4,1°)	
Са (ммоль/л)	2,50 ± 0,13	2,54 ± 0,1°	2,49 ± 0,08*
Р (ммоль/л)	1,17 ± 0,07	1,22 ± 0,16°	1,13 ± 0,1*
Магний (ммоль/л)	0,87 ± 0,1	0,91 ± 0,11	0,9 ± 0,06
Кальцидиол	41,4 ± 10,2	34,5 ± 16,2°	53,8 ± 17,1°*
Кальцитриол	63,8 ± 41,3	51,3 ± 28,7	59,1 ± 12,3
ПТГ	89,5 ± 41,5	110,2 ± 81,1	63,7 ± 63,8
Кальцитонин	19,9 ± 17,5	25,3 ± 19,1	17,4 ± 14,3

Примечание: ° — достоверность разницы по сравнению с легкой степенью дефицита ЖК по критерию Манна — Уитни, $p < 0,05$; * — достоверность разницы по сравнению со средней степенью дефицита ЖК по критерию Манна — Уитни, $p < 0,05$.

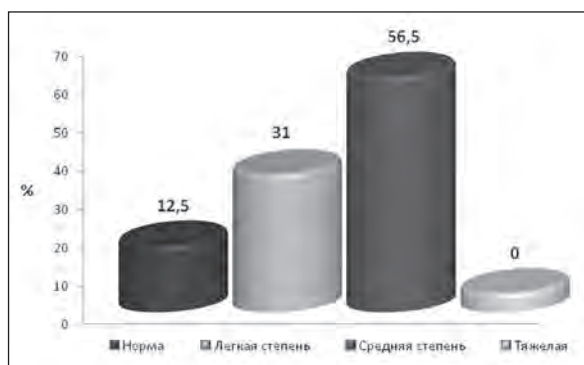


Рис. 1. Распределение больных ЖКБ по степени дефицита ЖК в желчи

У больных ЖКБ, получавших УДХК, остеопения была выявлена у 6 больных, что составляло 28,6%. Среди больных, не принимавших урсосан, она была выявлена в 65,6% случаев (разница была статистически достоверна: $\chi^2 = 7,28$, $p = 0,007$). По сравнению с контрольной группой в группе больных ЖКБ, получавших УДХК, снижение МПКТ также встречалось реже: $\chi^2 = 2,5$, $p = 0,1$. Относительный риск развития остеопении у больных ЖКБ, не получавших УДХК, по сравнению с больными, принимавших УДХК, составлял 2,3 (1,11–4,72; 95% ДИ).

ОР развития остеопении у больных ЖКБ, получавших УДХК, в сравнении с контрольной группой был меньше единицы 0,57 (0,27–1,21; 95% ДИ), а в группе больных ЖКБ, не получавших УДХК, относительно контрольной группы ОР = 1,33 (0,88–2,01; 95% ДИ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что у больных ЖКБ при снижении ЖК нарушается фосфорно-кальциевый обмен, возникает дефицит витамина D, что неблагоприятно сказывается на состоянии

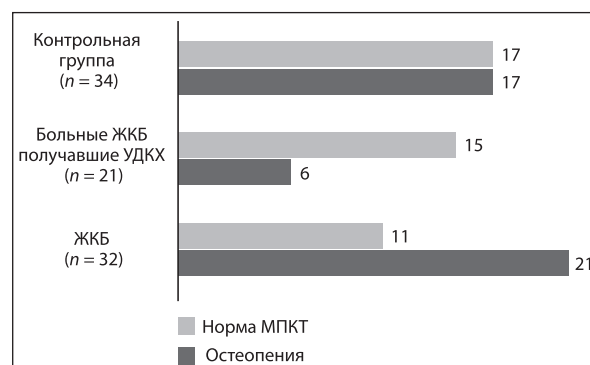


Рис. 2. Состояние МПКТ у больных ЖКБ получавших УДХК (n = 21), не получавших УДХК (n = 32) и контрольной группы (n = 34)

МПКТ, увеличивает риск и тяжесть остеопении. Терапия УДХК за счет коррекции дефицита ЖК и нормализации обмена кальция и витамина D уменьшает риск возникновения остеопении.

Взаимосвязь дефицита ЖК и риска остеопении была доказана результатами денситометрии у больных ЖКБ, длительно получавших терапию УДХК. Применение УДХК у больных ЖКБ приводило к повышению концентрации ЖК в желчи, что подтверждалось результатами биохимического исследования желчи. У больных, получавших УДХК, дефицит витамина D отмечался всего у 1 больного (5%), уровень ПТГ не превышал значений нормы, отмечались достоверно отличные значения уровня кальция и фосфора в крови по сравнению с больными с дефицитом ЖК. Следовательно, компенсация концентрации ЖК приводит к нормализации фосфорно-кальциевого обмена и улучшению МПКТ.

Таким образом, применение препаратов УДХК в качестве литолитической терапии у больных ЖКБ сопровождается снижением дефицита витамина D и может быть эффективной мерой профилактики остеопении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дроздов В. Н., Эмбунтнекс Ю. В. Дефицит витамина D в гастроэнтерологии // Фарматека. — 2008. — № 12. — С. 53–57.
2. Armas L. A., Holis B. W., Heaney R. P. Vitamin D₃ is much less effective than vitamin D₂ in humans // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, № 11. — P. 5387–5391.
3. Pfeifer M., Begerow B., Minne H. W. et al. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body and secondary hyperparathyroidism in elderly women // J. Bone Miner Res. — 2000. — Vol. 15. — P. 113–118.
4. Larsen E. R., Mosekild L., Foldspeng A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: A pragmatic population-based 3-year intervention study // J. Bone Miner Res. — 2004. — Vol. 19. — P. 370–378.
5. Trivedi D. P., Doll R., Khaw K. T. Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomised double blind controlled trial // BMJ. — 2003. — Vol. 326. — P. 469.
6. Ильченко А. А. Билиарная недостаточность и синдром нарушения пищеварения // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 3. — С. 76–82.

7. Максимов В. А., Чернышев А. Л., Тарасов К. М. и др. Билиарная недостаточность. — М.: Адамать. — 232 с.
8. Коричева Е. С., Ильченко А. А., Дроздов В. Н. и др. Дефицит минеральной плотности костной ткани у больных желчнокаменной болезнью // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2008. — № 8. — С. 74–78.
9. Иванченкова Р. А., Шарапкина Н. А. Желчные кислоты в лечении заболеваний желчевыводящих путей: Мат. 5-го Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2003» // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2003. — № 2–3. — С. 67–68.
10. Ильченко А. А. Функциональные нарушения при билиарной патологии и их медикаментозная коррекция // Болезни органов пищеварения. — 2004. — № 2. — С. 26–29.
11. Ильченко А. А. Желчные кислоты в норме и патологии // Мед. информ. издание. — 2009. — № 3 (5). — С. 1–8.
12. Espallargues M., Sampietro-Colom L., Estrada M. D. et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: A systematic review of the literature // Osteoporosis Int. — 2001. — Vol. 12. — P. 811–822.