



ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЛИПИДНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ХОЛЕСТЕРОЗОМ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Иванченкова Р. А., Гаценко В. П., Атькова Е. Р.

Московская медицинская академия имени И. М. Сеченова

Иванченкова Римма Александровна

E-mail: ivanchenkova@list.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить возможности включения органопрепаратов ГС и ЭС в комплексную терапию больных ЖКБ и ХЖП (сетчато-полипозная форма) на основании данных литературы и собственных исследований.

Результаты. Установлено, что физиологическое действие препаратов ЭС и ГС направлено на улучшение процессов полостного и пристеночного пищеварения, проявляющееся в уменьшении (исчезновении) симптомов диспепсии (устранении чувства дискомфорта в эпигастрии, вздутия живота, диареи) практически у всех больных.

Основными факторами действия ЭС являются: нормализация моторной активности органов желудочно-кишечного тракта, микрофлоры кишечника, энтеропротективное действие препарата, а также его влияние на кишечный и клеточный пулы ХС, что приводит к активизации процессов полостного и пристеночного пищеварения.

Важным моментом действия ГС является стимулирование 7α -гидрокси-лазы, приводящее к усилению процессов окисления ХС в ЖК и увеличению пула ЖК в enteroгепатической циркуляции. Этот фактор в сочетании с гепа — топротективным действием препарата обеспечивает устранение билиарной недостаточности.

Выводы. Включение препаратов ЭС и ГС в комплекс консервативной терапии ЖКБ и сетчато-полипозных форм ХЖП патогенетически обосновано.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холестероз желчного пузыря, диспепсия, полостное и пристеночное пищеварение, желчные кислоты.

SUMMARY

Objective. To evaluate the possibility of incorporating organic drugs Hepatosan and Enterosan in the complex therapy of patients with gallstone disease and gall bladder cholesterosis (reticulated polypus form) on the basis of literature data and own research.

Results. It has been found that the physiological effect of drugs Enterosan and Hepatosan is directed on the improvement cavity and wall digestion processes, that leads to the reduction (disappearance) of dyspeptic symptoms (eliminating discomfort in the epigastrium, bloating, diarrhea) in most of the patients.

The main features of Enterosan are: normalization of gastro-intestinal tract motor activity, intestinal microflora, enteroprotective effect of the drug and its influence on intestinal and cellular pools of cholesterol that leads to the activation of cavitary and parietal digestion.

The essential point of Hepatosan is to stimulate 7α -hydroxylase, resulting in strengthening of cholesterol oxidation and to an increase the pool of LCD in enterohepatic circulation. This factor, coupled with hepatoprotective action of the drug, ensures the deletion of biliary insufficiency.

Conclusion. The incorporation of drugs Enterosan and Hepatosan in the complex conservative therapy of cholelithiasis and reticulated polypus forms of gall bladder cholesterosis is pathogenetically substantiated.

Keywords: cholelithiasis; gall bladder cholesterosis; indigestion; abdominal and parietal digestion, bile acids.

В настоящее время общепризнано, что нарушения в обмене холестерина (ХС) играют определенную роль в развитии желчнокаменной болезни (ЖКБ) и холестероза желчного пузыря (ХЖП). Поэтому основная задача, стоящая перед клиницистами при консервативной терапии этих заболеваний, — коррекция липидных нарушений.

Препараты желчных кислот (ЖК) — урсофальк — заняли достойное место в лечении как ЖКБ, так и ХЖП и с успехом применяются во всем мире. Они позволяют проводить коррекцию липидных нарушений, выявляемых в полости (желчи) и в стенке ЖП (желчного пузыря). Механизм действия этих препаратов направлен на изменение процентного соотношения гидрофильных и гидрофобных ЖК в полости ЖП, увеличение соотношения ЖК/ХС, следствием чего является улучшение процессов солюбилизации ХС в желчи, снижение их абсорбции в стенке ЖП [2; 8].

Однако препараты ЖК не влияют на уровень ХС крови, так как изменения в спектре липидов крови в процессе лечения остаются, что предопределяет рецидив как ЖКБ, так и ХЖП. Наблюдаемое при этом незначительное (недостовверное) снижение концентрации ХС крови можно объяснить, скорее, диетотерапией. Рецидив камнеобразования после окончания курса лечения наблюдается в 10–70% случаев [3; 4; 9]. Это объясняется тем фактором, что те метаболические нарушения, которые привели к камнеобразованию, в процессе лечения остаются.

С этой целью применяют статины. Их действие основано на ингибировании процессов синтеза ХС в печеночной клетке и ускорении экскреции продуктов его катаболизма с желчью. Поэтому основным недостатком терапии этими препаратами является увеличение трансаминаз в крови и риск камнеобразования в ЖП, что подтверждено исследованиями и в нашей клинике.

В последние годы в арсенале гастроэнтерологов появились новые препараты — энтеросан (ЭС) и гепатосан (ГС), которые входят в группу органопрепаратов. Их применяют при заболеваниях печени и диспепсии различного генеза. Клинические наблюдения показали, что эти препараты влияют (снижают) и на показатели спектра липидов крови, улучшая одновременно и процессы пищеварения, однако механизм этого действия до конца неясен. Предполагают, что они активизируют 7 α -гидроксилазу, регулирующую превращение ХС в ЖК, устраняя тем самым явления билиарной недостаточности [1].

Цель исследования — оценить влияние комплексной терапии УФ + ЭС и УФ + ГС на уровень липидов сыворотки крови.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 133 больных ЖКБ в возрасте $41,9 \pm 0,8$ года (104 женщины), и 150 больных ХЖП в возрасте $43,4 \pm 1,0$ года (71 женщина).

Контрольную группу (КГ) составили 35 человек в возрасте $39,6 \pm 5,6$ года (20 женщин) без признаков заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

Проведено комплексное клиническое обследование всех больных с применением ультразвукового метода. Кровь для исследования брали утром через 12 ч после последнего приема пищи. Концентрацию ХС, ТГ, ХС ЛВП определяли в сыворотке крови ферментативным колориметрическим методом. Содержание ХС ЛНП, ХС ЛОНП вычисляли по формуле Фридвальда [7].

Лечение проводили в двух подгруппах: I подгруппа — комплексная терапия УФ + ЭС — 45 больных ЖКБ (возраст $39,3 \pm 1,3$ года, 31 женщина), 30 больных ХЖП (возраст $38,3 \pm 1,3$ года, 15 женщин). II подгруппа — комплексная терапия УФ + ГС — 30 больных ЖКБ (возраст $41,3 \pm 1,9$ года, 15 женщин), 20 больных ХЖП (возраст $39,5 \pm 1,7$ года, 11 женщин).

Терапию препаратом УФ проводили по традиционной схеме: однократный прием на ночь из расчета 1 мг/1 кг веса. Препарат ЭС назначали по 0,6 г (2 таблетки) $\times$ 2 раза в сутки за 20 минут до еды (перед завтраком и обедом) в течение 2 месяцев. Курс лечения продлевали в зависимости от выраженности диспепсии и уровня ГХЭ (гиперхолестеринемии) до нескольких месяцев (6 и более). Противопоказания — непереносимость мяса птицы; побочное действие — запоры.

Показанием для включения ГС в комплекс лечения было увеличение активности печеночных трансаминаз, изменения в липидном спектре сыворотки крови. Препарат назначали по 0,4 г (2 капсулы) $\times$ 2 раза в сутки за 20 минут до еды (до завтрака и обеда) в течение 2 месяцев. Курс лечения продлевали до нескольких месяцев в зависимости от выраженности ГХЭ. Побочное действие — возможны аллергические реакции.

Всем больным проводилось динамическое наблюдение в процессе лечения: спектр липидов крови (ХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ХС ЛОНП) — ежемесячно, биохимическое исследование крови (билирубин общий, прямой, непрямой, АЛТ, АСТ, γ -ГТ, ЩФ, амилаза крови, мочи) — раз в 2 месяца; УЗ-контроль за изменением величины конкремента — вначале ежемесячно, затем раз в два месяца, УХГ до и в конце курса лечения.

Результаты обработаны при помощи IBM с использованием статистического пакета «Биостат». Достоверность различий показателей считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследование больных выявило нарушения в спектре липидов крови, которые при ЖКБ и ХЖП различаются (табл. 1). Анализ представленных данных позволяет говорить о том, что спектр липидов крови у больных ХЖП достоверно отличается от такового в группе ЖКБ

увеличением ХС ЛНП ($p < 0,02$), тогда как при ЖКБ отмечается увеличение ХС ЛНП и ХС ЛОНП ($p < 0,01$).

При ЖКБ изменения в спектре липидов выявляются уже в возрастной подгруппе до 30 лет. Средние показатели концентрации липидов в этой подгруппе ниже, чем в КГ, однако у $34,6 \pm 8,4\%$ больных уровень ХС выше 190 мг/дл (верхней границы нормы, рекомендованной ВОЗ) (рис. 1–4).

В возрасте до 40 лет уровень ХС увеличивается до $207,7 \pm 9,3$ мг/дл, однако, несмотря на то что это увеличение статистически недостоверно ($p > 0,1$), повышение ХС ЛНП уже значимо ($128,2 \pm 7,6$ мг/дл, $p < 0,01$). Процент больных, у которых концентрация ХС выше 190 мг/дл, остается в пределах $33,3 \pm 11,1\%$.

Таблица 1

ЛИПИДЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЖКБ И ХЖП					
Группы больных	Концентрация липидов, мг/дл				
	возраст, лет	ХС	ХС ЛНП	ХС ЛОНП	ТГ
ЖКБ, $n = 133$	$41,9 \pm 0,8$	$231,0 \pm 8,3^*$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-2} > 0,7$	$149,5 \pm 7,3^*$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,02$	$27,7 \pm 2,6^*$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-2} > 0,6$	$138,5 \pm 7,5^*$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-2} < 0,01$
ХЖП, $n = 150$	$43,4 \pm 1,0$	$227,1 \pm 8,8^*$ $p_{2-3} < 0,01$	$168,3 \pm 4,1^*$ $p_{2-3} < 0,01$	$24,8 \pm 1,4$ $p_{2-3} > 0,3$	$124,0 \pm 3,5$ $p_{2-3} < 0,01$
КГ, $n = 35$	$39,6 \pm 5,6$	$193,0 \pm 4,9$	$122,0 \pm 4,6$	$20,0 \pm 1,3$	$100,0 \pm 2,0$

Примечание: * — достоверность различий при $p < 0,05$.

После 40 лет ХС достоверно повышается до $251,3 \pm 8,0$ мг/дл, $p < 0,001$ за счет фракции ХС ЛНП ($141,2 \pm 6,4$ мг/дл, $p < 0,05$), повышаются достоверно и ТГ ($177,6 \pm 23,2$ мг/дл, $p < 0,02$). Процент больных, у которых концентрация ХС выше 190 мг/дл, достигает $70,0 \pm 4,0\%$. После 50 лет достоверно увеличен ХС за счет ХС ЛНП и ТГ за счет ХС ЛОНП, процент больных с повышенными значениями ХС составляет $80,0 \pm 3,5\%$ — рис. 1–4.

Анализ спектра липидов крови у больных ХЖП в различных возрастных подгруппах свидетельствует о такой же тенденции увеличения показателей концентрации липидов с возрастом, как и в группе ЖКБ, — рис. 5–8.

В группе до 30 лет уровень ХС выше 190 мг/дл отмечен у 52,6% больных. После 40 лет этот процент увеличивается до 64,3% (в группе до 40 лет), 76,5% — до 50 лет и 84% — после 50 лет.

Исследование липидов крови у 45 больных ЖКБ показало ту же тенденцию в изменении показателей спектра липидов, что и в целом по этой группе: увеличение ХС (до $232,7 \pm 2,7$ мг/дл, $p < 0,01$) за счет ХС ЛНП (до $145,7 \pm 2,2$ мг/дл, $p < 0,01$), увеличение ТГ ($135,6 \pm 10,2$ мг/дл, $p < 0,01$) и ХС ЛОНП ($25,8 \pm 0,9$ мг/дл, $p < 0,01$) — табл. 2.

Лечение УФ + ЭС сопровождалось достоверным снижением ХС (до $203,4 \pm 2,9$ мг/дл, $p < 0,001$) за счет ХС ЛНП (до $125,2 \pm 2,4$ мг/дл, $p < 0,01$) в течение первых двух месяцев (при сравнении с КГ, $p < 0,001$). ТГ и ХС ЛОНП снижались менее интенсивно ($p > 0,1$, $p > 0,5$), и лишь к концу 3–4-го месяцев снижение показателей концентрации ТГ (до $91,4 \pm 5,4$ мг/дл, $p < 0,01$) и ХС ЛОНП (до $19,1 \pm 0,8$ мг/дл, $p < 0,001$) достоверно.

Отмеченное снижение прослеживалось на протяжении всего курса лечения (до 12 месяцев). Однако это снижение достоверно лишь при сравнении с группой больных до лечения. С КГ это снижение недостоверно, то есть снижение липидов ниже уровня в контрольной группе не отмечалось.

При длительном применении ЭС возможно увеличение уровня ХС.

Исследование липидов крови у 30 больных ХЖП при проведении комплексной терапии УФ + ЭС выявило такую же тенденцию в снижении показателей липидов крови, как и у больных ЖКБ, — табл. 3.

Таким образом, включение в комплекс лечения больных ЖКБ и ХЖП препарата ЭС сопровождалось достоверным снижением уровня ХС крови за счет ХС ЛНП к концу второго месяца лечения, снижением уровня ТГ (за счет ХС ЛОНП) — к концу четвертого месяца. Снижение дозы препарата или его отмена приводили к возвращению уровня ХС к первоначальным значениям (в пределах месяца). При длительном применении ЭС (более 6 месяцев) возможно увеличение уровня ХС.

Отмеченное снижение можно объяснить действием ЭС, так как лечение только УФ не приводило к снижению ХС крови, — табл. 4.

Можно выделить два механизма гиполипидемического действия препарата (рис. 9):

1. Влияние ЭС на процесс окисления ХС в желчные кислоты на стадии 7 α -гидроксилирования:

- увеличение (умеренное) активности 7 α -гидроксислазы (основного катализатора окисления ХС в ЖК) в гепатоците;

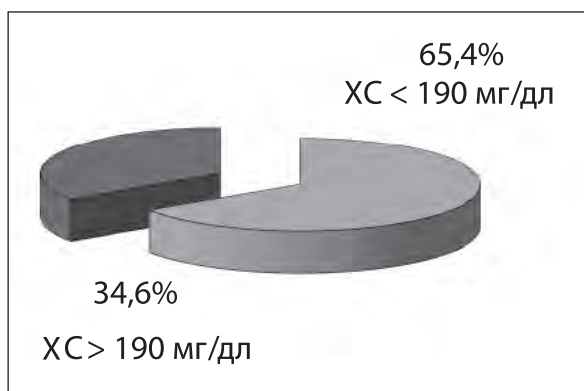


Рис. 1. Процентное соотношение больных с нормальными показателями ХС (до 190 мг/дл) и повышенными (более 190 мг/дл) в подгруппе до 30 лет

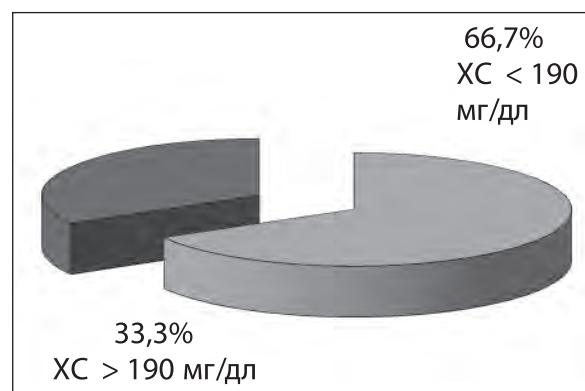


Рис. 2. Процентное соотношение больных с нормальными показателями ХС (до 190 мг/дл) и повышенными (более 190 мг/дл) в подгруппе до 40 лет

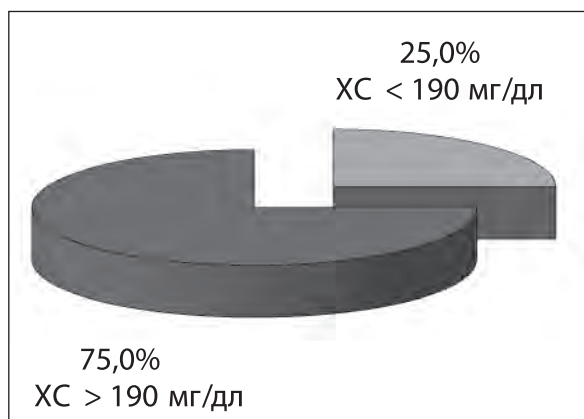


Рис. 3. Процентное соотношение больных с нормальными показателями ХС (до 190 мг/дл) и повышенными (более 190 мг/дл) в подгруппе до 50 лет

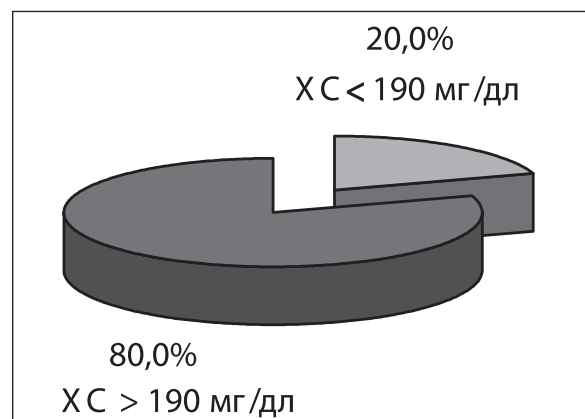


Рис. 4. Процентное соотношение больных с нормальными показателями ХС (до 190 мг/дл) и повышенными (более 190 мг/дл) в подгруппе до 60 лет

Таблица 2

ЛИПИДЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЖКБ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ УРСОФАЛКОМ И ЭНТЕРОСАНОМ					
Подгруппа больных ЖКБ	Концентрация липидов, мг/дл				
	ХС	ТГ	ХС ЛВП	ХС ЛОНП	ХС ЛНП
Контрольная группа, n = 35	193,0 ± 4,9	100,0 ± 6,8	50,0 ± 3,0	20,0 ± 1,3	122,0 ± 4,6
До лечения, n = 45	232,7 ± 2,7 $p_{1-2} < 0,01^*$	135,6 ± 10,2 $p < 0,01^*$	53,2 ± 1,0 $p > 0,5$	25,8 ± 0,9 $p < 0,01^*$	145,7 ± 2,2 $p < 0,01^*$
После лечения через 2 месяца, n = 45	203,4 ± 2,9 $p_{3-2} < 0,001^*$	115,7 ± 5,2 $p > 0,1$	49,6 ± 1,1 $p > 0,5$	23,5 ± 0,9 $p > 0,1$	125,2 ± 2,4 $p < 0,001^*$
Через 4 месяца, n = 45	187,3 ± 2,9 $p_{4-2} < 0,001^*$ $p_{4-1} > 0,3$	95,8 ± 4,9 $p_{4-2} < 0,01^*$ $p_{4-1} > 0,3$	48,6 ± 0,9 $p_{4-2} > 0,5$ $p_{4-1} > 0,3$	19,1 ± 0,8 $p_{4-2} < 0,001^*$ $p_{4-1} > 0,5$	114,4 ± 0,8 $p_{4-2} < 0,001^*$ $p_{4-1} > 0,1$
Через 6 месяцев, n = 44	185,6 ± 1,8 $p_{5-2} < 0,001^*$ $p_{5-1} > 0,5$	91,4 ± 5,4 $p_{5-2} < 0,01^*$ $p_{5-1} > 0,3$	43,2 ± 0,8 $p_{5-2} > 0,5$ $p_{5-1} > 0,3$	18,2 ± 0,3 $p_{5-2} < 0,001^*$ $p_{5-1} > 0,5$	117,9 ± 1,9 $p_{5-2} < 0,001^*$ $p_{5-1} > 0,1$
Через 12 месяцев, n = 26	197,6 ± 3,4 $p_{6-2} < 0,01^*$ $p_{6-1} > 0,5$	86,3 ± 5,7 $p_{6-2} < 0,01^*$ $p_{6-1} > 0,1$	48,3 ± 2,0 $p_{6-2} > 0,5$ $p_{6-1} > 0,3$	16,5 ± 1,2 $p_{6-2} < 0,001^*$ $p_{6-1} > 0,1$	119,6 ± 3,2 $p_{6-2} < 0,001^*$ $p_{6-1} > 0,5$

Примечание: * — достоверность различий, $p < 0,05$.

Таблица 3

ЛИПИДЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХЖП ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ УРСОФАЛЬКОМ И ЭНТЕРОСАНОМ					
Подгруппа больных ХЖП	Концентрация липидов, мг/дл				
	ХС	ТГ	ХС ЛВП	ХС ЛОНП	ХС ЛНП
Контрольная группа, $n = 35$	$193,0 \pm 4,9$	$100,0 \pm 6,8$	$50,0 \pm 3,0$	$20,0 \pm 1,3$	$122,0 \pm 4,6$
До лечения, $n = 30$	$254,7 \pm 3,6^*$ $p_{1-2} < 0,01$	$161,9 \pm 10,3^*$ $p < 0,01$	$56,2 \pm 9,8$ $p > 0,5$	$32,2 \pm 2,1^*$ $p < 0,01$	$162,1 \pm 5,8^*$ $p < 0,01$
После лечения через 2 месяца, $n = 30$	$177,0 \pm 4,3^*$ $p_{3-2} < 0,01$	$85,9 \pm 5,9^*$ $p_{3-2} < 0,01$	$48,4 \pm 2,9$ $p_{3-2} > 0,5$	$18,1 \pm 1,3^*$ $p_{3-2} < 0,01$	$106,4 \pm 4,2^*$ $p_{3-2} < 0,01$
Через 4 месяца, $n = 30$	$176,2 \pm 5,4$ $p_{4-2} < 0,01^*$ $p_{4-1} < 0,05^*$	$86,3 \pm 3,7$ $p_{4-2} < 0,01^*$ $p_{4-1} > 0,1$	$49,1 \pm 2,9$ $p_{4-2} > 0,5$ $p_{4-1} > 0,5$	$18,2 \pm 4,0$ $p_{4-2} < 0,01^*$ $p_{4-1} > 0,5$	$105,3 \pm 4,0$ $p_{4-2} < 0,01^*$ $p_{4-1} < 0,01^*$
Через 6 месяцев, $n = 30$	$179,4 \pm 4,1$ $p_{5-2} < 0,05^*$ $p_{5-1} < 0,05^*$	$93,6 \pm 6,3$ $p_{5-2} < 0,001^*$ $p_{5-1} > 0,5$	$48,5 \pm 9,9$ $p_{5-2} > 0,5$ $p_{5-1} > 0,5$	$19,6 \pm 6,5$ $p_{5-2} < 0,05^*$ $p_{5-1} > 0,5$	$107,6 \pm 20,4$ $p_{5-2} < 0,02^*$ $p_{5-1} > 0,5$
Через 12 месяцев, $n = 18$	$201,0 \pm 16,7$ $p_{6-2} < 0,01^*$ $p_{6-1} > 0,5$	$98,8 \pm 30,8$ $p_{6-2} > 0,1$ $p_{6-1} > 0,1$	$51,5 \pm 12,1$ $p_{6-2} > 0,5$ $p_{6-1} > 0,5$	$20,9 \pm 6,0$ $p_{6-2} > 0,1$ $p_{6-1} > 0,5$	$126,3 \pm 15,5$ $p_{6-2} < 0,05^*$ $p_{6-1} > 0,5$

Примечание: * — достоверность различий, $p < 0,05$.

- активизация процессов гидроксилирования ХС в ЖК — увеличение пула ЖК в гепатоците;
- уменьшение пула ХС в гепатоците за счет усиления его окисления в ЖК, следствием чего является снижение синтеза насцентных ЛОНП, их трансформации в ЛПП в русле крови, а затем и образования ЛНП из ЛПП, что обуславливает снижение ХС ЛНП в кровотоке;
- снижение пула ХС в гепатоците стимулирует: а) экспрессию гена ГМГ-КоА-редуктазы; б) активность апоВ, Е-рецепторов на поверхности мембраны, участвующих в метаболизме ХС;
- снижение ХС ЛНП в кровотоке усиливается снижением абсорбции и синтеза ХС в тонкой кишке;
- усиление процессов обратного транспорта ХС в составе ЛВП при значительном снижении уровня ХС в кровотоке и неспособности гепатоцита компенсировать потерю ХС, пошедшего на синтез ЖК, то есть организм восстанавливает уровень ХС в кровотоке за счет ХС периферических клеток, а не печени.

2. Влияние ЭС на кишечный пул ХС:

- энтеросорбция ХС в кишке (энтеросорбтивная способность ЭС) и выведение его из организма;
- активная абсорбция ЖК в кишке, приводящая к уменьшению кишечного пула ХС, так как синтез ХС в тонкой кишке регулируется исключительно концентрацией ЖК [6].

При снижении клеточного пула ХС гепатоцит пытается получить готовый ХС извне (из кровотока), стимулируя обратный транспорт ХС в составе ЛВП.

Комплексное лечение УФ + ГС также сопровождалось достоверным снижением ХС ($191,5 \pm$

$3,9$ мг/дл, $p < 0,001$) за счет ХС ЛНП ($121,5 \pm 4,2$ мг/дл, $p < 0,01$ в течение первых двух месяцев (при сравнении с КГ). Снижение ТГ ($166,8 \pm 4,8$ мг/дл, $p < 0,001$) и ХС ЛОНП ($40,9 \pm 3,9$ мг/дл, $p < 0,001$) в течение первых двух месяцев было более значительным и далее продолжало увеличиваться. К концу 4-го месяца лечения отмечено наибольшее снижение уровня ТГ ($69,9 \pm 2,7$ мг/дл, $p < 0,001$) и ХС ЛОНП ($16,5 \pm 0,5$ мг/дл, $p < 0,001$) на фоне снижения и значений ХС — табл. 5.

Низкий уровень липидов поддерживали на протяжении всего курса лечения (до 12 месяцев). Однако снижение ХС и ХС ЛНП было достоверно лишь при сравнении с группой больных до лечения, тогда как концентрацию ТГ и ХС ЛОНП удавалось снизить достоверно с КГ ($p < 0,01$). При длительном применении ГС (более 2 месяцев) возможно значительное снижение уровня ТГ и повышение уровня ХС крови, поэтому препарат необходимо применять с перерывом в 1–2 месяца в зависимости от показателей гиперлипидемии.

Сравнительная оценка гиполипидемической эффективности комплексов ЭС + УФ и ГС + УФ показала большую эффективность при включении в лечение ГС. Снижение показателей концентрации липидов, особенно ТГ и ХС ЛОНП, в группе ГС + УФ было достоверно более значимо, чем в группе ЭС + УФ, — табл. 6, рис. 10.

Таким образом, включение в комплекс лечения препарата ГС сопровождается достоверным снижением уровня ХС крови (за счет ХС ЛНП) и ТГ (за счет ХС ЛОНП) к концу второго месяца лечения.

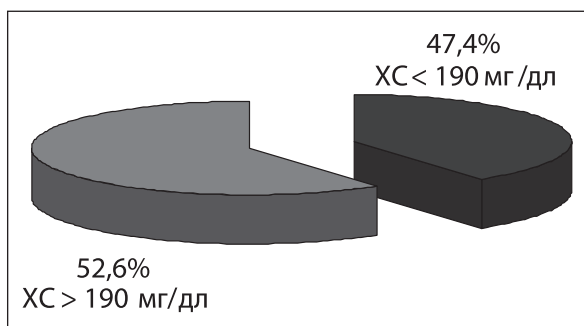


Рис. 5. Процентное соотношение больных с нормальными показателями ХС (до 190 мг/дл) и повышенными (более 190 мг/дл) в подгруппе до 30 лет

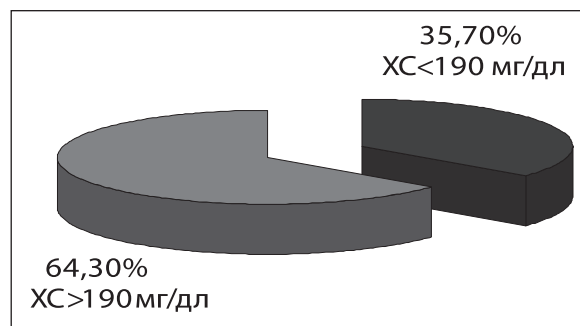


Рис. 6. Процентное соотношение больных с нормальными показателями ХС (до 190 мг/дл) и повышенными (более 190 мг/дл) в подгруппе до 40 лет

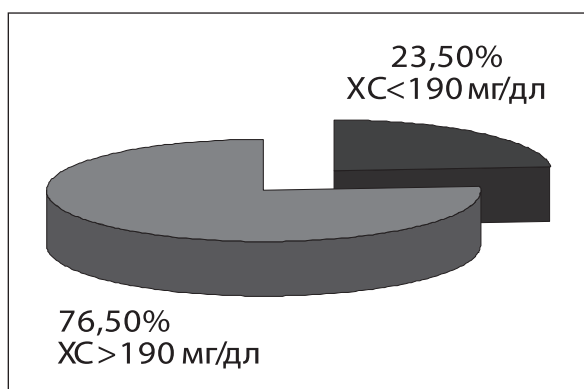


Рис. 7. Процентное соотношение больных с нормальными показателями ХС (до 190 мг/дл) и повышенными (более 190 мг/дл) в подгруппе до 50 лет

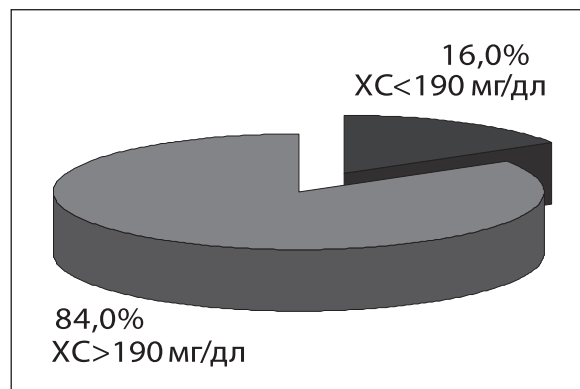


Рис. 8. Процентное соотношение больных с нормальными показателями ХС (до 190 мг/дл) и повышенными (более 190 мг/дл) в подгруппе до 60 лет

Таблица 4

ЛИПИДЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХЖП ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ УРСОФАЛЬКОМ					
Подгруппа больных	Концентрация липидов, мг/дл				
	ХС	ТГ	ХС ЛВП	ХС ЛОНП	ХС ЛНП
До лечения, n = 10	250,6 ± 7,8	109,5 ± 10,7	42,6 ± 2,3	22,3 ± 5,4	195,7 ± 6,1
После лечения, n = 10	221,3 ± 6,9 <i>p</i> > 0,5	100,0 ± 6,8 <i>p</i> > 0,5	41,4 ± 3,0 <i>p</i> > 0,5	20,0 ± 1,3 <i>p</i> > 0,5	183,6 ± 4,6 <i>p</i> > 0,5

Снижение дозы препарата или его отмена приводят к возвращению уровня ХС к первоначальным значениям (в пределах месяца).

В основе механизма действия ГС лежит также его влияние на процесс окисления ХС в желчные кислоты на стадии 7 α -гидроксилирования, однако это действие выражено значительно сильнее, чем у ЭС [1], — рис. 11.

Происходит:

- увеличение активности 7 α -гидроксилазы, активизация процессов гидроксилирования ХС в ЖК, увеличение пула ЖК в гепатоците, в желчном пузыре, в ЭГЦ;
- расход ХС на синтез ЖК обуславливает снижение его окисления в ХС ЛОНП в гепатоците, что в итоге приводит к снижению ХС ЛНП в кровотоке;

- снижение пула ХС в гепатоците усиливает экспрессию гена ГМГ-КоА-редуктазы — ключевого фермента синтеза ХС на стадии восстановления ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту;
- восполнение ХС в гепатоците происходит за счет усиления синтеза ХС и активизации апоВ, Е-рецепторов.

Показательно, что активность этих двух энзимов (7 α -гидроксилазы и ГМГ-КоА-редуктазы) изменяется параллельно, и так как большая часть синтезированного ХС (75%) идет на образование ЖК, то часто бывает трудно определить, связано ли угнетение их образования с подавлением ГМГ-КоА-редуктазы или 7 α -гидроксилазы [5].

Подводя итог, можно сделать следующее заключение.

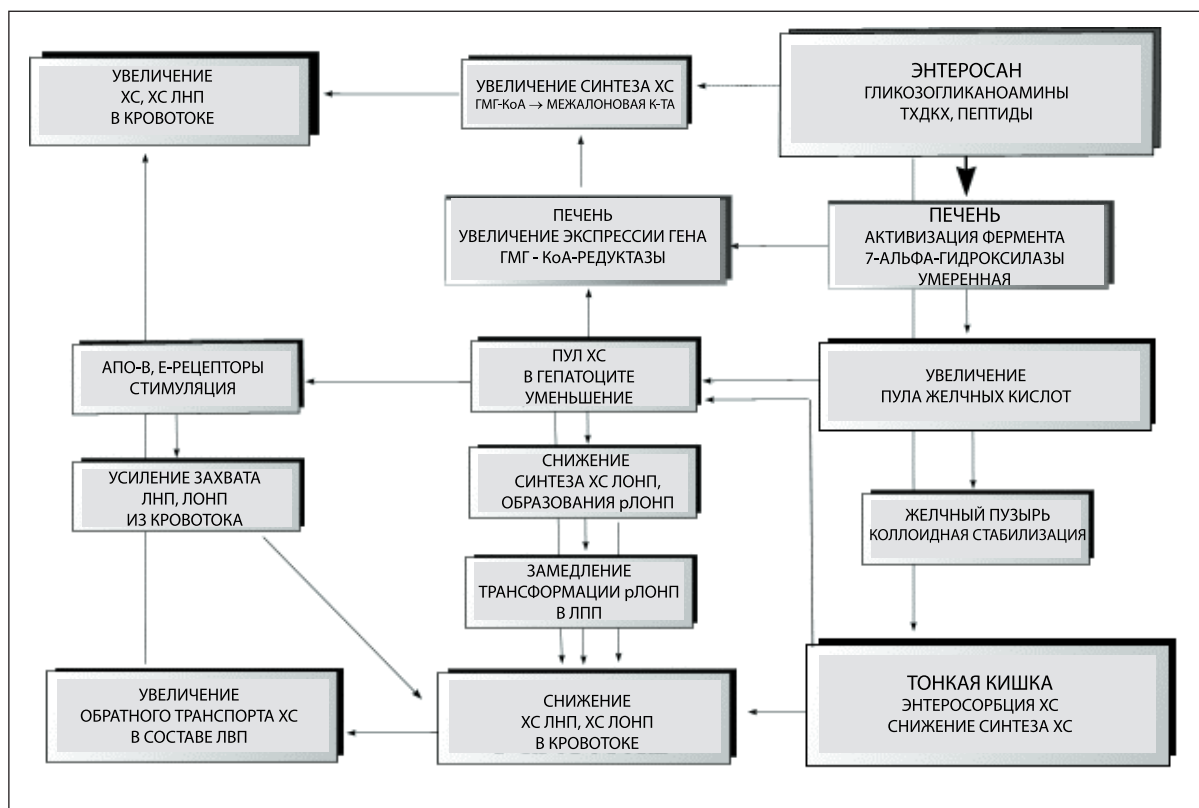


Рис. 9. Схема гиполлипидемического действия энтеросана

Таблица 5

ЛИПИДЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЖКБ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ УРСОФАЛЬКОМ И ГЕПАТОСАНОМ					
Подгруппа больных ЖКБ	Концентрация липидов, мг/дл				
	ХС	ТГ	ХС ЛВП	ХС ЛОНП	ХС ЛНП
Контрольная группа, n = 35	193,0 ± 4,9	100,0 ± 6,8	50,0 ± 3,0	20,0 ± 1,3	122,0 ± 4,6
До лечения, n = 30	231,2 ± 5,9 $p_{1-2} < 0,01^*$	166,8 ± 4,8 $p < 0,001^*$	48,7 ± 2,7 $p > 0,5$	40,9 ± 3,9 $p < 0,001^*$	137,6 ± 4,2 $p < 0,01^*$
После лечения через 2 месяца, n = 30	191,5 ± 3,9 $p_{3-2} < 0,001^*$	79,2 ± 4,9 $p_{3-2} < 0,001^*$	52,2 ± 1,2 $p_{3-2} > 0,2$	17,3 ± 0,96 $p_{3-2} < 0,001^*$	121,5 ± 5,1 $p_{3-2} < 0,01^*$
Через 4 месяца, n = 30	173,5 ± 2,9 $p_{4-2} < 0,001^*$ $p_{4-1} < 0,01^*$	69,9 ± 2,7 $p_{4-2} < 0,01^*$ $p_{4-1} < 0,001^*$	48,7 ± 1,2 $p_{4-2} > 0,5$ $p_{4-1} > 0,3$	16,5 ± 0,5 $p_{4-2} < 0,001^*$ $p_{4-1} < 0,02^*$	107,9 ± 3,1 $p_{4-2} < 0,001^*$ $p_{4-1} < 0,02^*$
Через 6 месяцев, n = 30	196,0 ± 4,1 $p_{5-2} < 0,001^*$ $p_{5-1} > 0,5$	106,6 ± 9,4 $p_{5-2} < 0,01^*$ $p_{5-1} > 0,3$	52,3 ± 1,3 $p_{5-2} > 0,5$ $p_{5-1} > 0,3$	21,0 ± 0,96 $p_{5-2} < 0,01^*$ $p_{5-1} > 0,5$	123,0 ± 3,7 $p_{5-2} < 0,01^*$ $p_{5-1} > 0,1$
Через 12 месяцев, n = 30	188,6 ± 2,4 $p_{6-2} < 0,01^*$ $p_{6-1} > 0,5$	72,7 ± 0,7 $p_{6-2} < 0,001^*$ $p_{6-1} < 0,01^*$	55,4 ± 2,4 $p_{6-2} > 0,5$ $p_{6-1} > 0,3$	17,1 ± 0,5 $p_{6-2} < 0,001^*$ $p_{6-1} > 0,1$	111,5 ± 2,9 $p_{6-2} < 0,001^*$ $p_{6-1} > 0,5$

Примечание: * — достоверность различий, $p < 0,05$.

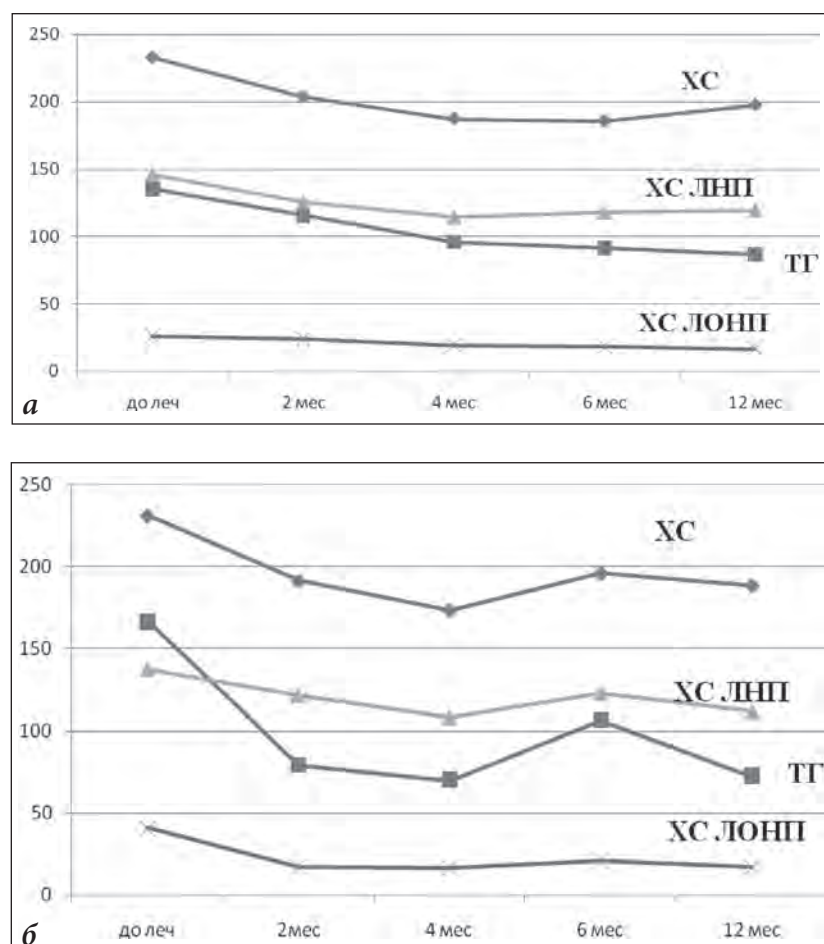


Рис. 10. Динамика показателей концентрации липидов кров у больных ЖКБ в процессе лечения: а — энтеросаном; б — гепатосаном

Таблица 6

ЛИПИДЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХЖП ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ УРСОФАЛЬКОМ И ГЕПАТОСАНОМ					
Подгруппа больных ХЖП	Концентрация липидов, мг/дл				
	ХС	ТГ	ХС ЛВП	ХС ЛОНП	ХС ЛНП
Контрольная, n = 35	193,0 ± 4,9	100,0 ± 6,8	50,0 ± 3,0	20,0 ± 1,3	122,0 ± 4,6
До лечения, n = 20	249,0 ± 9,7* $p_{1-2} < 0,01$	116,6 ± 8,8 $p_{1-2} > 0,5$	53,9 ± 2,5 $p_{1-2} > 0,5$	22,7 ± 1,7 $p_{1-2} > 0,5$	171,6 ± 9,1* $p_{1-2} < 0,01$
После лечения через 2 месяца, n = 20	194,4 ± 1,1* $p_{3-2} < 0,01$	82,3 ± 1,2* $p_{3-2} < 0,01$	56,2 ± 0,3 $p_{3-2} > 0,5$	16,4 ± 0,2* $p_{3-2} < 0,01$	121,6 ± 09* $p_{3-2} < 0,01$
Через 4 месяца, n = 20	178,3 ± 1,1 $p_{4-2} < 0,01^*$ $p_{4-1} < 0,05^*$	82,8 ± 10,2 $p_{4-2} < 0,01^*$ $p_{4-1} > 0,1$	47,6 ± 3,5 $p_{4-2} > 0,5$ $p_{4-1} > 0,5$	17,1 ± 1,5 $p_{4-2} < 0,01^*$ $p_{4-1} > 0,5$	103,1 ± 12,2 $p_{4-2} < 0,01^*$ $p_{4-1} < 0,01^*$
Через 6 месяцев, n = 20	167,2 ± 3,4 $p_{5-2} < 0,05^*$ $p_{5-1} < 0,05^*$	68,2 ± 6,3 $p_{5-2} < 0,001^*$ $p_{5-1} < 0,01^*$	43,3 ± 3,5 $p_{5-2} < 0,02^*$ $p_{5-1} > 0,5$	14,5 ± 1,5 $p_{5-2} < 0,05^*$ $p_{5-1} < 0,05^*$	99,4 ± 4,3 $p_{5-2} < 0,02^*$ $p_{5-1} < 0,01^*$
Через 12 месяцев, n = 13	158,0 ± 4,6 $p_{6-2} < 0,01^*$ $p_{6-1} < 0,01^*$	72,3 ± 8,5 $p_{6-2} < 0,01^*$ $p_{6-1} < 0,01^*$	45,2 ± 2,4 $p_{6-2} < 0,02^*$ $p_{6-1} > 0,5$	15,0 ± 1,7 $p_{6-2} < 0,002^*$ $p_{6-1} < 0,01^*$	85,2 ± 8,7 $p_{6-2} < 0,05^*$ $p_{6-1} < 0,01^*$

Примечание: * — достоверность различий, $p < 0,05$.

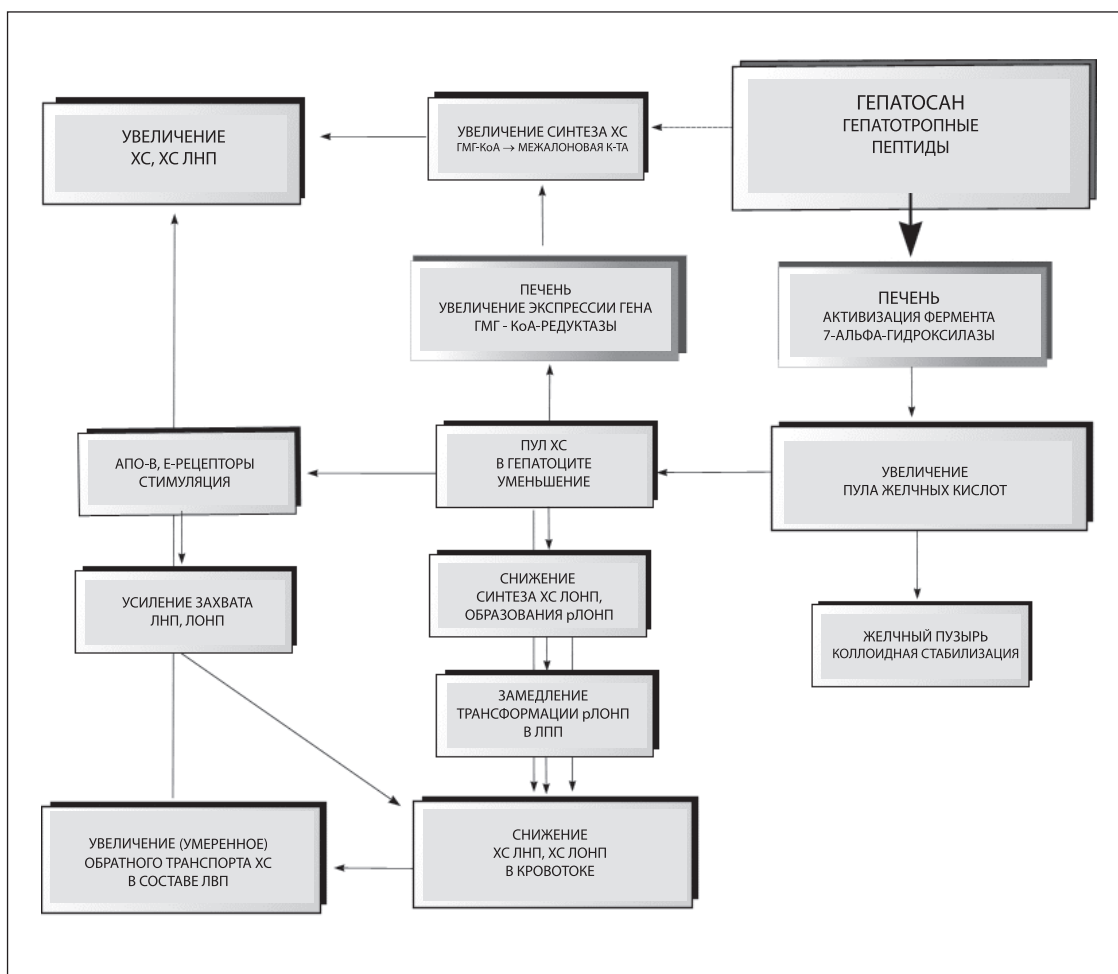


Рис. 11. Схема гиполипидемического действия гепатосана

У больных ЖКБ и ХЖП выявлены нарушения в спектре липидов крови, которые при ХЖП достоверно отличаются от таковых при ЖКБ — увеличением ХС ЛНП, тогда как при ЖКБ — увеличением ХС ЛНП и ХС ЛОНП, то есть можно выделить общий фактор, который связан с липопротеидами низких плотностей. Увеличение ХС ЛНП в обеих группах выявляется уже в возрасте до 30 лет, ХС ЛОНП — после 40 лет. Вследствие этого включение препаратов ЭС и ГС в комплекс консервативной терапии больных ЖКБ и ХЖП патогенетически обосновано. В комплексе с УФ, который нормализует

коллоидную стабильность желчи и снижает транспорт ХС в стенку желчного пузыря, они являются факторами коррекции липидных нарушений на разных уровнях катаболизма ХС при этих заболеваниях. Механизм гиполипидемического действия обусловлен активизацией ГС (выраженной) и ЭС (умеренной) фермента 7 α -гидроксилазы, обуславливающей усиление желчегенеза в гепатоците и снижение (вследствие этого) синтеза насцентных ЛОНП и их трансформации в ЛНП, энтеросорбцией ХС и снижением кишечного пула ХС (ЭС).

ЛИТЕРАТУРА

- Иванченкова Р. А., Шарашкина Н. В. Препараты желчных кислот в лечении хронических заболеваний желчевыводящих путей // СПб.-Гастро. — 2004. — № 2–3. — С. 3–5.
- Halpern Z., Dudley M. A., Kibe A. et al. Rapid vesicle formation and aggregation in abnormal human bile. A time-lapse video enhanced contrast microscopy study // Gastroenterol. — 1986. — Vol. 90, № 4. — P. 875–885.
- Иванченкова Р. А., Свиридов А. В., Грачев С. В. Холестероз желчного пузыря: современный взгляд на патогенез, клинику, диагностику и лечение. — М.: Мед. информ. аг-во, 2005. — 200 с.
- Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь. — М.: Анахарсис, 2004. — 199 с.
- Leushner U. Medikamentöse Auflösung von Gallensteinen. Möglichkeiten und Stellenwert im Therapieplan // Med. Welt. — 1987. — Bd. 38. — S. 1489–1495.
- Власова Н. А., Гильманов А. Ж., Гладских Л. В. Динамика активности холестерол-7 α -гидроксилазы при экспериментальной гиперхолестеринемии и ее изменения под действием некоторых лекарственных препаратов // 49-я конф. Американской ассоциации клинической химии. — Сан-Диего, 2007.
- Folch I., Dees M. A. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. // J. Biol. Chem. — 1959. — Vol. 226. — P. 497–509.
- Dietschy J. M., Turley S. D. The intestinal absorption of biliary and dietary cholesterol as a drug target for lowering the plasma cholesterol level // Prev. Cardiol. — 2003. — Vol. 6, № 1. — P. 29–33, 64.
- Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — СПб.: Питер Пресс, 1995–304 с.