

УДК: 615.24:616.366-003.7-08

Ташенова Л.К., Бедельбаева Г.Г., Нурмаханова Ж.М.,  
Шумков Ю.П., Гридин И.О., Мухамбетьярова С.А.

*КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Учебно-клинический центр г. Алматы*

### **Эффективность урсодезоксихолевой кислоты**

#### **в лечении желчнокаменной болезни**

**Аннотация:** Представлены результаты клинического исследования эффективности урсодезоксихолевой кислоты («Урсодекс») у 70 больных желчнокаменной болезнью. Было установлено, что эффективность литической терапии зависела от количества камней и их размеров. Максимум эффективности литолитической терапии при холестериновых камнях отмечен в сроки свыше 9 мес.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, урсодезоксихолевая кислота, лечение.

В развитых странах желчнокаменная болезнь (ЖКБ) относится к числу распространенных заболеваний. Желчные камни (ЖК) выявляют у 10—15% населения. Из европейских стран наибольшая распространенность ЖКБ отмечена в Швейцарии: 18% — среди мужчин и 39,5% — среди женщин, а наименьшая — в Португалии: 3,1% и 7,8% соответственно. Исключительно редко ЖКБ встречается у коренных жителей Таиланда и Сингапура. Наиболее высокая частота ЖК установлена у американских индейцев — более чем у 90% женского населения племени пима старше 60 лет имеются ЖК [1].

В США распространенность ЖКБ составляет 7,9% среди мужчин и 16,6% — среди женщин. Отмечено, что у жителей Европы и Северной Америки преобладают холестериновые камни, в то время как у жителей Азии и Африки — пигментные [2].

Растворить холестериновые камни можно с помощью перорального приема препаратов желчных кислот, представителем которой является урсодезоксихолевая кислота (УХДК). Было установлено, что УХДК оказывает литолитическое действие и лишена токсических эффектов, также уменьшает секрецию холестерина с желчью, в основном, вследствие подавления всасывания его в кишечнике [3]. Хотя УХДК обладает слабой поверхностной активностью, необходимой для растворения холестерина, последний, тем не менее, хорошо диспергируется в желчи в виде везикул, что предотвращает его кристаллизацию и способствует растворению образовавшихся кристаллов.

В доступной литературе найдено лишь несколько работ, посвященных применению УДХК при ЖКБ. Так, А.Ю. Иоффе и соавт. [4] после назначения УХДК в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки в 2—3 приема в течение месяца наблюдали полное растворение конкрементов у пациентов. Во всех наблюдениях конкременты были мелкими — от

мелкодисперсной взвеси до 7—8 мм в диаметре и множественными — от 2 до 5. Аналогичный эффект отмечали и другие авторы [5].

Пероральная литолитическая терапия представляет на сегодняшний день единственный действительно неинвазивный метод лечения больных ЖКБ. К преимуществам такой терапии относятся: отсутствие выраженных побочных эффектов, отсутствие летальности, возможность амбулаторного лечения [6].

**Цель исследования:** изучение эффективного применения УХДК при ЖКБ.

**Материалы и методы исследования:** В обследование были включены пациенты 70 больных ЖКБ, в том числе 18 мужчин и 52 женщины, у которых в условиях гастроэнтерологического отделения АО «Железнодорожные госпитали медицины катастроф – Учебно-клинический центр» г. Алматы были выявлены камни в желчном пузыре. Холелитиаз у обследованных больных был случайной находкой, больные не знали о его существовании. Отдельной жалобой у них была тяжесть в правом подреберье.

Средний возраст мужчин составлял (56,4±2,9) года, женщин — (48,7±3,4) года. У 20 человек масса тела составляла 60—70 кг, у 30 — 71—80 кг и у 20 — 81—90 кг. Избыточная масса тела зарегистрирована у половины больных (35 человек), среди них преобладали женщины. Большинство обследованных (65 чел.) употребляли рафинированную пищу.

Всем больным проводили оценку функционального состояния печени на основании изучения следующих биохимических показателей: уровня билирубина, общего белка и белковых фракций, активности АЛТ и АСТ, ГГТП, ЩФ. Биохимические исследования крови и УЗИ проводили через 1, 3, 6, 9, 12 мес.

При биохимическом исследовании отмечено некоторое повышение содержания общего билирубина (у 8 больных), остальные показатели были в пределах нормы.

У всех больных были холестериновые камни, которые имели, как правило, округлую или овальную форму и были идентифицированы на основании соответствующих критериев [7]. Количество конкрементов в желчном пузыре составляло от 2 до 5. У 30 больных микролиты имели размер до 5 мм, у 30 — до 6—8 мм и у 10 — 10 мм.

В исследовании применяли УХДК - «Урсодекс» («SANTO Member of Polpharma Group») назначали из расчета 10 мг/кг массы тела в сутки. Курс лечения составлял от 1 мес до 1 года. «Урсодекс» в капсулах принимали не разжевывая, перед сном, с достаточным количеством жидкости. Такая форма назначения препарата обеспечивала его равномерное высвобождение в течение суток. Больные были проинформированы о фармакологических свойствах «Урсодекса», длительности лечения и ожидаемых

результатах. Все обследованные находились на диете № 5 по Певзнеру и регулярно принимали лечение.

Критерии включения больных: размер камней не должен превышать 15 мм; камни должны быть чисто холестериновыми, то есть не дающими тень на рентгенограмме (рентгенонегативными), а на УЗИ не дающими «акустическую дорожку»; желчный пузырь должен полностью сохранять свою функцию, а пузырный проток должен быть проходимым; желчный пузырь должен быть наполнен камнями меньше чем наполовину; желчный проток должен быть свободен от камней.

Больных предупреждали, что в период проведения литолитической терапии они не имели права принимать «Клофибрат», эстрогены, холестерамин, антацидные средства, так как они содержат соединения, связывающие кислоты желчи. Важнейшим условием для успешного растворения камней мы считали регулярность приема «Урсдекса».

При отборе больных также исходили из того, что наиболее благоприятные условия для пероральной литотрепсии складываются на ранних стадиях заболевания, при неосложненном течении ЖКБ, редких эпизодах желчной колики, умеренном болевом синдроме.

Математическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью статистического пакета программ «EXCEL» и «STATISTICA» 7.0 с последующим анализом полученных материалов, включающим параметрические и непараметрические методы одномерной и многомерной статистики.

**Результаты собственных исследований и их обсуждение.** В результате проведенного лечения имелась четкая положительная динамика клинической картины заболевания, выражающаяся уменьшением интенсивности болевого синдрома с 88% до 29% пациентов и диспепсического синдрома с 39% до 16% уже на фоне 3-месячной терапии. Следует отметить, что интенсивность синдромов снизилась у пациентов, еще отмечавших наличие этих жалоб. Все пациенты хорошо переносили терапию. Побочных эффектов отмечено не было, но у 36% пациентов в первые 2 недели отмечался 5 тип стула по Бристольской шкале и его учащение до 2 раз в сутки. Консистенция и частота стула нормализовались самостоятельно к концу месяца терапии.

Содержание АЛТ и АСТ до начала лечения находились в пределах нормальных значений, к концу 3 и 6 месяца отмечалась тенденция к уменьшению. Отмечено нарастание к 3 месяцу терапии содержания гамма-глутаминтранспептидазы, показатель которой нормализовался к концу 6 месяца терапии. В липидном спектре крови после 3-х месячной терапии отмечались к концу 3 месяца незначительное повышение ЛПНП и коэффициента атерогенности. К концу 6 месяца лечения эти показатели практически

достигли первоначальных значений. Такая тенденция, по-видимому, может быть связана с ухудшением секреторной функции печени после 3-х месячной терапии УХДК и улучшением к 6 месяцам приема.

Через 1 мес после лечения полное растворение камней отмечено у 10 больных с мелкими и единичными камнями, через 3 мес — у 26, через 6 мес — у 21, через 9 мес — у 4, через 12 мес — у 3. У 6 человек, которые имели камни размером до 10 мм, отмечено их уменьшение до 2—5 мм. У одной больной развился кальциноз конкрементов с акустической дорожкой по данным УЗИ. Лечение «Урсодексом» у нее было прекращено. У лиц с нерастворившимися камнями проведен дополнительный 2-месячный курс лечения, после которого конкременты полностью растворились.

В ходе проведенного лечения выявляли положительную динамику отдельных параметров при УЗИ: уменьшение толщины и плотности стенки, нормализация объема желчного пузыря.

В результате проведенных исследований установлено, что эффективность литической терапии зависит от количества камней и их размеров: одиночные и маленькие камни растворяются чаще и быстрее, чем множественные и большие. Максимум эффективности литолитической терапии при холестериновых камнях отмечен в сроки свыше 9 мес. Препарат желчных кислот «Урсодекс» положительно влияет на клиническую картину желчнокаменной болезни, уменьшая выраженность болевого и диспепсического синдромов; обладает выраженным гепатопротективным эффектом, улучшает состояние моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря.

Больным после растворения камней по проведению терапии даны рекомендации:

1. Ежедневный прием пшеничных отрубей, которые обеспечивают ненасыщение желчи холестерином и, таким образом, препятствуют образованию желчных камней.
2. У лиц с избыточной массой необходимо стремиться снизить его.
3. Постоянная терапия препаратом «Урсодекс» - 1 капсула (250 мг) на ночь.
4. Проведение ежегодно УЗИ желчного пузыря. В случае образования новых холестериновых камней — повторный курс терапии «Урсодексом».

#### **Список использованной литературы:**

1 Григорьева И.Н. Желчнокаменная болезнь: еще один компонент метаболического синдрома? // Медицинский совет. 2012. № 9. С. 92-93.

2 Брыкалина Ю.В., Куркин А.В. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Вестник клуба панкреатологов. 2012. № 16. С. 19-22.

3 Скворцова Т., Селиверстов П., Ситкин С. Комплексный подход к лечению больных желчнокаменной болезнью // Врач. 2011. № 4. С. 2-6.

4 Иоффе А.Ю., Ткач О.С., Стельмах А.И. Частота образования желчных конкрементов и возможности их медикаментозного литолиза после резекций желудка // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 1.— С. 80—82.

5 Зарецкий М.М., Черникова Н.М., Лобачевская Т.В. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении желчнокаменной болезни // Сучасна гастроентерологія. 2011. - № 2 (58). – с. 136-140.

6 Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, Nicastri PL, Locatelli A, Floreani A, Hernandez I, Di Martino V. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis // Gastroenterology. 2012 Dec;143(6):1492-501.

7 Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, Basiglio CL, Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EJ. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications // Clin Sci (Lond). 2011 Dec;121(12):523-44. doi: 10.1042/CS20110184.

#### РЕЗЮМЕ

**Ташенова Л.К., Бедельбаева Г.Г., Нурмаханова Ж.М.,**

**Шумков Ю.П., Гридин И.О., Мухамбетьярова С.А.**

*КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Учебно-клинический центр г. Алматы*

#### **Эффективность урсодезоксихолевой кислоты**

#### **в лечении желчнокаменной болезни**

Цель исследования: изучение эффективного применения урсодезоксихолевой кислоты при желчнокаменной болезни.

Материалы и методы исследования: Обследовано 70 больных желчнокаменной болезни: биохимические исследования крови и ультразвуковые исследования органов брюшной полости, которые проводили до и через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев после лечения. В лечении применяли «Урсодекс» и назначали из расчета 10 мг/кг/сутки от 1 мес до 1 года.

Результаты исследований и их обсуждение. В результате лечения имелась четкая положительная динамика клинической картины заболевания, выражающаяся уменьшением интенсивности болевого синдрома с 88% до 29% пациентов и диспепсического синдрома с 39% до 16%. Все пациенты хорошо переносили терапию. Побочных эффектов не отмечено. Содержание АЛТ и АСТ до начала лечения находились в пределах нормы, к концу 3 и 6 месяца отмечалась тенденция к уменьшению. Через 1 мес после лечения полное растворение камней отмечено у 10 больных с мелкими и единичными камнями, через 3 мес — у 26, через 6 мес — у 21, через 9 мес — у 4, через 12 мес — у 3. У 6 человек, которые имели камни размером до 10 мм, отмечено их уменьшение до 2—5 мм. В ходе проведенного лечения выявляли положительную

динамику отдельных параметров при УЗИ: уменьшение толщины и плотности стенки, нормализация объема желчного пузыря.

Вывод: применение урсодезоксихолевой кислоты («Урсодекс») в процессе лечения желчнокаменной болезни способствует ликвидации клинических симптомов заболевания, улучшает функциональное состояние желчного пузыря, снижает литогенные свойства желчи и обладает выраженным гепатопротективным эффектом.

## **SUMMARY**

**Tashenova L.K., Bedelbayeva G.G., Nurmakhanov Zh.M.,**

**Shumkov Yu.P., Gridin I.O., Mukhambetyarova S. A.**

*Kazakh national medical university names after S. Asfendiyarov,*

*Educational and clinical center of Alma-Ata*

### **Efficiency of ursodeoxycholic acid in treatment of a cholelithiasis**

Research objective: studying of effective use of ursodeoxycholic acid at a cholelithiasis.

Materials and research methods: 70 patients of a cholelithiasis are surveyed: biochemical blood tests and ultrasonic researches of abdominal organs which carried out to and in 1, 3, 6, 9, 12 months after treatment. In treatment applied "Ursodex" and appointed at the rate of 10 mg/kg/days from 1 month to 1 year.

Results of researches and discussion. As a result of treatment there was accurate positive dynamics of a clinical picture of the disease, being expressed reduction of intensity of a pain syndrome from 88% to 29% of patients and a dispeptic syndrome from 39% to 16%. All patients well transferred therapy. Side effects it is noted. Alanine aminotransferase's maintenance and aspartate aminotransferase prior to treatment were in norm limits, by the end 3 and the 6th month the tendency to reduction was noted. In 1 month after treatment full dissolution of stones is noted at 10 patients with small and single stones, in 3 months — at 26, in 6 months — at 21, in 9 months — at 4, in 12 months — at 3. At 6 people who had stones up to 10 mm in size, reduction to 2 — 5 mm is noted them. During the carried-out treatment revealed positive dynamics of separate parameters at ultrasonic research: reduction of thickness and wall density, normalization of volume of a gall bladder.

Conclusion: use of ursodeoxycholic acid ("Ursodex") in the course of treatment of a cholelithiasis promotes elimination of clinical symptoms of a disease, improves a functional condition of a gall bladder, reduces lithogenic properties of bile and possesses the expressed hepatoprotective effect.

**Key words:** cholelithiasis, ursodeoxycholic acid, treatment.

## **ТҰЖЫРЫМ**

**Ташенова Л.К., Бедельбаева Г.Г., Нурмаханова Ж.М.,**

Шумков Ю.П., Гридин И.О., Мухамбетьярова С.А.

*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті,*

*Оқу-клиникалық орталық Алматы қ.*

### **Урсодезоксихол қышқылын тиімділік өтке тас байлану емдеуде**

Зерттеудің мақсаты: өтке тас байланудың жанында урсодезоксихол қышқылын тиімді қолдануды зерттеуі.

Зерттеудің материал және әдістері: Өтке тас байланудың 70 науқастары тексерген: қанның биохимиялық зерттеуі және дейін өткізетін және 1, 3, 6, 9, 12 айлардан кейін емдеуден кейін құрсақ қуысының органдарының ультра-дыбыс зерттеулері. Емдеуде қолданыл «Урсодекс» және 1 жылға 1 Месадан 1ге дейін /тәулік 10 соқыр тұман/кг есептеуінен тағайындады.

Зерттеулерді нәтижелер және олардыңның талқылауы. Емдеудің нәтижесінде 39%тен 16%ке дейін 88%тен 29% емделушілерге дейін және диспепсия синдромына қатерлі синдромның кішірейту көрсететін қарқындылығын аурудың клиникалық суретінің айқын оң серпіні ие болды. Бәрі емделушілер терапия жақсы тасыды. Қосымша эффект белгі соқпаған. Алтаның мазмұны және емдеудің басына дейін АСТы норма шектеріндегі 3 және 6 айдың аяғына кішірейтуге үрдіс белгі соқтырды болды. Тастарды толық еру 1 ай арқылы емдеуден кейін майда және дара тастармен 10 науқастарында белгі соққан, 3 айдан кейін - қасында 26, 6 айлардан кейін - қасында 21, 9 айлардан кейін - қасында 4, 12 айлардан кейін - қасында 3. 10 мге дейін мөлшерінің тастары ие болған 6 адамда, 2—5 мге дейін олардыңның кішірейтуі белгі соққан. Өткізілген емдеу жүрісте жеке параметрлерді оң серпін ультра-дыбыс зерттеуде анықтады: жуандық және қабырғаның тығыздығының кішірейтуі, өттің көлемінің нормаландыруы.

Қорытынды: өтке тас байланудың емдеуін процесте («Урсодекс») урсодезоксихол қышқылын қолдану аурудың клиникалық симптомдарының жоюының мүмкіндік туғызады, өттің функционалдық ахуалын асылдандырады, өттің тас байланға бейімді қасиеттерін арзандатылады және бейнеленген гепатокорғаушы әсерімен ие болады.

**Негізгі сөздер:** өтке тас байлану, урсодезоксихол қышқылы, ем.