



Л. В. Журавлёва, Е. М. Кривоносова
Харьковский национальный медицинский
университет

Сочетанное применение урсодезоксихолевой кислоты и домперидона в лечении пациентов с холелитиазом

Освещены патогенетические механизмы образования желчных камней у пациентов с желчнокаменной болезнью в виде дисфункциональных нарушений желчного пузыря. Предложен комплексный метод лечения данных пациентов с применением урсодезоксихолевой кислоты и домперидона, позволяющий нивелировать клинические проявления желчнокаменной болезни, обладающий гепатопротективным и холелитическим свойством, улучшающий моторно-эвакуаторные свойства желчного пузыря.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, желчный пузырь, урсодезоксихолевая кислота, домперидон.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из важных проблем гастроэнтерологии. Ее выявляют у 10–40 % населения, преимущественно у женщин [3, 5, 12]. Хотя 2/3 всех камней в желчном пузыре (ЖП) остаются бессимптомными, повторяющиеся эпизоды болей в верхней части живота, связанные с желчными камнями, являются наиболее частым показанием для их лечения. Холецистэктомия — стандартное и окончательное лечение симптоматических камней ЖП. Может быть выполнена независимо от типа, количества и размера камней. Однако проведение данной манипуляции не может исключить появления у пациентов послеоперационных осложнений, сохранения клинических признаков заболевания, так как удаление ЖП не ведет к излечению и не влияет на причину холелитиаза. У 10–20 % пациентов появляются или сохраняются неприятные ощущения в виде постхолецистэктомического синдрома. У 8 % больных развивается рецидив ЖКБ (образование камней в самой печени и желчных протоках) [5]. В связи с этим при отсутствии экстренных показаний к оперативному вмешательству лечение целесообразно начинать с консервативных мероприятий.

Литолитическая терапия на ранних стадиях заболевания является самостоятельным методом лечения. Растворению поддаются холестериновые камни, которые встречаются у 70–90 % пациентов.

В нехирургическом лечении камней в ЖП достигнут значительный прогресс в течение последних 20 лет [1, 6]. Недавние исследования указывают на возможность снижения уровня холестерина с помощью лекарственных средств, ингибирующих печеночный синтез холестерина (статины), или веществ, способствующих кишечной абсорбции холестерина («Эзетимиб») [10, 13]. Наиболее изученным лекарственным средством для литолитической терапии является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [7, 8]. УДХК нормализует обмен желчных кислот, снижает синтез холестерина в печени и его секрецию в желчь, может улучшить опорожнение ЖП, приводит к растворению небольших рентгенопозитивных, обогащенных холестерином камней в функционирующем ЖП [11]. Механизм холелитического действия УДХК, синтезирующейся в кишечнике под влиянием кишечной микрофлоры, связан с образованием так называемой кристаллической мезофазы на поверхности желчных конкрементов, состоящей главным образом из холестерина и фосфолипидов. Жидкие кристал-

лы постепенно отделяются от поверхности камней и в дальнейшем рассеиваются в растворе. После приема внутрь УДХК всасывается путем пассивной диффузии в проксимальном отделе тощей кишки и активной адсорбции в дистальной части подвздошной кишки. Через воротную вену она поступает в печень, связывается с глицином и таурином и вновь выделяется с желчью в кишечник, включаясь в печеночно-кишечную циркуляцию. Повышенная концентрация данной кислоты в ЖП способствует растворению холестериновых конкрементов.

Нарушенная моторика ЖП — один из ключевых звеньев в патогенезе ЖКБ вследствие увеличенного объема ЖП и замедленного его опорожнения [11]. Существует гипотеза о том, что нарушение опорожнения ЖП является predisposing фактором для образования камней в его полости. Нарушение моторики ЖП у больных с ЖКБ может быть скорректировано с помощью прокинетики препаратов [4]. Домперидон, блокатор периферических дофамин-2-рецепторов, регулирует моторику ЖП, желудка и тонкого кишечника. Он быстро всасывается после приема внутрь и имеет мало побочных эффектов [2, 9].

Цель исследования — определить влияние УДХК как монотерапии и в сочетании с домперидоном на растворение желчных камней и функциональное состояние ЖП у пациентов с ЖКБ.

Материалы и методы

В условиях гастроэнтерологического отделения Коммунального учреждения охраны здоровья «Областная клиническая больница — центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова обследовано 40 пациентов женского пола, средний возраст которых составлял $(45,5 \pm 11,0)$ лет, с клинически проявляющейся ЖКБ. Диагноз верифицировали на основании результатов лабораторных методов исследования (биохимические показатели крови, характеризующие воспалительные и холестатические изменения печени, липидный спектр крови).

Инструментальные методы исследования включали ультрасонографическое исследование ЖП и печени, динамическую эхографию с желчегонной пробой (Е. Ф. Клименко, 1995). Ультразвуковое исследование ЖП, ЖВП и печени осуществляли методом сплошного динамического сканирования на сканере SL-450 Siemens — N14944172 в режиме реального времени. Эхографию проводили утром натощак после ночного голодания при воздержании от пищи в течение 10 ч. Выполняли полипозиционное

ультразвуковое исследование ЖП в положении лежа на спине, лежа на левом боку и стоя. Выясняли структурные особенности ЖП, ЖВП и печени: определяли форму ЖП, его величину, состояние и толщину его стенки, наличие деформации ЖП, конкрементов в его полости, их размеры, эхоструктуру печени. Измеряли длину ЖП (L — расстояние от шейки до дна), ширину (D) и толщину его стенок. Объем ЖП (V) определяли по формуле Weil: $V = \pi (D/2)^2 L$.

Для оценки моторно-эвакуаторной функции ЖП использовали метод динамической эхохолестистогрaфии. Этот метод позволяет определить моторные нарушения ЖП с помощью ультразвукового контроля при динамическом наблюдении за ритмом сокращения ЖП в стандартные интервалы времени. Двигательную функцию ЖП оценивали по коэффициенту опорожнения ($K_{оп}$):

$$K_{оп} = (V_c - V_0) \cdot 100 \%,$$

где V_0 — объем ЖП до приема пробного желчегонного завтрака, V_c — объем ЖП после стимуляции пробным желчегонным завтраком (2 сырых яичных желтка) (R. A. Komogowski и соавт., 1992).

Объективным критерием, характеризующим сократительную способность ЖП, также является индекс сокращений (ИС) — отношение максимального (V_{max}) и минимального (V_{min}) объемов ЖП, зарегистрированных при проведении холекинетической пробы ($ИС = V_{max}/V_{min}$) (Д. Ю. Сорокоходов и соавт., 1998).

Все указанные выше исследования проводили в динамике и оценивали дважды: до назначения лечебных средств и повторно через 3 мес лечения.

Все пациенты, подвергнутые литолитической пероральной терапии УДХК, имели камни менее 2 см в диаметре. У них был исключен острый холецистит.

Больных распределили на две группы в зависимости от метода лечения: 1-я группа ($n = 20$) получала только УДХК (15 мг/кг массы тела в сутки), 2-я группа ($n = 20$) получала дополнительно к УДХК 30 мг/сут домперидона. Из препаратов УДХК нами был выбран отечественный «Укрлив» («Кусум Фарм»), из домперидонов — «Домрид SR» («Кусум Фарм») (таблетки домперидона пролонгированного действия по 30 мг, принимаемые один раз в сутки за 15–30 мин до еды).

Контрольную группу составили 10 лиц призывного возраста, находившихся на обследовании.

Результаты и обсуждение

В клинической картине заболевания имеют место патогенетические особенности, связанные

с нарушением двигательной функции ЖП. У пациентов с ЖКБ в клинической симптоматике преобладают болевой, диспепсический, нейровегетативный и астенический синдромы (табл. 1). Доминируют жалобы на боли в правом подреберье (у 100 %), отрыжку и метеоризм (у 87 %). К концу третьего месяца терапии зафиксирована четкая положительная динамика клинической картины заболевания в обеих группах, которая проявляется уменьшением интенсивности болевого, диспепсического и астенического синдромов. Тяжесть в правом подреберье и диспепсические жалобы сохранились у небольшого количества пациентов (6–30 %) в 1-й группе обследованных и полностью отсутствовали во 2-й группе, что, вероятно, связано с ингибированием

домперидоном периферических дофамин-2-рецепторов желудка и ЖП. После проведенного лечения в обеих группах отсутствовали правосторонний реактивный, солярный и предменструального напряжения синдромы. У 4–20 % пациентов 2-й группы в первые 2 нед имело место незначительное послабление стула и его учащение до 2–3 раз в сутки, что, очевидно, связано с усилением моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта на фоне сочетанного применения УДХК и домперидона. Данное явление нормализовалось без применения антидиарейных препаратов к концу месяца терапии.

Содержание трансаминаз, общего билирубина, щелочной фосфатазы до лечения было в пределах нормальных значений у всех пациентов, к

Таблица 1. Динамика клинических проявлений у пациентов с ЖКБ на фоне лечения

Клинический синдром	1-я группа (n = 20)		2-я группа (n = 20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Абдоминально-болевой	20 (100 %)	5 (25 %)	20 (100 %)	1 (5 %)
Холецисто-кардиальный	8 (40 %)	1 (5 %)	6 (30 %)	—
Диспепсический	18 (90 %)	6 (30 %)	17 (85 %)	—
Правосторонний реактивный	7 (70 %)	—	6 (30 %)	—
Солярный	8 (40 %)	1 (5 %)	8 (40 %)	—
Астенический	18 (90 %)	2 (10 %)	16 (80 %)	—
Предменструального напряжения	8 (40 %)	—	7 (35 %)	—

Таблица 2. Биохимические параметры крови до и после лечения (M ± m)

Показатель	Контрольная группа (n = 10)	1-я группа (n = 20)		2-я группа (n = 20)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АСТ, ед/л	16,91 ± 10,31	23,48 ± 11,17*	20,96 ± 12,73*	23,47 ± 11,15*	19,14 ± 9,00**
АЛТ, ед/л	17,12 ± 11,12	27,79 ± 16,46*	26,20 ± 15,93*	27,09 ± 16,26*	20,55 ± 10,02**
Общий билирубин, мкмоль/л	9,0 ± 2,4	13,58 ± 8,16*	13,08 ± 8,12*	13,60 ± 6,16*	12,66 ± 9,47**
Щелочная фосфатаза, ед/л	55,11 ± 12,04	97,19 ± 29,12*	96,30 ± 31,15*	87,19 ± 28,11*	85,21 ± 24,0**
Амилаза, ед/л	14,32 ± 3,11	21,85 ± 8,63*	21,46 ± 6,21*	20,85 ± 7,64*	18,10 ± 6,5**
ГГТП, ед/л	18,81 ± 10,13	37,96 ± 26,66*	36,30 ± 32,86*	36,96 ± 26,56*	35,70 ± 18,42**
Общий холестерин, моль/л	4,81 ± 0,78	5,32 ± 1,69*	5,30 ± 1,12*	5,32 ± 1,59*	5,30 ± 1,11**
Триглицериды, моль/л	0,74 ± 0,32	1,27 ± 0,65*	1,25 ± 0,52*	1,26 ± 0,53*	1,15 ± 0,05**
ЛПВП, моль/л	0,99 ± 0,21	1,45 ± 0,40*	1,34 ± 0,39*	1,45 ± 0,41*	1,28 ± 0,45**
ЛПНП, моль/л	2,05 ± 0,76	3,52 ± 1,21*	3,03 ± 0,96*	3,41 ± 1,20*	2,65 ± 0,99**
Коэффициент атерогенности	0,21 ± 0,11	2,65 ± 1,37*	2,16 ± 0,98*	2,65 ± 1,26*	1,80 ± 1,19**

Примечание. * Различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы (p < 0,05).

** Различия по сравнению с 1-й группой после лечения статистически значимы (p < 0,05).

Таблиця 3. Показатели динамической эхолокации ЖП у больных с ЖКБ до и после лечения (M ± m)

Показатель	Контрольная группа (n = 10)	1-я группа (n = 20)		2-я группа (n = 20)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Время латентного периода, мин	12,5 ± 0,5	20,0 ± 1,2*	15 ± 0,6*	21,0 ± 1,2*	13 ± 0,7**
Объем ЖП начальный, см ³	46,0 ± 1,8	70,0 ± 2,1*	55 ± 1,9*	69,0 ± 2,1*	48 ± 1,8**
Коэффициент опорожнения ЖП на 60-й минуте, %	68,0 ± 1,2	36,0 ± 0,5*	51,0 ± 0,9*	35,0 ± 0,5*	60,0 ± 1,0**
Объем ЖП конечный, см ³	15,0 ± 0,8	47,0 ± 1,4*	25,0 ± 0,1*	48,0 ± 1,4*	21,0 ± 1,0**
ИС	2,8 ± 0,4	0,8 ± 0,1 *	1,8 ± 0,2*	0,9 ± 0,1*	2,1 ± 0,3**

Примечание. * Различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы (p < 0,05).

** Различия по сравнению с 1-й группой после лечения статистически значимы (p < 0,05).

концу 3-го месяца лечения в обеих группах отмечена тенденция к его уменьшению (табл. 2).

В липидном спектре крови на фоне проводимого лечения в обеих группах установлено снижение уровня триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и коэффициента атерогенности, однако во 2-й группе оно было большим. Такая тенденция может быть связана с улучшением секреторной функции печени на фоне проводимого лечения УДХК и домперидоном.

При проведении обзорного УЗИ до лечения у 5 пациентов 1-й группы и у 4 — 2-й был обнаружен жировой гепатоз. В структуре гепатоза, как правило, преобладала I и II степень. На фоне лечения отмечен значительный гепатопротективный эффект у всех пациентов: у 18% больных 2-й группы признаки жирового гепатоза не обнаруживались, у 20% пациентов 1-й группы — снижалась степень его выраженности. Признаки дисфункции ЖП (утолщение стенок ЖП более 0,25 см) после 3-месячной терапии исчезали. Уменьшение размеров конкрементов за 3 мес наблюдали у 15 (75%) пациентов 1-й группы и у 17 (85%) — 2-й.

При проведении динамической эхолокации у всех пациентов до лечения зафиксированы увеличенные исходный и конечный объемы ЖП, удлиненный латентный период фазы сокращения, сниженная длительность коэффициента опорожнения, что свидетельствовало о нарушенной моторно-эвакуаторной функции ЖП у больных с ЖКБ (табл. 3). На фоне проводимого лечения индекс сокращения ЖП достоверно увеличился в связи с уменьшением объема ЖП, возросла величина коэффициента его опорожнения, уменьшилось время латентного периода (во 2-й группе пациентов в большей степени, что, вероятно, связано с улучшением моторно-эвакуа-

торной функции ЖП на фоне сочетанного применения УДХК и домперидона.

Таким образом, применение литолитической терапии (УДХК) у пациентов с ЖКБ патогенетически оправдано, поскольку положительно влияет на клиническую картину данного заболевания, уменьшая интенсивность болевого и диспепсического синдромов. УДХК обладает выраженным гепатопротективным эффектом посредством улучшения секреторной функции печени и литолитическим эффектом. При проведении нашего исследования при сочетанном применении УДХК с блокатором дофаминовых рецепторов — домперидоном отмечено более выраженное влияние на клиническую картину ЖКБ в виде отсутствия как болевого, диспепсического, так и астенического и солярного синдромов. Оптимизация биохимических показателей крови, размера желчных камней, улучшение моторно-эвакуаторной функции ЖП была более выраженной в группе пациентов, получавших сочетанную терапию УДХК и домперидоном. Положительные изменения липидного спектра крови позволяют ожидать снижение кардиоваскулярного риска у данной группы больных. По нашему мнению, предлагаемая усовершенствованная схема лечения пациентов с ЖКБ увеличивает эффективность литолиза, снижает сроки проведения терапии и улучшает качество жизни пациентов. Использование отечественного препарата УДХК «Укрлив» и домперидона «Домрид SR» позволило добиться положительного многонаправленного клинического эффекта при хорошей переносимости.

Выводы

Патогенетическим фактором образования желчных камней у больных с ЖКБ следует считать нарушение функционального состояния

ЖП, зниження скоротильної його способности, неафективність опорожнення, збільшення латентного періода холекинетичного рефлексу, зниження швидкості желчеотделення.

У пацієнтів с ЖКБ на фоні застосування УДХК в комбінації с домперидоном помічені більш виражені зміни клінічної картини захворювання, біохімічних параметрів крові, зменшення розміру конкрементів в ЖП, ніж при лікуванні УДХК як монотерапії.

Ці зміни пов'язані с гепатопротективним і холелітичним дією УДХК, покращенням синтетичної функції печінки і моторно-евакуаторної функції ЖП при комбінованому лікуванні УДХК і домперидоном.

Комбіноване застосування УДХК с домперидоном у пацієнтів с ЖКБ сприяє більш швидкому і ефективному літолізу, ніж монотерапія УДХК за рахунок покращення функціонального стану ЖП.

Список литературы

1. Angelico M. The medical therapy of cholelithiasis. Critical reflections // *Annali Italiani di Chirurgia*. — 1998. — Vol. 69, N 6. — P. 709—711.
2. Champion M.C., Hartnett M., Yen M. Domperidone, a new dopamine antagonist // *Can. Med. Ass. J.* — 1986. — Vol. 135, N 5. — P. 457—461.
3. Di Ciaula A., Wang D.Q.H., Wang H.H. et al. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2010. — Vol. 39, N 2. — P. 245—264.
4. Kilbinger H., Weihrauch T.R. Drugs increasing gastrointestinal motility // *Pharmacology*. — 1982. — Vol. 25, N 2. — P. 61—72.
5. Konikoff F.M. Gallstones—approach to medical management // *Med. Gen.* — 2003. — Vol. 5, N 4. — Article 8.
6. Paumgartner T.G. Nonsurgical management of gallstone disease // *Gastrointestinal and Liver Disease / Ed. by M. Feldman, L.S. Friedman, and M.H. Sleisenger*. — Elsevier Saunders, Philadelphia, Pa, USA, 2002. — P. 1107—1115.
7. Petroni M.L., Jazrawi R.P., Pazzi P. et al. Ursodeoxycholic acid alone or with chenodeoxycholic acid for dissolution of cholesterol gallstones: a randomized multicentre trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 15, N 1. — P. 123—128.
8. Rubin R.A., Kowalski T.E., Khandelwal M., Malet P.F. Ursodiol for hepatobiliary disorders // *Ann. Int. Med.* — 1994. — Vol. 121, N 3. — P. 207—218.
9. Tankurt E., Apaydin S., Ellidokuz E. et al. The prokinetic effect of domperidone in gallbladder — not upon dopaminergic receptors // *Pharmacol. Res.* — 1996. — Vol. 34, N 3—4. — P. 153—156.
10. Tazuma S., Kajiyama G., Mizuno T. et al. A combination therapy with simvastatin and ursodeoxycholic acid is more effective for cholesterol gallstone dissolution than is ursodeoxycholic acid monotherapy // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 26, N 4. — P. 287—291.
11. Tuncer I., Harman M., Colak Y. Effect of ursodeoxycholic acid alone and ursodeoxycholic acid plus domperidone on radiolucent gallstones and gallbladder contractility in humans // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2012.
12. Wang H.H., Portincasa P., Mendez-Sanchez N. et al. Medicinal treatments of cholesterol gallstones: old, current and new perspectives // *Curr. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 16, N 12. — P. 1531—1542.
13. Wang H.H., Portincasa P., Mendez-Sanchez N. et al. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 134, N 7. — P. 2101—2110.

Л. В. Журавльова, О. М. Кривоносова

Харківський національний медичний університет

Поєднане застосування урсодезоксихолевої кислоти та домперидону в лікуванні пацієнтів із холелітіазом

Висвітлено патогенетичні механізми утворення жовчних каменів у пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою у вигляді дисфункціональних порушень жовчного міхура. Запропоновано комплексний метод лікування цих пацієнтів із застосуванням урсодезоксихолевої кислоти і домперидону, який дає змогу нівелювати клінічні вияви жовчнокам'яної хвороби, має гепатопротективну і холелітичну дію, поліпшує моторно-евакуаторні властивості жовчного міхура.

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба, жовчний міхур, урсодезоксихолева кислота, домперидон.

L. V. Zhuravlyova, E. M. Krivonosova
Kharkiv National Medical University

The combined usage of ursodeoxycholic acid and domperidone in patients with cholelithiasis

The article presents the pathogenetical mechanisms of the formation of gallstones in patients with gallstone disease in the form of dysfunctional disorders of the gall bladder. A combined treatment of these patients with the usage of ursodeoxycholic acid and domperidone was contributed to the reduction of the clinical manifestations of gallstone disease, had hepatoprotective and cholelitholytic actions and improved motor- and evacuation properties of the biliary system.

Key words: gallstone disease, gallbladder, ursodeoxycholic acid, domperidone. □

Контактна інформація

Журавльова Лариса Володимирівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
61022, м. Харків, просп. Леніна, 4, ХНМУ
Тел. (57) 705-66-59

Стаття надійшла до редакції 8 жовтня 2013 р.