



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.

**Ж**елчнокаменная 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 прокинетических 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 эхохолестистографии. 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 ( $K_{оп}$ ):

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

где  $V_o$  — объем ЖП до приема пробного желчегонного завтрака,  $V_c$  — объем ЖП после стимуляции пробным желчегонным завтраком (2 сырых яичных желтка) (R. A. Komorowski 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. Скороходов 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).

Таблица 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 <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup>	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 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 рефлекса, зниження швидкості желчеотделення.

У пацієнтів з ЖКБ на фоні застосування УДХК в комбінації з домперидоном відзначаються більш виражені зміни клінічної картини захворювання, біохімічних параметрів крові, зменшення розміра конкрементів в ЖП,

чим при лікуванні УДХК як монотерапії. Дані зміни пов'язані з гепатопротективним і холелітичним дією УДХК, покращенням синтетичної функції печінки і моторно-евакуаторної функції ЖП при комбінованому лікуванні УДХК і домперидоном.

Сочетанне застосування УДХК з домперидоном у пацієнтів з ЖКБ сприяє більш швидкому і ефективному літолізу, ніж моноте-

## 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., Wehrauch 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 у лікуванні пацієнтів з 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.

### 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 2013 р.