

Н.М. Козлова

**СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2
И УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА В ЛЕЧЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
НАРУШЕНИЙ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ
НЕКАЛЬКУЛЕЗНОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ**

Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

Проведено изучение динамики функциональных изменений в гепатобилиарной системе у больных хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) до и после лечения селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (целекоксиб) и урсодезоксихолевой кислотой.

Ключевые слова: холецистит, циклооксигеназа-2, желчный пузырь

**THE SELECTIVE CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS AND URSODEOXYCHOLIC ACID
IN THE TREATMENT OF LIVER AND GALLBLADDER FUNCTIONAL DISORDERS
IN CHRONIC ACALCULOUS CHOLECYSTITIS**

N.M. Kozlova

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

The research of the dynamics hepatobiliary system's functional changes in the patients with chronic acalculous cholecystitis (CAC) before and after pathogenetically treatment by the selective cyclooxygenase-2 inhibitors (celecoxib and Ursodeoxycholic acid) has been done.

Key words: cholecystitis, cyclooxygenase-2, gall-bladder

Ранее нами выявлена повышенная экспрессия циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) в эпителиальных, гладкомышечных и стромальных клетках, способствующая возникновению и поддержанию хронического асептического воспаления в стенке желчных пузырей (ЖП) у пациентов хроническим калькулезным холециститом (ХКХ) (неопубликованные данные). Выраженность воспаления в стенке ЖП зависела от выраженности экспрессии ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках и стенках сосудов (неопубликованные данные).

Также нами было показано нарушение поглотительно-выделительной функции печени (хронический «мягкий» внутрипеченочный холестаза) и снижение абсорбционной, концентрационной и эвакуаторной функций желчного пузыря (хронический «мягкий» внутрипузырный холестаза) у пациентов хроническим некалькулезным и калькулезным холециститом (ХНХ и ХКХ) [2]. Кроме того, у больных ХНХ и ХКХ выявлено снижение объемной скорости портального кровотока и повышение концентрации ОХс, Хс-ЛПНП и снижение Хс-ЛПВП в сыворотке крови [1].

Повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках, эпителиальных клетках и стенках сосудов может быть причиной хронического асептического воспаления, хронического «мягкого» внутрипузырного холестаза (снижение абсорбционной, концентрационной функций и повышение секреторной функции желчного пузыря), гипомоторной дисфункции желчного пузыря и

увеличения пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот.

Целью исследования явилось изучение динамики функциональных изменений в гепатобилиарной системе у больных хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) до и после лечения селективными ингибиторами ЦОГ-2 (целекоксиб) и урсодезоксихолевой кислотой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 14 больных ХНХ до и после патогенетически обоснованного лечения (целекоксиб и урсодезоксихолевая кислота – УДХК) и 12 практически здоровых лиц (группа клинического сравнения – ГКС).

Средний возраст больных составил $56,7 \pm 3,7$ лет, мужчин было 4, женщин – 10. Длительность заболевания у всех больных была свыше 5 лет. Больные предъявляли жалобы на тяжесть (21 %), боли приступообразного (7 %) или ноющего характера (57 %) в правом подреберье, тошноту (21 %), изжогу (14 %), горечь во рту (36 %), запоры (43 %). При физикальном обследовании определялась болезненность в правом подреберье (86 %), симптомы были положительны: Кера – в 71 %, Василенко – в 64 %, Ортнера в 36 %. Диагноз ХНХ был поставлен в соответствии с рекомендациями, изложенными в «Стандартах (Протоколах) диагностики и лечения болезней органов пищеварения».

Целекоксиб назначали по 100 мг 2 раза в день в течение 5 дней, после чего назначали препараты урсодезоксихолевой кислоты (по 250 мг/кг веса на

ночь) до 1 мес., при наличии билиарного сладжа — до 2-х месяцев.

Лабораторное и инструментальное обследование больным проводили до и после лечения.

Кроме обычного клинико-лабораторного и инструментального обследования — общего и биохимического анализов крови (содержание сахара, билирубина и общего белка, активность АЛТ, АСТ, гаммаглутамилтрансферазы — ГГТ), УЗИ органов брюшной полости, исследовали липидный спектр сыворотки крови, проводили динамическую сцинтиграфию печени и желчевыводящих путей (ДСГ), ультразвуковую доплерографию сосудов печени.

Концентрацию общего холестерина (ОХс), холестерина ЛПВП (Хс-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли в сыворотке крови. Рассчитывали концентрацию Хс-ЛПОНП и Хс-ЛПНП. Ультразвуковое исследование печени и желчного пузыря, ультразвуковую доплерографию сосудов печени проводили на цифровом ультразвуковом сканирующем комплексе Aloka PND 4000 с мультислотным датчиком 2,5 — 6,5 МГц. Определяли объемную (V-о.ск.) скорость портального кровотока. Динамическую гамма-сцинтиграфию печени и желчного пузыря (ЖП) проводили с помощью ^{99m}Tc БРОМЕЗИДА.

Статистическую обработку проводили, используя программу Statistica 5 for Windows. Достоверность различий определяли по критерию *u* Манна-Уитни. Показатели считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Болевой синдром у больных ХНХ купировался на фоне лечения целекоксибом на $4,1 \pm 0,2$ день.

Учитывая, что целекоксиб эффективно блокирует активность ЦОГ-2, то выраженность болевого синдрома у больных ХНХ в большей степени обусловлена избыточной продукцией простагландинов ПГЕ₂ и 6-кето-ПГФ₁₆ в стенке желчного пузыря. По мере ингибирования активности ЦОГ-2 в стенке желчного пузыря и снижения концентрации ПГЕ₂ и 6-кето-ПГФ₁₆ болевой синдром купируется [7]. У больных ХНХ, получавших лечение целекоксиб и УДХК, через 1 мес. выявлено уменьшение толщины стенки ЖП с $4,5 \pm 0,2$ мм до $2,4 \pm 0,2$ мм ($p < 0,001$). У 29 % пациентов ХНХ при лечении целекоксибом и УДХК уже через 2 недели на УЗИ толщина стенки ЖП была 3 мм и меньше. Учитывая, что целекоксиб не обладает антибактериальными свойствами, то воспаление в стенке желчного пузыря в большей степени асептическое и обусловлено избыточной продукцией ПГЕ₂ и 6-кето-ПГФ₁₆ в стенке желчного пузыря. По мере ингибирования активности ЦОГ-2 и снижения концентрации ПГЕ₂ и 6-кето-ПГФ₁₆ в стенке желчного пузыря асептическое воспаление купируется, снижается секреция гликопротеинового муцина и, как следствие, уменьшается толщина стенки ЖП [7]. До лечения у 11 больных ХНХ (86 %) в просвете желчного пузыря определялся билиарный сладж и неоднородное содержимое. Через 1 месяц после лечения УДХК содержимое

ЖП было изменено у 21 % больных ХНХ в виде минимальных осадочных структур, через 2 месяца после начала приема УДХК содержимое было гомогенным у всех больных ХНХ. Соответственно, дезагрегация и элиминация билиарного сладжа составила 100 %.

Целекоксиб, блокируя активность ЦОГ-2 в эпителиальных клетках слизистой желчного пузыря, снижает секрецию гликопротеинового муцина слизистой оболочки. УДХК в пузырной желчи эффективно снижает ИНХ (индекс насыщения холестерином) меньше 1,0 и растворяет кристаллы моногидрата холестерина, образуя с ними жидкокристаллические ламеллы [3–5]. И, как следствие, по мере эвакуации содержимое желчного пузыря больных ХНХ становится гомогенным.

В группе больных ХНХ после патогенетически обоснованного лечения (целекоксиб и УДХК) отмечено уменьшение Т-макс. печени до 13 мин., T_{1/2} печени до 31 мин., восстановление эвакуаторной функции желчного пузыря до 59 % ($p < 0,05$). Не было отличий от соответствующих показателей контрольной группы ($p > 0,05$) (рис. 1, 2).

Хроническое асептическое воспаление в стенке желчного пузыря больных ХНХ способствует снижению абсорбции воды, уменьшению поступления печеночной желчи в желчный пузырь и повышению ее выделения в двенадцатиперстную кишку, увеличивая тем самым количество циклов пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Это стимулирует образование гидрофобных гепатотоксичных желчных кислот, снижение желчно-кислото-независимого типа секреции печеночной желчи и формирование хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза. УДХК снижает содержание гидрофобных гепатотоксичных желчных кислот в печеночной, пузырной и дуоденальной желчи [3], и, тем самым, способствует разрешению хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза у больных ХНХ.

Гипомоторная дисфункция желчного пузыря у больных ХНХ может быть обусловлена 3 причинами: 1) наличием асептического воспаления в стенке желчного пузыря (повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных, стромальных и эпителиальных клетках, избыточной продукцией ПГЕ₂ и 6-кето-ПГФ₁₆) [7]; 2) ослабленная реакция гладкомышечных клеток ЖП на холецистокинин (повышение концентрации холестерина в мембранах гладкомышечных клеток) [8]; 3) замедление стимулированной секреции холецистокинина (ХЦК) (увеличение пассажа печеночной желчи в просвет двенадцатиперстной кишки — ДПК) [6].

УДХК уменьшает концентрацию желчных кислот (ХДХК, ДХК, ЛХК-литохолевой кислоты) в печеночной, пузырной и дуоденальной желчи, конкурентно ингибируя всасывание этих желчных кислот в кишечнике, что увеличивает стимулированную секрецию холецистокинина [8].

УДХК, снижая литогенность печеночной и пузырной желчи, возможно, способствует снижению накопления и, тем самым, повышению эли-

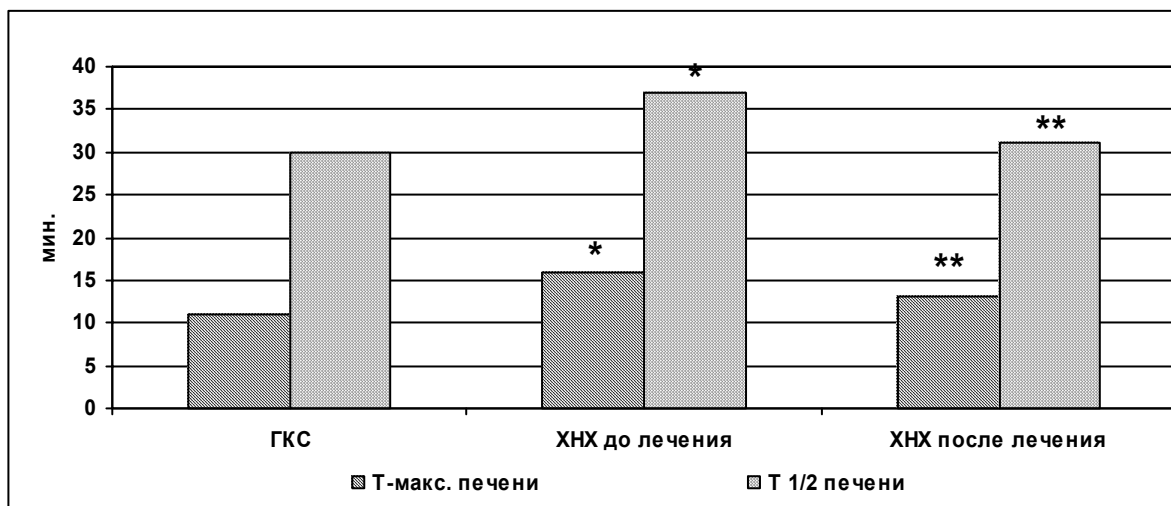


Рис. 1. Характеристика накопительно-выделительной функции печени у больных ХНХ по данным динамической гаммасцинтиграфии (Т-макс. печени; Т_{1/2} печени). ГКС – группа клинического сравнения; ХНХ – группа больных ХНХ до и после лечения сиЦОГ-2 и УДХК. * – различия значимы ($p < 0,05$) по сравнению с ГКС, ** – различия значимы ($p < 0,05$) между группами ХНХ до лечения и после лечения.

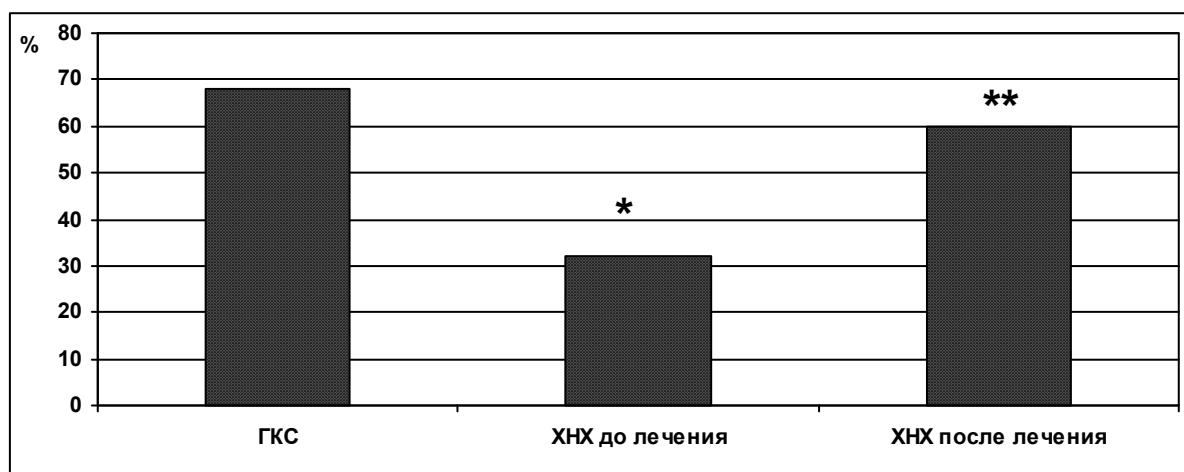


Рис. 2. Характеристика эвакуаторной функции (%) желчного пузыря у больных ХНХ по данным динамической гаммасцинтиграфии. ГКС – группа клинического сравнения; ХНХ – группа больных ХНХ до и после лечения сиЦОГ-2 и УДХК. * – различия значимы ($p < 0,05$) по сравнению с ГКС, ** – различия значимы ($p < 0,05$) между группами ХНХ до лечения и после лечения.

минации холестерина из гладкомышечных клеток и улучшению сократительной функции ЖП [3].

Следовательно, восстановление сократительной функции ЖП у больных ХНХ может происходить за счет купирования воспалительного процесса в стенке ЖП целекоксибом, восстановления пассажа печеночной желчи в желчный пузырь, снижения литогенности печеночной и пузырной желчи и растворения кристаллов моногидрата холестерина, увеличения гидрофильного индекса желчных кислот в дуоденальной желчи и уменьшения взаимодействия гидрофобных желчных кислот со слизистой ДПК.

После проведенного лечения си-ЦОГ-2 и УДХК у больных ХНХ отмечено повышение объемной скорости портального кровотока на 107 % ($p < 0,05$) по сравнению с данными до лечения ($p < 0,05$) (рис. 3).

В группе больных ХНХ, получивших курс лечения, отмечено снижение уровня ОХс в сыворотке крови на 18 % ($p < 0,05$) (рис. 4).

Повышение концентрации ОХс и Хс-ЛПНП у больных ХНХ может быть обусловлено наличием хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза и гипомоторной дисфункцией желчного пузыря. Разрешение хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза (УДХК) и восстановление эвакуаторной функции желчного пузыря (сиЦОГ-2 и УДХК) после лечения способствует снижению уровня ОХс в сыворотке крови ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Предложенное патогенетически обоснованное лечение больных ХНХ способствует:

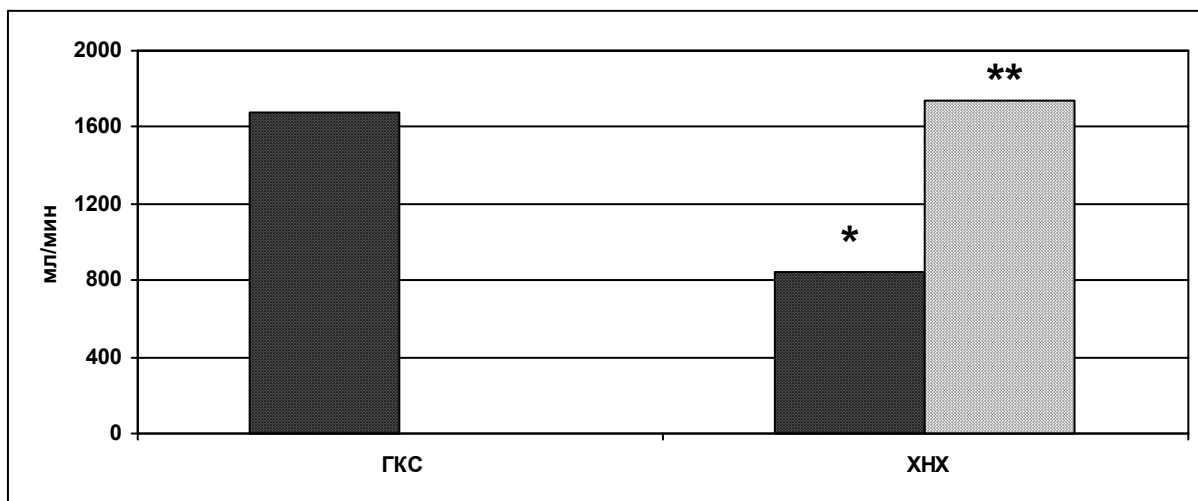


Рис. 3. Изменение объемной скорости портального кровотока (V-о.ск. – мл/мин) у больных ХНХ до и после лечения. ГКС – группа клинического сравнения; ХНХ – сиЦОГ-2 и УДХК. * – различия значимы ($p < 0,05$) по сравнению с ГКС, ** – различия значимы ($p < 0,05$) между данными до и после лечения.

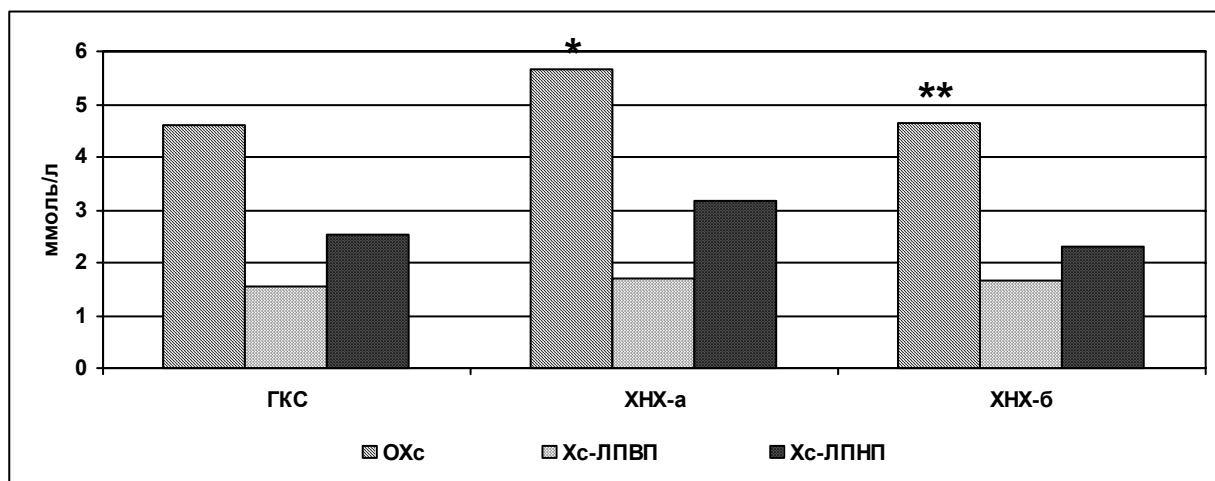


Рис. 4. Концентрации липидов (ммоль/л) в сыворотке крови у больных ХНХ до и после лечения (ОХс; Хс-ЛПВП; Хс-ЛПНП). ГКС – группа клинического сравнения; ХНХ – группа больных ХНХ до (А) и после (Б) лечения сиЦОГ-2 и УДХК. * – различия значимы ($p < 0,05$) по сравнению с ГКС, ** – различия значимы ($p < 0,05$) между данными до и после лечения.

1. эффективному купированию болевого синдрома, хронического асептического воспаления в стенке желчного пузыря, дезагрегации и элиминации билиарного сладжа;

2. восстановлению накопительно-выделительной функции печени и эвакуаторной функции желчного пузыря;

3. восстановлению объемного кровотока;

4. снижению концентрации ОХс в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлова Н.М. Повышение уровня липидов в сыворотке крови и снижение портального кровотока у больных с заболеваниями желчевыводящих путей / Н.М. Козлова, Е.Э. Тюрюмина, Я.А. Тюрюмин // Российский журнал гастроэнтерологии,

гепатологии, колопроктологии: Материалы 11-й Гастроэнтерологической недели. – М., 2005. – Т. 15, № 5 – С. 89.

2. Особенности функциональных изменений гепатобилиарной системы у больных с заболеваниями желчевыводящих путей / Н.М. Козлова, Ю.М. Галеев, М.В. Попов и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – № 3. – С. 53 – 56.

3. Рациональная фармакотерапия органов пищеварения: руководство для практикующих врачей; Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: «Литтерра», 2003. – 1046 с.

4. Direct G-protein activation reverses impaired CCK-signaling in human gallbladder with cholesterol stones / P. Yu, Q. Chen, K. Harnett et al. // Amer. J. Physiol. – 1995. – Vol. 32. – P. G659 – G665.

5. Drugs affecting biliary lipid secretion and gallbladder motility: their potential role in gallstone

treatment and prevention / G.P. van Berge-Henegouwen, N.G. Venneman, K.J. van Erpecum et al. // *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* — 2005. — Vol. 5, N 2. — P. 185–191.

6. Effect of intraduodenal sodium-taurodeoxycholate on cholecystokinin stimulated gallbladder motility and plasma release / P.W.L. Thimister, W.W.H. Roeloffzen, W.P.M. Hopman et al. // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 110, N 4. — P. 479.

7. Synthetic pathways of gallbladder mucosal prostanoids: the role of cyclooxygenase-1 and 2 / W.E. Longo, N. Panesar, J.E. Mazuski et al. // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* — 1999. — Vol. 60, N 2. — P. 77–85.

8. Xu Q.W. Inhibitory effect of bile salts on gallbladder smooth muscle contractility in the Guinea pig in vitro / Q.W. Xu // *Gastroenterology.* — 1997. — Vol. 112. — P. 1699–1706.