

*На правах рукописи*

**Горбунов Александр Юрьевич**

**ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ХОЛЕЛИТИАЗОМ В УДМУРТСКОЙ  
РЕСПУБЛИКЕ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ  
ОБОСНОВАНИЕ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Ижевск – 2014

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

**Вахрушев Яков Максимович** доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ

Официальные оппоненты:

**Сайфутдинов Рафик Галимзянович** доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, заведующий кафедрой терапии

**Чернышев Анатолий Леонидович** доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» профессор кафедры госпитальной терапии, заслуженный врач РФ

**Владимирский Евгений Владимирович** доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, заведующий кафедрой факультетской терапии №1

**Ведущая организация:** ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита состоится «21» марта 2014 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.029.01 в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ по адресу: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ по адресу: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281 и на сайте академии [www.igma.ru](http://www.igma.ru). С авторефератом можно ознакомиться на сайте ВАК РФ <http://vak.ed.gov.ru> и академии [www.igma.ru](http://www.igma.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Шкатова Елена Юрьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Проблема желчнокаменной болезни (ЖКБ) в наше время приобрела не только медицинское, но и социально-экономическое значение (Лейшнер У., 2001; Вахрушев Я.М., 2004; Лазебник Л.Б. с соавт., 2006; Махов В.М., Галеева М.Б., 2010; Ильченко А.А., 2011; Shaffer E.A., 2005). Важно подчеркнуть наличие выраженной тенденции к увеличению в мире числа пациентов за последние два-три десятилетия (Лазебник Л.Б., Ильченко А.А., 2005; Галкин В.А., 2007; Carey M.C., Paigen B., 2002). Так, в Великобритании, по данным аутопсии, число больных холелитиазом выросло за этот период времени в 3,4 раза, в Японии – в 5,6 раза, в России – в 2,8 раза (Максимов В.А. с соавт., 1997; Решетников О.В. с соавт., 2004; Aerts R., Penninckz F., 2003).

Для холелитиаза характерна многогранность патогенетических механизмов в формировании болезни (Шаповальянц С.Г. с соавт., 2006; Циммерман Я.С., 2010; Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., 2011; Иванченкова Р.А. с соавт., 2012; Schweizer P. et al., 2000; Shaffer E.A., 2006), что диктует необходимость дальнейшего совершенствования его лечения.

При этом недостаточная эффективность стандартных методов лечения, растущая аллергия населения и неблагоприятное влияние лекарственной нагрузки на организм придают особую актуальность разработке и дальнейшему совершенствованию немедикаментозных способов терапевтической коррекции (Барановский А.Ю., 2001; Филимонов Р.М., Дивнич Н.С., 2006; Шкляев А.Е., 2007; Чернышев А.Л. с соавт., 2012; Разумов А.Н., 2013). Природные лечебные факторы являются наиболее физиологичными для организма человека. Неудивительно, что и в глубокой древности и сейчас в лечении болезней человека широко использовались и продолжают использоваться питьевые минеральные воды (Выгоднер Е.Б., 1987; Гуляева С.Ф. с соавт., 2004; Циммерман Я.С., 2008; Тудакова В.Г. с соавт., 2013; Corradini S.G. et al., 2012).

Предложенные на сегодня для лечения холелитиаза препараты, содержащие желчные кислоты, обладают, на наш взгляд, одним основным и общим недостатком: не в полной мере ликвидируют причинно-следственные взаимоотношения развития литогенности желчи и, следовательно, не исчезают те

патогенетические механизмы заболевания, которые в совокупности обуславливают развитие и рецидивы болезни.

Вместе с тем, в плане оптимизации его лечения, в теоретическом и практическом аспекте малоизученным остается одно из перспективных направлений – совместное применение препаратов, содержащих желчные кислоты, и лечебных минеральных вод.

На протяжении более чем 20 лет сотрудниками нашей академии изучается эффективность применения минеральной воды «Увинская» (Удмуртская Республика) при болезнях пищеварительной системы. При этом получены и научно обоснованы ее лечебные эффекты при различных нозологиях. Данное обстоятельство послужило основанием для применения лечебного комплекса минеральная вода (МВ) «Увинская» + урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в лечении больных предкаменной стадией ЖКБ. В использовании такой терапии было стремление не только дополнить терапевтические эффекты УДХК лечебными свойствами минеральной воды, но и оценить системный эффект данной комплексной терапии на органы пищеварения у больных на предкаменной стадии ЖКБ и научно обосновать ее применение в консервативном лечении холелитиаза.

**Цель работы** - оптимизация консервативного лечения больных с предкаменной стадией желчнокаменной болезни.

**Задачи исследования:**

1. Изучение распространенности желчнокаменной болезни в Удмуртской Республике.
2. Клиническая и патогенетическая характеристика течения ЖКБ на ранней стадии.
3. Комплексная клинико-функциональная оценка различных методов консервативной терапии ЖКБ.
4. Изучение функционального состояния других органов пищеварительной системы (печени, поджелудочной железы, желудка и кишечника) в динамике лечения ЖКБ.
5. Изучение роли системы «гормоны-циклазы» в механизмах реализации консервативного лечения больных ЖКБ.

б. На основе проведенных исследований предложить научно обоснованные рекомендации консервативной терапии больных предкаменной стадией ЖКБ.

**Научная новизна.** Впервые при углубленном комплексном ретро- и проспективном исследовании получены новые данные, характеризующие распространенность и особенности течения ЖКБ в Удмуртской Республике.

Установлено, что у всех больных формирование билиарного «сладжа» происходит на фоне гипотонической-гипокинетической дисфункции желчного пузыря и различных моторно-тонических нарушений сфинктерного аппарата желчевыводящих путей. В процессе комплексно-синхронных исследований впервые описаны изменения в составе микроэлементов в желчи и желчных камнях.

Обоснована необходимость, помимо сонографического исследования, определения биохимических свойств желчи для раннего выявления ЖКБ. При этом важное значение имеет не только изучение общего пула желчных кислот, но и различных фракций желчных кислот в желчи.

Представлены данные о нарушениях функционального состояния поджелудочной железы, желудка и кишечника при ЖКБ. Эти результаты позволяют полагать, что желчнокаменная болезнь является проявлением системной патологии органов пищеварения.

Впервые научно обосновано применение комплекса УДХК + МВ «Увинская» в лечении больных на предкаменной стадии желчнокаменной болезни. Показано, что такая терапия улучшает концентрационно-сократительную способность желчного пузыря, обладает противовоспалительным эффектом и вызывает снижение литогенности желчи.

Показано, что использование УДХК в сочетании с минеральной водой в лечении ЖКБ сопровождается восстановлением функциональной и ультраструктурной организации слизистой оболочки желудка, улучшением функции поджелудочной железы и нормализацией полостного и пристеночного пищеварения в тонкой кишке.

В нормализации моторно-тонических нарушений гепатобилиарной системы на фоне лечения больных на ранней стадии холелитиаза установлено участие холецистокинина-панкреозимина, гастрина, цАМФ и цГМФ.

**Практическая значимость работы.** Выполненное исследование имеет прикладной характер и существенно дополняет общепринятые методы диагностики и консервативного лечения ЖКБ. Разработаны научно-методические подходы к диагностике ранней стадии формирования ЖКБ, где существенное значение имеет гипотоническая-гипокинетическая дисфункция желчного пузыря, изменение в желчи общего пула и соотношения желчных кислот, что в конечном итоге приводит к изменению ее литогенности. Выявленная сопутствующая патология пищеварительной системы является ориентиром для более углубленного диагностического поиска признаков формирования предкаменной стадии ЖКБ.

В результате целенаправленных патогенетических мероприятий у пациентов на предкаменной стадии ЖКБ значительно улучшается сократительная способность желчного пузыря, снижаются литогенные свойства желчи, в ней исчезают признаки воспаления. Существенно улучшается ультраструктурная организация слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, функция поджелудочной железы и тонкого кишечника.

Предложенные методические подходы к лечению предкаменной стадии ЖКБ по результатам ближайших и отдаленных наблюдений приводили к положительной динамике клинико-функциональных показателей пациентов.

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Распространенность болезней желчного пузыря и желчевыводящих путей в Удмуртской Республике превышает федеративные показатели и в ближайшие 5 лет у взрослого населения может увеличиться в 1,2 раза.

2. В патогенезе ЖКБ установлено важное значение моторно-тонических нарушений гепатобилиарной системы и системы «гормоны-циклазы».

3. Для раннего выявления ЖКБ особое значение имеет определение в желчи различных фракций желчных кислот и микроэлементного состава желчи.

4. Желчнокаменная болезнь – проявление системной патологии органов пищеварения.

5. Применение комплексной терапии урсодезоксихолевой кислоты в сочетании с сульфатной натриево-кальциевой минеральной водой «Увинская» в лечении больных предкаменной стадией ЖКБ является патогенетически обоснованным и клинически эффективным методом.

**Личный вклад автора.** Автором выполнялись отбор и наблюдение за больными с оценкой клинических данных, принималось непосредственное участие в проведении дуоденального зондирования, в том числе многофракционного, регистрации и анализе результатов ультразвукового исследования и динамической гепатобилисцинтиграфии, лабораторно-инструментальных данных. Лично проведены «острые» клинические наблюдения и ретроспективный анализ заболеваемости холелитиазом в Удмуртской Республике. Лично проводилась пробоподготовка и спектральный анализ микроэлементного состава желчи и желчных камней. Лично выполнялись статистическая обработка результатов и оформление диссертации.

**Внедрение в практику.** Реализация и выход результатов в практику отражены в монографии и внедрены в профильные лечебные учреждения Министерства здравоохранения Удмуртской Республики (БУЗ УР «Городская клиническая больница №8 им. Однопозова И.Б. Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» г. Ижевска и БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики»). Получен патент на изобретение № 2490017 от 20 августа 2013 года.

Практические аспекты диссертации используются в учебном процессе со студентами, интернами, ординаторами, врачами-курсантами на кафедре пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела и кафедре поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ.

**Апробация работы.** Материалы диссертации доложены и обсуждены на выездном пленуме НОГР (Ижевск, 2006), Первом Всероссийском Съезде врачей восстановительной медицины (Москва, 2007), 13 Российской конференции «Гепатология сегодня» (Москва, 2008), 12 Конгрессе с Международным участием «Парентеральное и энтеральное питание» (Москва, 2008), 9 съезде НОГР (Москва, 2009), 14 и 15 Российской гастронеделе (Москва, 2008, 2009), 12 Славяно-Балтийском форуме (Санкт-Петербург, 2010), 16 Российской гастронеделе (Москва, 2010), XI съезда Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2011), 14 Международного Славяно-Балтийского научного форуме «Санкт-

Петербург-Гастро-2012» (Санкт-Петербург, 2012), Общероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты медицинской реабилитации и курортологии» (Ижевск, 2012), 18 Российской гастро-неделе (Москва, 2012), XIII Съезде гастроэнтерологов России с международным участием (Санкт-Петербург, 2013), 18 Российском Конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 2013).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 50 работ, из них 14 – в журналах, рецензируемых ВАК для публикации докторских диссертаций (включая патент на изобретение). Издана 1 монография.

**Структура и объем диссертации.** Работа состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Текст изложен на 276 страницах машинописного текста, иллюстрирован 50 рисунками и 3 клиническими примерами, содержит 32 таблицы и 1 схему. Библиография включает 479 источников, из них 351 на русском языке.

#### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.**

**Материал и методы исследования.** Для решения поставленных в работе задач было проведено всестороннее, целенаправленное обследование 317 больных желчнокаменной болезнью на предкаменной ее стадии согласно классификации, принятой на III съезде Научного общества гастроэнтерологов России (2002).

Обследование и лечение больных проводилось амбулаторно и в условиях стационаров (гастроэнтерологическое и терапевтическое отделения) БУЗ УР «Городская клиническая больница №8 им. Однопозова И.Б. Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» и БУЗ УР «Городская клиническая больница №9 Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» города Ижевска.

Для более углубленного изучения эффективности проводимого лечения пациенты были подразделены на 3 группы, сопоставимые по возрасту, полу и выраженности клинических проявлений:

1 группа (118 человек) – получали одновременно препарат урсодезоксихолевой кислоты и минеральную воду «Увинская». УДХК больные принимали в дозе из расчета 10-15 мг/кг массы тела внутрь на ночь в течение 24 дней. МВ назначалась для приема внутрь с учетом кислотопродуцирующей



функции желудка по следующей методике: при пониженной кислотности за 30 мин до еды, а при нормальной и повышенной – за 1-1,5 часа до приема пищи, температурой 45°C. Курс лечения составлял 24 дня. Урсодезоксихолевую кислоту пациенты продолжали принимать после окончания водолечения еще в течение 2-х месяцев.

2 группа (103 человека) – начинали лечение с приема только МВ «Увинская» по вышеописанной методике в течение 24 дней, а в последующем 3 месяца получали урсодезоксихолевую кислоту в дозе из расчета 10-15 мг/кг массы тела 1 раз в сутки (на ночь).

3 группа (96 пациентов) – получали монотерапию урсодезоксихолевой кислотой в дозе из расчета 10-15 мг/кг массы тела в течение 3 месяцев.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц, не имевших патологии органов пищеварения, в возрасте 25 до 43 лет.

Критериями исключения больных из исследования являлись:

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- острые или хронические эрозии в гастродуоденальной зоне;
- сопутствующие заболевания печени с нарушением ее функции;
- анемия любой этиологии;
- выраженный астено-вегетативный синдром;
- онкологические заболевания (приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 16.07.2001 г. № 256/162 [Приложение 5]).

Обследование и лечение проводилось на основе информированного согласия больного согласно п. 4.6.1. Приказа № 163 (ОСТ 91500.14.0001–2002) Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Проведение настоящего исследования было одобрено комитетом по биоэтике ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, получена одобрительная форма (аппликационный № 373 от 25.06.2013 г.).

Минеральная вода «Увинская» является среднеминерализованной (М 7,0-7,9 г/л) сульфатной (SO<sub>4</sub> 90-93 экв%) натриевой (Na+K 78-82 экв%) слабощелочной (рН 7,8-8,0). В составе растворенных газов (21-25 мг/л) содержится: азота – 89, углекислоты – 6-7, кислорода – 1,9-2,9 объемных процентов.

Содержание в воде токсических микрокомпонентов не превышает ПДК по ГОСТ 13273-73. Бактериальное состояние воды отвечает ГОСТ 2874-73. Применение минеральной воды «Увинская» разрешено Уральской партией «Геоминвод» № 18/882 от 30.06.1983 г., она соответствует ГОСТу 13273-73.

При исследовании полного анализа крови обращалось внимание на количество эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и лейкоцитарную формулу. Определение содержания общего белка и белковых фракций в сыворотке крови проводилось на аппарате «Livia user manual» фирмы «Cormay» (Италия). Содержание в крови общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), бета-липопротеидов, триглицеридов и глюкозы, определялось на анализаторе FP-901 (М) фирмы «Labsystems» (Finland), с последующим вычислением по формуле Фридвальда ХС ЛПНП (холестерин липопротеидов низкой плотности) и коэффициента атерогенности (КА), по формуле, предложенной А.Н. Климовым (1977). Содержание аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ) и амилазы также определялось на анализаторе FP-901 (М) фирмы «Labsystems» (Finland). Содержание в сыворотке крови билирубина оценивалось на аппарате «Livia user manual» фирмы «Cormay» (Италия), а калия, натрия и кальция определялось при помощи анализатора «Easy Lyte Calcium» фирмы «Medica» (США). Определение альфа-1 антитрипсина в сыворотке крови проводилось методом ИФА с помощью наборов тест-системы « $\alpha$ 1-Antitrypsin Clearance ELISA-Kit» фирмы «Immunodiagnostik» (Германия).

Полученные результаты выражались в следующих единицах: концентрация холестерина, триглицеридов, глюкозы, калия, натрия и кальция – в миллимолях на литр; АЛТ, АСТ, ЩФ, амилазы – в единицах на литр; билирубина – в микромолях на литр; белковых фракций – в процентах, а общего белка и бета-липопротеидов – в граммах на литр. Полный анализ кала проводился по общепринятой методике.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с оценкой акустической плотности и размеров печени, поджелудочной железы, желчного пузыря, определением толщины и плотности его стенок, состояния содержимого и определением его сократительной функции проводилось на аппарате «SHIMADZU» («SDH-500», Япония) с использованием двух стандартных датчиков

(линейного и конвексивного) с частотой 3,5 МГц, что позволяло оценить форму, контуры, размеры, положение, эхоструктуру желчного пузыря; эхогенность, звукопроводимость печени и поджелудочной железы, размер и характер сосудов печени, состояние и размеры общего желчного и вирсунгова протоков.

В зависимости от эхографической картины пузырной желчи, выделялось три основные формы билиарного сладжа (Лазебник Л.Б., Ильченко А.А., 2011): взвесь гиперэхогенных частиц; эхонеоднородная желчь с наличием сгустков и замазкообразная желчь. В отдельных случаях выявляли полное заполнение желчного пузыря замазкообразной желчью, при этом анэхогенные участки в просвете желчного пузыря не визуализировались.

Расчет исходного объема желчного пузыря проводился по формуле:

$$V_1 = 0,523 \times D^2 \times L \text{ (мл)},$$

где  $V_1$  – исходный объем желчного пузыря;

$D$  – исходная ширина желчного пузыря на экране;

$L$  – исходная длина желчного пузыря.

Расчет объема желчного пузыря после желчегонного завтрака ( $V_2$ ) проводился по этой же формуле. В качестве желчегонных завтраков использовали сорбит 20 г на 100 мл воды, а в «острых» клинических наблюдениях минеральную воду «Увинская» в количестве 200 мл и температурой 45 С°.

Сократительная функция желчного пузыря (СФЖП) оценивалась по коэффициенту опорожнения желчного пузыря (КО, %). Кроме этого, учитывалась объемная скорость опорожнения желчного пузыря (СО, мл/мин) и относительная скорость опорожнения желчного пузыря (СО, %/мин).

С целью визуализации печени и желчных протоков больным проводилась динамическая гепатобилисцинтиграфия с препаратом БРОМЕЗИДА <sup>99m</sup>Tc. Для исследования использовалась сцинтилляционная гамма-камера МВ-9101А с последующей обработкой результатов исследования на компьютерной системе «Супер-Сегамс» (Венгрия).

Дуоденальное зондирование проводилось классическим трехфазным и многокомпонентным (фракционным) методами. При макроскопическом исследовании желчи обращалось внимание на цвет, прозрачность, наличие примесей, а микроскопическом определялось наличие микролитов, кристаллов

холестерина, билирубината кальция, «лейкоцитов» и эпителиальных клеток. При биохимическом исследовании определялись концентрация общего пула желчных кислот, холестерина, высчитывался холатохолестериновый коэффициент для каждой порции желчи.

Качественный и количественный анализ микроэлементного состава желчи и желчных камней проводился методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (АЭС-ИСП) на спектрометре SPECTROFLAME MODULA (Spectro Analytical Instruments GmbH, Германия). Качественный метод исследования спектров желчных кислот в желчи и сыворотке крови проводился с помощью масс-спектрометрии методом MALDI на масс-спектрометре ULTRAFLEX III фирмы «Bruker» (Германия).

При эзофагогастродуоденоскопии у части больных проводилась прицельная биопсия слизистой оболочки из участков гастродуоденальной зоны: на границе средней и нижней трети тела желудка, из средней трети антрального его отдела и луковицы двенадцатиперстной кишки.

Для исследования кислотообразующей функции желудка использовался аппарат для [интрагастральной рН-метрии](#) («[Гастроскан](#)» и «[АГМ-03](#)» научно-производственного предприятия «[Исток-Система](#)», г. Фрязино). Учитывался базальный уровень рН тела желудка. Оценка результатов рН-метрии проводилась по методике Ю.Я. Лея (1988). Исследование уровня пепсиногена-1 (ПГ-1) и пепсиногена-2 (ПГ-2) в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «Пепсиноген-1-ИФА-Бест» и «Пепсиноген-2-ИФА-Бест» фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Для оценки функционального состояния кишечника использовались нагрузочные тесты с глюкозой, сахарозой и крахмалом.

Исследование холецистокинина-панкреозимина в сыворотке крови производилось методом ИФА с помощью наборов фирмы Peninsula Laboratories Inc. (США), а гастрин и циклических нуклеотидов с помощью наборов фирмы Biohit Diagnostics (Финляндия). Уровень инсулина и С-пептида определялся с помощью наборов DRG® Insulin ELISA (EIA-2935) и DRG® C-Peptide ELISA (EIA-1293) фирмы DRG International, Inc. (США).

Ретроспективное и проспективное клинико-эпидемиологическое исследование по изучению первичной заболеваемости и распространенности болезней желчного пузыря и желчевыводящих путей проводилось среди населения Удмуртской Республики, проживающего в 4 городах (Ижевск, Сарапул, Глазов, Воткинск) и 25 сельских районах за 15-летний период (1996-2010 гг.). Для сбора информации разработана специальная эпидемиологическая карта на бумажном носителе. Источником информации служили медицинская карта амбулаторного больного (форма 025/у), медицинская карта стационарного больного (форма 003/у), журнал учета больных и отказов в госпитализации (форма 001/у). Данные государственной статистической учетно-отчетной документации получены в Республиканском информационно-аналитическом центре Минздрава УР (РМИАЦ МЗ УР).

После сбора фактического материала проводился расчет показателя заболеваемости по формуле:

$$Y = n \times 10^5 / N, \text{ где}$$

$Y$  – показатель заболеваемости или распространенности (на 100 тыс. населения соответствующего возраста) за год;

$n$  – число выявленных случаев заболевания за год;

$N$  – среднегодовая численность населения исследуемой возрастной группы.

Для выявления закономерностей распространения болезней ЖП и ЖВП на современном этапе, выявления факторов риска проводился прогноз заболеваемости на ближайшие пять лет с использованием метода экспоненциального сглаживания, осуществляемый по формуле:

$$U_{t+1} = \alpha y_t + (1 - \alpha) U_t$$

где  $U_{t+1}$  – уровень заболеваемости в прогнозируемом периоде;

$\alpha$  – параметр сглаживания;

$y_t$  – уровень заболеваемости, предшествующий прогнозируемому показателю;

$U_t$  – уровень заболеваемости, рассчитанный как экспоненциально взвешенный средний (для периода, предшествующего прогнозируемому). Методом регрессионного анализа строили тренды для выявления тенденций к изменениям показателей распространенности и заболеваемости.

Статистический анализ включал в себя: общепринятые методы описательной статистики с расчетом «меры положения» и «меры рассеяния» признака. В качестве «меры положения» использовали среднюю арифметическую величину признака ( $M$ ), а «меры рассеяния» - ошибку средней ( $m$ ). Оценка нормальности распределения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Проверку гипотез при сравнении количественных величин в двух группах проводили с использованием  $t$  – теста Стьюдента.

При проведении множественных межгрупповых сравнений использовали методы множественного сравнения (поправка Бонферрони). Межгрупповые различия считали статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами ( $p$ ) < 0,05. При сравнении качественных признаков в независимых совокупностях пользовались критерием  $\chi^2$ . Для анализа зависимостей проводили расчет параметрического (Пирсона) коэффициента корреляции с оценкой достоверности связи. Статистический анализ выполнялся согласно методикам, применяемым в медико-биологической статистике (Зайцев В.М. с соавт., 2003; Молчанова Л.Ф. с соавт., 2004). Результаты исследования представлены в международных единицах СИ и подвергнуты статистической обработке с использованием программных пакетов STATISTICA 6.0 и BioStat 2008.

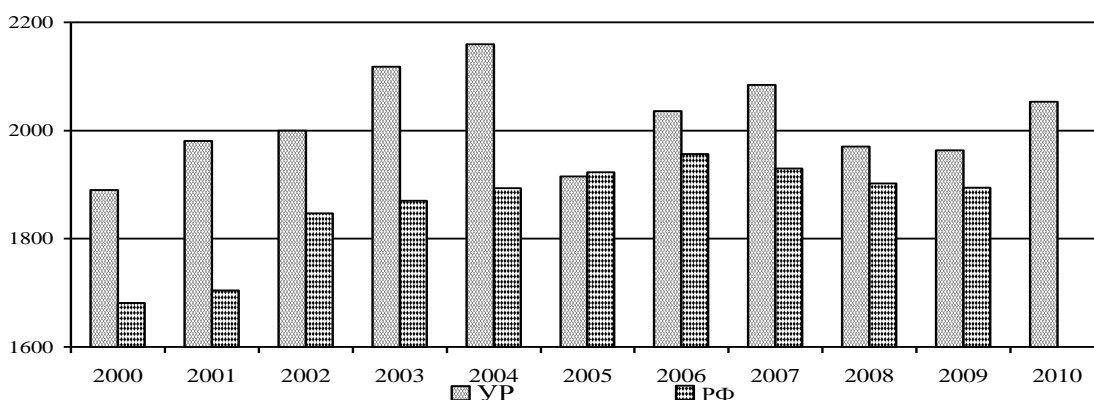
### **Результаты исследования и их обсуждение.**

Распространенность болезней ЖП и ЖВП в Удмуртской Республике составляет в среднем  $1788,4 \pm 10,6$  на 100 тыс. населения. Относительные темпы прироста заболеваемости за 15-летний период составили от 3,5% до 13,1% в год (в среднем – 6,7%). В 2010 г., по сравнению с 1996 г., темп роста патологии составил 105,9%. При этом уровень заболеваемости городского населения, по сравнению с проживающими в сельских районах республики, за анализируемый период был выше. Необходимо отметить, что распространенность болезней ЖП и ЖВП у жителей городов республики в 2015 г. по сравнению с 1996 г. ориентировочно может увеличиться в 2,9 раза, а в сельских районах – в 2,3 раза. Прогнозирование заболеваемости на ближайшие 5 лет подтвердило повышение уровня распространенности патологии ЖП и ЖВП у взрослого населения, который ориентировочно может увеличиться в 1,2 раза (рис.1).



**Рис.1. Прогноз заболеваемости болезнями ЖП и ЖВП взрослого населения УР до 2015 г. (на 100 тыс. соответствующего возраста).**

При сравнительной оценке распространенности болезней ЖП и ЖВП в Удмуртской Республике и Российской Федерации за период 2000-2010 гг. установлено, что средний уровень заболеваемости в республике был статистически значимо выше, чем федеративный показатель ( $2015,5 \pm 43,5$  против  $1860,2 \pm 53,3$  на 100 тыс. населения; рис.2).



**Рис. 2. Динамика заболеваемости болезнями ЖП и ЖВП в УР и РФ (на 100 тыс. населения).**

Среднегодовой темп прироста составил в УР 0,33%, в РФ – 0,19%. Данные оперативных вмешательств (холецистэктомий при остром и хроническом калькулезном холецистите), проведенных в стационарах Удмуртской Республики в период с 2006 по 2010 гг., позволяют сделать вывод о том, что операционная активность при ЖКБ в УР имеет тенденцию к увеличению. При этом число плановых холецистэктомий превышает количество операций, проведенных по экстренным показаниям.

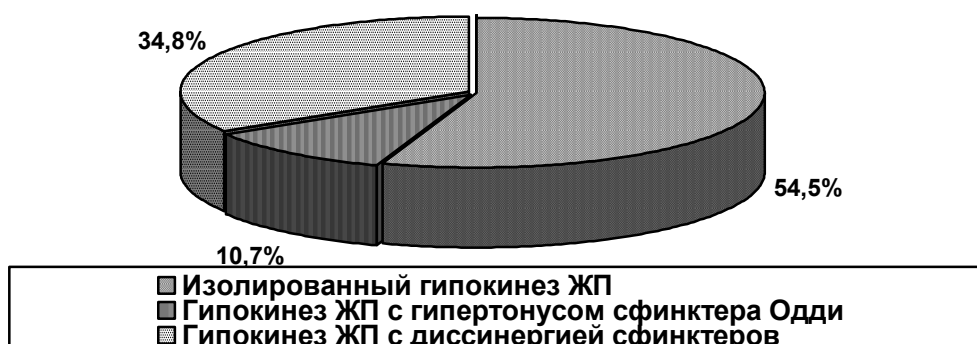
При анализе эффективности проводимой курсовой терапии уделялось внимание динамике общеклинических симптомов заболевания. Основными проявлениями предкаменной стадией ЖКБ были боли в правом подреберье, которые часто сочетались с болями в эпигастральной области. У большинства больных боли в правом подреберье отличались значительной интенсивностью и были доминирующими в клинической симптоматике заболевания. Из диспепсических жалоб наиболее частыми были ощущения горечи во рту, отрыжка, тошнота, склонность к задержке стула и метеоризм.

В процессе курсового лечения УДХК и минеральной водой «Увинская» удалось добиться исчезновения и уменьшения болевого синдрома у 83,9% больных. Следует отметить, что уменьшение боли у большинства пациентов данной группы (97,6%) происходило уже на 4-6 ( $4,9 \pm 0,2$ ) день от начала лечения, а исчезновение – на 7-10 ( $9,5 \pm 0,4$ ). В процессе терапии у пациентов 1 группы полностью удалось добиться исчезновения боли у 56,8% больных, у 27,1% - наблюдалось ее уменьшение, а у 16,1% - боли сохранились. Диспепсические жалобы в процессе лечения комплексом УДХК + МВ устранялись на 6-8 (в среднем  $7,3 \pm 0,3$ ) день. При этом наиболее быстро в 1 группе больных устранялись тошнота и отрыжка. Лечение сопровождалось выраженным уменьшением метеоризма и нормализацией стула. У большинства пациентов улучшился аппетит. Во 2 и 3 группах болевой и диспепсический синдром купировался несколько позднее.

Устранение диспепсического синдрома оказывало существенное влияние и на дальнейшее течение болезни: пациенты перестали предъявлять жалобы на абдоминальный дискомфорт, вследствие чего улучшалось их самочувствие, а регресс болевой симптоматики способствовал уменьшению психических и неврастенических проявлений заболевания. Положительная динамика в клинической картине заболевания в процессе курсового лечения получена и при объективном исследовании. Так, при пальпации живота боль в собственно эпигастральной области и области правого подреберья сохранилась только у 24 пациентов 1 группы, у 44 – 2 группы и у 33 – 3 группы. «Пузырные» симптомы оставались слабоположительными у 23,7% больных первой группы, у 23,3% пациентов второй и у 32,3% третьей.



Результаты ультразвукового исследования и многофракционного дуоденального зондирования (МФДЗ) позволили объективно оценить исходное состояние моторной функции желчного пузыря: в 100% случаев у обследуемых диагностирована гипотоническая-гипокинетическая дисфункция ЖП (в дальнейшем в тексте данный тип моторных нарушений обозначен как гипокинез ЖП). По данным МФДЗ, в структуре дискинезий преобладал изолированный гипокинез ЖП, который отмечался у 61 пациента и составил 54,5%, гипокинез ЖП в сочетании с диссинергией сфинктерного аппарата наблюдался у 39 больных (34,8%), а гипокинез ЖП в сочетании с гипертонусом сфинктера Одди – у 12 пациентов (10,7%, рис. 3).



**Рис. 3. Распределение больных по типу дискинетических нарушений.**

Анализ данных МФДЗ при основных типах дискинезий желчевыводящих путей показал, что у обследуемых всех групп исходно превалировало увеличение объема желчи и времени ее истечения в IV фазу, а также снижение как времени истечения желчи, так и ее количества в V фазу (особенно при изолированном гипокинезе ЖП).

Параллельно с этим проводилось микроскопическое исследование желчи. При этом у 78 (69,6%) обследованных в пузырной порции желчи обнаруживались микроскопические признаки воспаления: наличие в ней слизи, умеренного числа «лейкоцитов», эпителиальных клеток; у 63 (56,3%) находили кристаллы холестерина, а у 24 (21,4%) – кристаллы билирубината кальция. При микроскопическом исследовании печеночной порции желчи у 54 (48,0%) пациентов обнаружены кристаллы холестерина, у 2 (1,7%) – билирубината кальция, у 16 (14,3%) – «лейкоциты» в большом количестве в поле зрения. В процессе

курсового лечения больных УДХК в сочетании с МВ «Увинская» выявлена положительная динамика объемно-временных показателей МФДЗ при всех видах моторно-тонических нарушений желчевыделительной системы (табл. 1). При этом наибольшая эффективность наблюдалась у пациентов с изолированным гипокинезом желчного пузыря. Это проявлялось достоверным уменьшением количества желчи в III и IV фазу ( $p < 0,001$ ) и уменьшением времени ее истечения в IV фазу ( $p < 0,001$ ) исследования при МФДЗ, что свидетельствует об эффективном улучшении сократительной способности ЖП у данной категории больных.

У пациентов с гипокинезом желчного пузыря в сочетании с гипертонусом сфинктера Одди в процессе лечения отмечено достоверное снижение объема желчи в I и III фазу ( $p < 0,05$ ), а также уменьшение времени ее истечения в IV фазу ( $p < 0,05$ ). Под влиянием курсового лечения комплексом УДХК + МВ при диссинергии сфинктерного аппарата отмечалось достоверное уменьшение времени истечения желчи в IV фазу ( $p < 0,05$ ) и ее количества в V фазу ( $p < 0,05$ ). После проведенного лечения во второй и третьей группе больных положительная динамика по холерезу и холекинезу была менее выражена (табл. 2,3).

При ультразвуковом исследовании у 273 (86,1%) больных с выявленным билиарным «сладжем» у 140 (51,3%) пациентов обнаруживалась взвесь гиперэхогенных частиц, эхонеоднородная желчь с наличием сгустков диагностирована у 88 (32,2%), а замазкообразная желчь – у 45 (16,5%) обследуемых. У 44 обследованных без «сладжа» при биохимическом исследовании желчи, полученной при дуоденальном зондировании, отмечались изменения ее литогенности, характерные для предкаменной стадии ЖКБ. В процессе лечения больных холелитиазом комплексом урсодезоксиголевой кислоты + МВ «Увинская» при ультразвуковом исследовании желчного пузыря отмечалось достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение сократительной способности желчного пузыря и исчезновение билиарного «сладжа» у 81,4 % пациентов (табл. 4). Следует отметить, что при бальнеотерапии динамика СФЖП также была достоверной, но менее выраженной ( $p < 0,01$ ), а при медикаментозной терапии – недостоверной ( $p > 0,05$ ). При этом во 2 группе билиарный «сладж» сохранялся у 34,0% больных, а в 3 группе – у 12,5%.

Таблица 1

**Динамика временных и объемных показателей МФДЗ  
у обследуемых 1 группы в процессе лечения (M±m)**

Основные показатели исследования	Контрольная группа (n=18)	Изолированный гипокинез ЖП (n=31)		Гипокинез ЖП и гипертонус сф.Одди (n=5)		Гипокинез ЖП и диссинергия сфинктеров (n=24)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1 фаза время истечения желчи в мин	21,3±0,9	21,8±0,7	18,3±0,7	24,8±1,6	22,7±1,2	22,7±0,7	21,3±1,2
Количество желчи в мл	26,1±1,5	23,2±1,2	29,6±1,4	28,2±1,2	24,7±1,1**	25,2±1,2	28,6±1,4
Напряжение секреции (мл/мин)	1,2±0,2	1,1±0,2	1,6±0,3	1,1±0,2	1,1±0,2	1,1±0,3	1,3±0,2
II фаза время в мин	5,6±0,1	2,3±0,4*	2,6±0,5	7,2±1,9	6,9±1,5	5,3±1,3	5,6±1,2
III фаза время истечения желчи в мин	3,2±0,2	1,6±0,2*	*1,5±0,3	2,3±0,7	*1,8±0,2	2,2±0,6	2,5±1,5
Количество желчи в мл	3,4±0,2	1,5±0,2*	3,2±0,2**	4,5±0,3*	3,7±0,1**	6,3±1,6	4,1±0,9
Напряжение секреции (мл/мин)	1,2±0,4	1,1±0,2	2,0±0,5	2,1±0,4	2,1±0,9	3,9±1,1*	1,6±0,3
IV фаза В время истечения желчи в мин	30,2±0,8	51,7±2,3*	*38,6±1,4**	54,8±2,2*	47,3±1,5**	42,4±1,5*	38,4±1,3**
Количество желчи в мл	51,1±1,2	74,9±2,8*	52,3±4,5**	59,1±3,8*	*63,3±4,2	56,3±3,8	49,4±3,2
Напряжение секреции (мл/мин)	1,7±0,3	1,4±0,3	1,35±0,3	1,1±0,4	1,3±0,3	1,32±0,2	1,28±0,3
V фаза С время истечения желчи в мин	40,0±2,5	24,7±1,2*	*22,8±1,7	35,4±2,6	*33,2±1,9	31,7±2,1*	*27,5±1,9
Количество желчи в мл	62,2±3,5	27,6±2,8*	*32,2±1,3	41,3±2,5*	*37,4±1,9	46,3±2,3*	*32,4±1,5**
Напряжение секреции (мл/мин)	1,5±0,2	1,1±0,2	1,4±0,23	1,2±0,3	1,1±0,3	1,5±0,4	1,2±0,2

*Примечание: n – число наблюдений; \* справа - достоверность различий до лечения по сравнению с контролем; \* слева - достоверность различий после лечения по сравнению с контролем; \*\* - достоверность различий до и после лечения в группах.*

Таблица 2

**Динамика временных и объемных показателей МФДЗ  
у обследуемых 2 группы в процессе лечения (M±m)**

Основные показатели исследования	Контрольная группа (n=18)	Изолированный гипокинез ЖП (n=18)		Гипокинез ЖП и гипертонус сф. Одди (n=2)		Гипокинез ЖП и диссинергия сфинктеров (n=8)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
I фаза время истечения желчи в мин	21,3±0,9	20,8±0,7	17,5±0,9* *	23,2±4,6	22,3±3,2	23,5±0,8	18,7±0,9* *
Количество желчи в мл	26,1±1,5	23,2±1,2	*18,8±1,4 **	28,3±3,2	26,7±4,9	24,5±1,2	30,1±2,8
Напряжение секреции (мл/мин)	1,2±0,2	1,1±0,2	1,1±0,3	1,2±0,5	1,2±0,5	1,1±0,3	1,6±0,4
II фаза время в мин	5,6±0,12	2,2±0,3*	3,6±0,5	6,8±1,9	6,4±2,4	5,2±1,3	4,9±0,9
III фаза время истечения желчи в мин	3,2±0,2	1,3±0,2*	*1,5±0,5	2,1±1,1	1,5±1,1	1,6±0,5*	2,6±1,5
Количество желчи в мл	3,4±0,2	1,5±0,2*	*2,1±0,3	4,3±1,3	4,8±2,3	5,9±1,5	5,1±1,4
Напряжение секреции (мл/мин)	1,2±0,4	1,1±0,2	2,1±0,4	2,1±1,3	*3,2±1,4	3,7±1,1*	1,9±0,5
IV фаза В время истечения желчи в мин	30,2±0,8	52,4±2,1*	*46,8±2,5	54,5±2,2*	*50,4±3,8	46,2±2,1*	*48,2±2,6
Количество желчи в мл	51,1±1,2	70,7±2,8*	*63,3±4,5	57,4±3,8	52,7±4,0	55,2±3,5	58,4±3,2
Напряжение секреции (мл/мин)	1,7±0,3	1,3±0,3	1,4±0,3	1,1±0,4	1,1±0,3	1,2±0,2	1,2±0,2
V фаза С время истечения желчи в мин	40,0±2,5	23,6±1,2*	*22,8±0,7	36,0±2,6	40,5±3,8	33,4±2,1*	35,1 ± 3,4
Количество желчи в мл	62,2±3,5	28,5±2,8*	*30,2±1,3	42,1±2,5*	*45,1±4,9	47,3±2,4*	52,3 ± 5,1
Напряжение секреции (мл/мин)	1,5±0,2	1,2±0,2	1,3±0,3	1,2±0,3	1,1±0,3	1,4±0,4	1,5±0,6

*Примечание: n – число наблюдений; \* справа - достоверность различий до лечения по сравнению с контролем; \* слева - достоверность различий после лечения по сравнению с контролем; \*\* - достоверность различий до и после лечения в группах.*

Таблица 3

**Динамика временных и объемных показателей МФДЗ  
у обследуемых 3 группы в процессе лечения (M±m)**

Основные показатели исследования	Контрольная группа (n=18)	Изолированный гипокинез ЖП (n=12)		Гипокинез ЖП и гипертонус сф. Одди (n=5)		Гипокинез ЖП и диссинергия сфинктеров (n=7)	
		До лечения	После Лечение	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
I фаза время истечения желчи в мин.	21,3±0,9	22,6±0,7	20,0±1,6	23,6±3,6	19,3±2,2	22,5±0,7	24,3±1,2
количество желчи в мл.	26,1±1,5	24,5±1,3	21,6±1,4	26,2±2,2	26,7±2,9	26,3±1,2	32,7±1,4
Напряжение секреции (мл/мин)	1,2±0,2	1,1±0,2	1,1±0,3	1,1±0,3	1,3±0,3	1,2±0,3	1,34±0,3
II фаза время в мин.	5,6±0,12	2,0±0,5*	*3,2±0,7	7,3±1,9	6,2±2,2	5,2±1,3	4,6±1,1
III фаза время истечения желчи в мин.	3,2±0,2	1,5±0,2*	*1,5±0,2	2,0±0,9	*1,5±0,4	3,6±0,3	4,5±1,7
количество желчи в мл	3,4±0,2	1,6±0,3*	2,5±0,6	4,7±0,3*	4,8±1,3	6,1±1,6	6,0±1,8
Напряжение секреции (мл/мин)	1,2±0,4	1,1±0,2	1,9±0,5	1,9±0,5	3,2±1,4	1,7±1,4	1,3±0,8
IV фаза В время истечения желчи в мин.	30,2±0,8	52,8±2,3*	*49,6±2,7	55,6±2,1*	*50,4±1,8	44,0±1,6*	*41,2±1,3
количество желчи в мл	51,1±1,2	75,7±2,8*	*72,5±3,5	57,4±3,8	52,7±4,0	58,2±3,8	54,4±3,2
Напряжение секреции (мл/мин)	1,7±0,3	1,4±0,3	1,7±1,3	1,1±0,5	1,1±0,3	1,3±0,2	1,3±0,8
V фаза С время истечения желчи в мин.	40,0±2,5	22,9±1,2*	*20,2±1,3	36,1±2,6	41,5±3,8	32,1±2,1*	34,6±3,4
количество желчи в мл	62,2±3,5	26,3±2,5*	*46,5±2,2**	42,1±2,5*	50,1±4,9	45,1±2,3*	*39,5±3,7
Напряжение секреции (мл/мин)	1,5±0,2	1,2±0,2	2,3±1,1	1,2±0,4	1,21±0,3	1,4±0,4	1,1±0,9

*Примечание: n – число наблюдений; \* справа - достоверность различий до лечения по сравнению с контролем; \* слева - достоверность различий после лечения по сравнению с контролем; \*\* - достоверность различий до и после лечения в группах.*

Таблица 4

**Динамика сократительной функции желчного пузыря  
в процессе проводимого лечения**

Показатели	1 группа больных (n=118)		2 группа больных (n=103)		3 группа больных (n=96)		Контрольная группа (n=25)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Объем ЖП исходный (V1, мл)	21,2 ± 2,1	23,3 ± 3,6	22,3 ± 2,0	20,3 ± 1,9	21,5 ± 1,9	24,3 ± 4,3	16,8 ± 1,8
Объем ЖП после завтрака (V2, мл)	16,8 ± 1,4*	8,2 ± 0,2**	17,3 ± 0,5*	13,9 ± 0,3**	16,5 ± 0,3*	*18,2 ± 1,8	8,9 ± 1,6
КО (%)	20,8±2,3*	64,9 ± 4,7**	22,4±2,3*	31,5 ± 2,5**	23,2±2,3*	*25,2± 2,7	47,4 ± 3,8
СО (мл/мин)	0,09±0,01*	*0,19±0,09	0,08±0,01*	0,14±0,07	0,09±0,02*	*0,1±0,02	1,02 ± 0,01
СО (%/мин)	0,3±0,04*	1,4±0,2**	0,3±0,02*	0,9±0,08**	0,4±0,02*	*0,6±0,05**	1,03 ± 0,01

*Примечание: n – число наблюдений; \* справа – достоверность различий до лечения по сравнению с контрольной группой;  
\* слева – достоверность различий после лечения по сравнению с контрольной группой; \*\* - достоверность различий до и  
после лечения в группах.*

Определяющим фактором купирования клинических проявлений болезни при курсовом лечении больных холелитиазом является не только нормализация моторно-тонических нарушений желчного пузыря у пациентов, но и улучшение процессов желчеобразования и желчеотделения клетками печени, что подтверждалось анализом результатов динамической гепатобилисцинтиграфии, где нарушения поглотительно-эскреторной функции печени и гипокинезия ЖП были отмечены до лечения у всех обследуемых. В процессе лечения комплексом УДХК + МВ «Увинская» наблюдалось достоверное сокращение среднего времени полувыведения РФП из ЖП ( $p < 0,05$ ) и снижение ЛВЖЗ ( $p < 0,05$ ), тогда как достоверных изменений показателей ДГБСГ при монотерапии УДХК в процессе лечения отмечено не было (табл. 5).

**Таблица 5**

**Показатели динамической гепатобилисцинтиграфии у обследуемых в процессе лечения ( $M \pm m$ )**

Группы обследуемых	Период исследования	$T_{\max} Id$ (мин)	$T_{\max} Is$ (мин)	$T_{1/2} Id$ (мин)	$T_{1/2} Is$ (мин)	$T_{\max} ЖП$ (мин)	$T_{1/2} ЖП$ (мин)	ЛВЖЗ (мин)
1 группа (n=22)	До лечения	10,0 ± 2,2	15,5 ± 3,9	17,5 ± 1,2	23,5 ± 2,6	46,0 ± 3,5*	45,5 ± 2,8*	15,3 ± 2,2
	После лечения	11,1 ± 1,7	14,0 ± 3,9	19,2 ± 1,3	20,4 ± 1,2	50,0 ± 4,7	23,0 ± 4,7**	7,0 ± 2,3**
3 группа (n=20)	До лечения	11,9 ± 1,1	17,6 ± 1,5	22,7 ± 1,1	24,0 ± 1,9	55,3 ± 4,7	58,6 ± 6,8	10,7 ± 1,9
	После лечения	14,6 ± 1,9	18,3 ± 1,3	20,4 ± 1,2	22,4 ± 1,4	50,1 ± 4,5	55,0 ± 5,6	8,4 ± 1,4
Контрольная группа (n=11)		10,4 ± 2,8	10,4 ± 2,8	24,2 ± 5,7	24,2 ± 5,7	66,0 ± 6,4	72,2 ± 4,7	7,9 ± 0,1

*Примечание: n – число наблюдений; \* - достоверность различий по сравнению с контрольной группой; \*\* - достоверность различий до и после лечения в группах.*

Лечение больных холелитиазом с исходной гипокинезией желчного пузыря урсодезоксихолевой кислотой + МВ «Увинская» приводило не только к достоверному улучшению сократительной способности желчного пузыря, но и к выраженному противовоспалительному эффекту в нем. По мнению Я.С. Циммермана (2003) и В.Г. Тудаковой с соавторами (2013), достаточное содержание в минеральных водах сульфатного аниона, соединение которого с катионами магния, натрия и кальция приводит к значительному увеличению сократительной функции желчного пузыря и улучшению коллоидной стабильности желчи, так как минеральные соли после всасывания в желудочно-кишечном тракте поступают в печень и выделяются гепатоцитами в желчные капилляры, способствуя увеличению водной фазы желчи. Одновременно уменьшается обратное всасывание воды в желчных протоках, в связи с чем происходит разжижение желчи (Циммерман Я.С., 2003; Гуляева С.Ф., с соавт., 2004).

Мы считаем, что полученный выраженный холекинетический эффект комплекса УДХК + МВ обусловлен минеральной водой «Увинская», содержащей достаточное количество ионов сульфата и кальция, которые оказывают при этом и противовоспалительное действие. Н.А. Коровина с соавторами (2006) считают, что минеральные воды, имеющие в своем составе сочетание сульфата с магнием, усиливают также выброс желчи из пузыря, одновременно расслабляя сфинктер Одди.

У 37 больных предкаменной стадией ЖКБ и 15 пациентов с холецистолитиазом (во время проведения холецистэктомии взята и исследована пузырная и протоковая желчь) в желчи определялись концентрация билирубина, холестерина и желчных кислот с вычислением ХХК. В результате исследований установлено, что уровень холестерина как в пузырной, так и в печеночной желчи у больных предкаменной стадией ЖКБ был выше по сравнению с его уровнем у пациентов контрольной группы. По сравнению с пациентами с холецистолитиазом, у больных предкаменной стадией содержание холестерина в обеих фракциях желчи было пониженным. Вызывает интерес тот факт, что в группе больных предкаменной и каменной стадией ЖКБ уровень желчных кислот как в пузырной, так и в печеночной желчи был достоверно ниже значений группы контроля. При этом у 67,0 % больных предкаменной стадией ЖКБ в обеих фракциях желчи ХХК



был снижен, по сравнению с контрольной группой.

Интересные данные в группах были получены и при исследовании билирубина. Так, уровень билирубина в пузырной желчи у больных предкаменной стадией (в сравнении с группой контроля) был достоверно ниже ( $p < 0,001$ ), а в группе больных с каменной стадией показатели билирубина достоверно превышали значения группы контроля ( $p < 0,001$ ). В печеночной фракции желчи уровень билирубина достоверно превышал значения группы контроля ( $p < 0,001$ ) только в группе больных с каменной стадией ЖКБ

Как показывают данные таблицы 6, после проведенного курсового лечения комплексом УДХК + МВ «Увинская» уровень холестерина достоверно ( $p < 0,05$ ) снижался как в пузырной, так и в печеночной порциях желчи. Содержание ЖК в пузырной желчи имело тенденцию к увеличению, а в печеночной желчи к их снижению ( $p > 0,05$ ). ХХК достоверно увеличивался в пузырной ( $p < 0,001$ ) и в печеночной желчи ( $p < 0,05$ ). В пузырной желчи у больных 2 группы в процессе лечения отмечена достоверная динамика снижения холестерина ( $p < 0,05$ ) и желчных кислот ( $p < 0,001$ ), а в печеночной порции – повышения ЖК ( $p < 0,05$ ) и ХХК ( $p < 0,05$ ). В 3 группе положительная достоверная динамика ( $p < 0,05$ ) желчных кислот и ХХК отмечена в обеих порциях желчи, а холестерина только в порции С.

Таким образом, сочетанное применение УДХК и минеральной воды «Увинская» при лечении холелитиаза на предкаменной его стадии не только улучшает функциональное состояние желчного пузыря, но и снижает литогенные свойства желчи преимущественно за счет нормализации в ней уровня холестерина и ХХК.

Результаты исследования желчи пациентов методом масс-спектрометрии показали наличие во всех ее порциях 4 фракций желчных кислот – первичной (свободной) холевой, гликодезоксихолевой, гликохолевой и таурохолевой. При этом наиболее интенсивные линии в масс-спектрах соответствовали  $m/z$  холевой кислоте. В желчи лиц контрольной группы выявлялись линии  $m/z$ , соответствующие гликохолевой и таурохолевой кислотам, а холевая кислота обнаруживалась не у всех обследуемых. При исследовании сыворотки крови больных холелитиазом и здоровых обнаруживались спектры холестерина и триглицеридов, а спектров желчных кислот не находили ни в одной из групп.

Таблица 6

**Динамика биохимического состава желчи  
в процессе курсовой терапии (M ± m)**

Показатели	1 группа больных (n=17)				2 группа больных (n=10)				3 группа больных (n=10)				Контрольная группа	
	Пузырная желчь		Печеночная желчь		Пузырная желчь		Печеночная желчь		Пузырная желчь		Печеночная желчь		Пузыр ная (n=18)	Печен очная (n=18)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
Холестерин (ммоль/)	4,9 ± 1,1	2,3± 0,6**	3,3 ± 1,4	**1,1 ± 0,14	4,9 ± 1,1	2,6 ± 0,3*	3,3 ± 1,4	2,2 ± 0,9	4,9 ± 1,1	4,8 ± 0,6	3,3 ± 1,4	**1,3 ± 0,1	4,5 ± 1,6	3,2 ± 0,43
Желчные кислоты (ммоль/)	22,8 ± 2,2*	28,8± 2,3	*7,0 ± 1,4	6,1 ± 1,1	22,8 ± 2,2*	14,0 ± 0,9 **	*7,0 ± 1,4	**13,5 ± 2,2	22,8 ± 2,2*	49,4 ± 1,1 **	*7,0 ± 1,4	**12,7 ± 1,3	54,6 ± 5,4	14,4 ± 3,1
ХХК (ед.)	4,6 ± 0,1*	12,7 ± 1,3**	2,2 ± 0,8	**4,3 ± 0,2	4,6 ± 0,1*	5,4 ± 1,7	2,2 ± 0,8	**6,2 ± 1,7	4,6 ± 0,1*	10,1 ± 2,1 **	2,2± 0,8	**9,8 ± 1,1	12,1 ± 3,3	4,3 ± 1,1

*Примечание: n - число наблюдений; \* справа - достоверность различий до лечения в пузырной желчи по сравнению с контролем; \* слева - достоверность различий до лечения в печеночной желчи по сравнению с контролем; \*\* справа достоверность различий до и после лечения в пузырной желчи; \*\* слева – достоверность различий до и после лечения в печеночной желчи.*

Наиболее перспективными с точки зрения раскрытия механизмов патогенеза холелитиаза многие исследователи склонны считать изучение химического строения желчных камней (Голованова О.А. с соавт., 2006; Иванченкова Р.А., 2006; Neubrand M., Sauerbruch T.T., 2001). При этом в плане выяснения механизмов патогенеза холецистолитиаза на его ранних стадиях более интересными являются исследования по микроэлементному составу не столько желчных камней, сколько желчи пациентов (Максименко В.Б., 2000; Нейман К.П. с соавт., 2011). В доступной литературе мы не встретили результатов исследования динамики микроэлементного состава желчи при различных методах лечения ЖКБ на ранних стадиях формирования холецистолитиаза.

При изучении пузырной желчи пациентов холелитиазом с сопутствующей гипокинезией желчного пузыря методом АЭС-ИСП нами обнаружено присутствие 12 следующих микроэлементов: кальция, калия, магния, натрия, алюминия, титана, железа, марганца, меди, кремния, бария, молибдена. В желчи обследуемых контрольной группы было установлено присутствие только 8 микроэлементов: калия, марганца, натрия, кальция, железа, титана, бария, кремния. При этом не обнаруживалось молибдена, меди, алюминия и марганца.

При количественной оценке у больных наибольшее значение составило содержание натрия, марганца, калия, кальция, кремния, железа и титана. Так, концентрация натрия составила  $0,186 \pm 0,012$  м%, магния –  $0,106 \pm 0,011$  м%; марганца –  $0,0874 \pm 0,003$  м%, калия –  $0,0174 \pm 0,0026$  м%, кальция –  $0,00272 \pm 0,0013$  м%, кремния –  $0,00019 \pm 0,0002$  м%, железа –  $0,000155 \pm 0,00002$  м% и титана –  $0,0000096$  м%. Содержание меди и алюминия определялось в незначительных концентрациях. В сравнении с контрольной группой, у пациентов в желчи отмечалось достоверное уменьшение содержания кальция ( $p < 0,05$ ) и тенденция к уменьшению калия и железа ( $p > 0,05$ ). Концентрация кремния и титана у больных холелитиазом, по сравнению с контрольной группой, была недостоверной.

После курсового лечения у больных 1 группы отмечалась следующая динамика содержания микроэлементов в пузырной желчи: достоверно увеличивалась концентрация магния, железа, калия ( $p < 0,001$ ). При этом во 2 группе происходило достоверное увеличение кальция ( $p < 0,05$ ), а в 3 группе – магния

( $p < 0,001$ ). Со стороны других микроэлементов достоверных изменений в процессе лечения в данных группах не обнаруживалось.

В составе желчных камней, полученных в результате проведенных холецистэктомий, методом АЭС-ИСП установлено наличие 13 следующих микроэлементов: алюминия, хрома, железа, марганца, меди, кремния, свинца, цинка, кальция, бериллия, титана, сурьмы и висмута. В сравнении с микроэлементным составом пузырной порции желчи больных предкаменной стадией, в сформировавшихся желчных камнях дополнительно выявлялись такие микроэлементы, как свинец, хром, бериллий, а отсутствовали – калий, натрий, магний, барий и молибден. При количественном анализе в камнях установлена наиболее высокая концентрация железа, алюминия, марганца, меди, цинка и титана. Остальные микроэлементы определялись в незначительных концентрациях.

Таким образом, исследование микроэлементного состава желчи больных холелитиазом показало существенное содержание в ней магния, калия и натрия, а в желчных камнях – железа, алюминия, кальция, марганца и меди. По мнению Р.А. Иванченковой (2006), данное обстоятельство свидетельствует о том, что по мере разнасыщения растворенных в желчи минеральных веществ в ней ускоряются процессы нуклеации и кристаллизации, что приводит к более быстрому формированию желчных камней. Проведенное комплексное лечение УДХК + МВ приводило к достоверному увеличению в желчи больных таких микроэлементов, как магний, калий и железо.

Благоприятная динамика клинико-функциональных проявлений болезни у пациентов холелитиазом в процессе лечения сопровождалась и положительными изменениями лабораторных данных: уровень эритроцитов и гемоглобина у пациентов всех групп имел тенденцию к увеличению, отмечалась тенденция к снижению СОЭ в 1 и 2 группах. Во всех группах обследуемых по сравнению с исходным уровнем снижался общий билирубин. Содержание щелочной фосфатазы в 1 и 3 группах уменьшалось недостоверно ( $p > 0,05$ ), а во 2 группе достоверно ( $p < 0,001$ ). Обращает на себя внимание достоверное снижение уровня аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз в 1 группе ( $p < 0,05$ ). При этом во 2 группе содержание АСТ увеличивалось ( $p < 0,001$ ), а уровень АЛТ имел лишь тенденцию к понижению ( $p > 0,05$ ). В 3 группе содержание АСТ уменьшалось

недостаточно ( $p > 0,05$ ), а АЛТ достоверно ( $p < 0,001$ ).

Содержание в крови обследуемых холестерина, триглицеридов и  $\beta$ -липопротеидов до лечения оставалось в пределах нормативных значений, а после лечения изменялось несущественно ( $p > 0,05$ ). В то же время в 1 группе больных после лечения отмечалось достоверное снижение ХС ЛПНП и КА ( $p < 0,001$ ). Данное обстоятельство, вероятно, может быть связано с более выраженным стимулирующим эффектом лечебного комплекса на рецептор-зависимый захват ЛПНП в печени (Тюрюмин Я.Л. с соавт., 2012). При этом во 2 и 3 группах больных динамика этих показателей была недостаточно ( $p > 0,05$ ).

В процессе лечения во всех группах обследуемых отмечалось достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение содержания общего белка, а у пациентов 1 группы достоверно возрастал и уровень альбуминов ( $p < 0,001$ ). Динамика других показателей протеинограммы изменялась несущественно ( $p > 0,05$ ).

У пациентов с холелитиазом течение основного заболевания было отягощено сопутствующей патологией со стороны поджелудочной железы. После лечения у большинства обследованных данной группы происходило исчезновение или ослабление болевого синдрома, у них улучшался аппетит, устранялись тошнота и абдоминальный дискомфорт. Более выраженные положительные изменения при этом наблюдались у больных, получивших лечебный комплекс УДХК + МВ «Увинская».

Благоприятные изменения общего состояния и объективного статуса обследуемых сопровождались положительной динамикой лабораторных показателей функционального состояния поджелудочной железы. Так, у больных 1 группы происходило достоверное снижение исходно повышенного уровня амилазы ( $p < 0,05$ ), а у пациентов 3 группы отмечалась тенденция к ее понижению ( $p > 0,05$ ). Содержание  $\alpha 1$ -антитрипсина в крови обследуемых до лечения значительно превышало показатели контрольной группы ( $p < 0,001$ ). В процессе проводимой курсовой терапии комплексом УДХК + МВ наблюдалось достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение  $\alpha 1$ -антитрипсина. В 3 группе динамика уровня  $\alpha 1$ -антитрипсина была менее выражена ( $p > 0,05$ ). При этом содержание глюкозы у обследуемых существенно не изменялось ( $p > 0,05$ ). Однако, уровень инсулина и С-пептида у

больных до лечения, по сравнению с контрольной группой, имел тенденцию к понижению ( $p > 0,05$ ), а после лечения – увеличивался ( $p > 0,05$ ).

У больных холелитиазом до лечения установлено достоверное повышение базального уровня рН тела желудка ( $p < 0,05$ ) и ПГ-1 ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем. В процессе курсовой терапии лечебным комплексом УДХК + МВ уровень рН понижался ( $p < 0,05$ ), а в группе, получавшей медикаментозную монотерапию, достоверного снижения рН не отмечалось ( $p > 0,05$ ).

После курсовой терапии УДХК + МВ наблюдалось достоверное снижение уровня ПГ-1 ( $p < 0,05$ ) и тенденция к снижению ПГ-2 ( $p > 0,05$ ). В группе больных, получавших медикаментозную монотерапию, уровень ПГ-1 и ПГ-2 незначительно увеличивался ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, проведенные исследования функционального состояния желудка на ранних стадиях формирования холелитиаза показали наличие нарушений его секреторной функции. При этом курсовая терапия лечебным комплексом УДХК + МВ «Увинская» оказывает более благоприятное влияние на кислотообразовательную и пепсинообразовательную функции желудка больных, чем монотерапия УДХК. Данное обстоятельство послужило основанием для проведения углубленного морфологического исследования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки обследуемых с целью выяснения механизмов реализации лечебного эффекта от проводимого лечения.

Выяснено, что у пациентов с предкаменной стадией холелитиаза отмечаются воспалительные изменения в слизистой оболочке тела и антрального отдела желудка с развитием хронического поверхностного и атрофического гастрита. Следует отметить, что значительно чаще при этом встречается хронический поверхностный гастрит. В слизистой двенадцатиперстной кишки преобладали явления умеренного диффузного дуоденита.

Комплексное лечение УДХК + МВ оказывало более благоприятное влияние (по сравнению с монотерапией УДХК) на структурные компоненты СОЖ и тонкого кишечника, уменьшая воспалительную активность у всех больных, а у части изменяя пролиферативную активность клеток СОЖ. При этом в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки после проведенного лечения снижение

воспалительной активности обусловило улучшение структурной организации слизистой ДПК.

У 214 (67,5%) пациентов холелитиазом течение основного заболевания было отягощено сопутствующей патологией со стороны кишечника. При расспросе большинство больных (92,5%) отмечали периодически возникающие боли в правой или левой подвздошной области, а среди диспепсических расстройств доминировали метеоризм и нарушение стула. При объективном исследовании пациентов в 100% случаев выявлена та или иная степень болезненности при пальпации отделов толстой кишки. При копрологическом исследовании у 94,0% больных в кале выявлялось наличие жирных кислот, а у 70,0% - обнаруживались мыла и нейтральный жир.

После лечения комплексом УДХК + МВ «Увинская» у большинства больных исчез болевой синдром. К окончанию курсовой терапии полное исчезновение боли отмечали 89,4%, а значительное уменьшение – 10,6% обследованных. Лечебный комплекс оказался более эффективным при обстипационном синдроме ( $p < 0,05$ ). При этом в анализе кала обследованных уменьшалось количество жирных кислот и нейтрального жира. В 3 группе пациентов уменьшение и исчезновение боли наступало значительно позднее ( $p > 0,05$ ), а синдром кишечной диспепсии продолжал беспокоить 36,0% больных.

У больных до лечения прирост гликемии после нагрузки крахмалом и глюкозой, по сравнению с контрольной группой, был достоверно ниже ( $p < 0,001$ ), а после нагрузки с сахарозой имел тенденцию к снижению ( $p > 0,05$ ). После лечения в 1 группе больных показатели прироста гликемии увеличивались достоверно только на нагрузку с крахмалом ( $p < 0,001$ ), тогда как в 3 группе при проведении нагрузочных проб достоверной динамики не отмечалось.

На протяжении более чем трех десятилетий многие исследователи изучают влияние гастроинтестинальных гормонов и гормонов желез внутренней секреции на основные физиологические и патогенетические процессы системы пищеварения (Вахрушев Я.М., 1984; Аруин Л.И. с соавт., 1993; Уголев А.М., Радбиль О.С., 1995; Ильченко А.А., 2006). На сегодня научно обосновано, что холецистокинин и гастрин являются одними из ключевых гормонов, принимающих участие в регуляции функций пищеварительного тракта (Иванченкова Р.А., 2006;

Быстровская Е.В. с соавт., 2010; Маев И.В. с соавт., 2011; Селезнева Э.Я., Ильченко А.А., 2011). Тем не менее, изучение изменения динамики уровня ХЦК-ПЗ у больных предкаменной стадией ЖКБ в процессе лечения остается малоизученным направлением в гастроэнтерологии.

Проведенное исследование исходного уровня ХЦК-ПЗ у больных с предкаменной стадией ЖКБ показало его исходное снижение по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). В процессе курсового лечения комплексом УДХК + МВ «Увинская» уровень ХЦК достоверно увеличился с  $1,7 \pm 0,6$  до  $4,4 \pm 1,2$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Данный эффект сохранения его высокой концентрации в процессе курсового лечения мы связываем с непосредственным влиянием химического состава МВ на APUD-систему ЖКТ, важным следствием которого является достоверное улучшение сократительной способности желчного пузыря. Считаем необходимым отметить, что в 3 группе в процессе лечения наблюдалась лишь тенденция к увеличению гормона ( $p > 0,05$ ).

Данное обстоятельство свидетельствует, на наш взгляд, что именно наличие МВ в лечебном комплексе пациентов 1 группы вызывает значительное улучшение сократительной способности ЖП. При этом установлена прямая корреляционная зависимость между сократительной функцией желчного пузыря и уровнем ХЦК как до ( $r = + 0,46$ ,  $p < 0,05$ ), так и после ( $r = + 0,58$ ,  $p < 0,05$ ) проведенной курсовой терапии.

Содержание гастрина до лечения у пациентов было достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). В процессе курсового лечения наблюдалось недостоверное его увеличение во всех группах обследуемых ( $p > 0,05$ ). У больных желчнокаменной болезнью на предкаменной ее стадии имелась общая тенденция к понижению уровня циклических нуклеотидов в крови по сравнению со здоровыми ( $p > 0,05$ ). В процессе терапии у больных 1 группы установлено однонаправленное увеличение цАМФ (с  $6,5 \pm 0,8$  до  $8,9 \pm 0,9$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) и цГМФ (с  $0,65 \pm 0,05$  до  $0,69 \pm 0,07$  нг/мл,  $p > 0,05$ ), а во 2 и 3 группах достоверной динамики изменения уровня циклаз не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, у пациентов предкаменной стадией ЖКБ выявлены изменения в концентрации гормонов APUD-системы и циклаз. В процессе курсовой терапии УДХК + МВ «Увинская» происходило однонаправленное



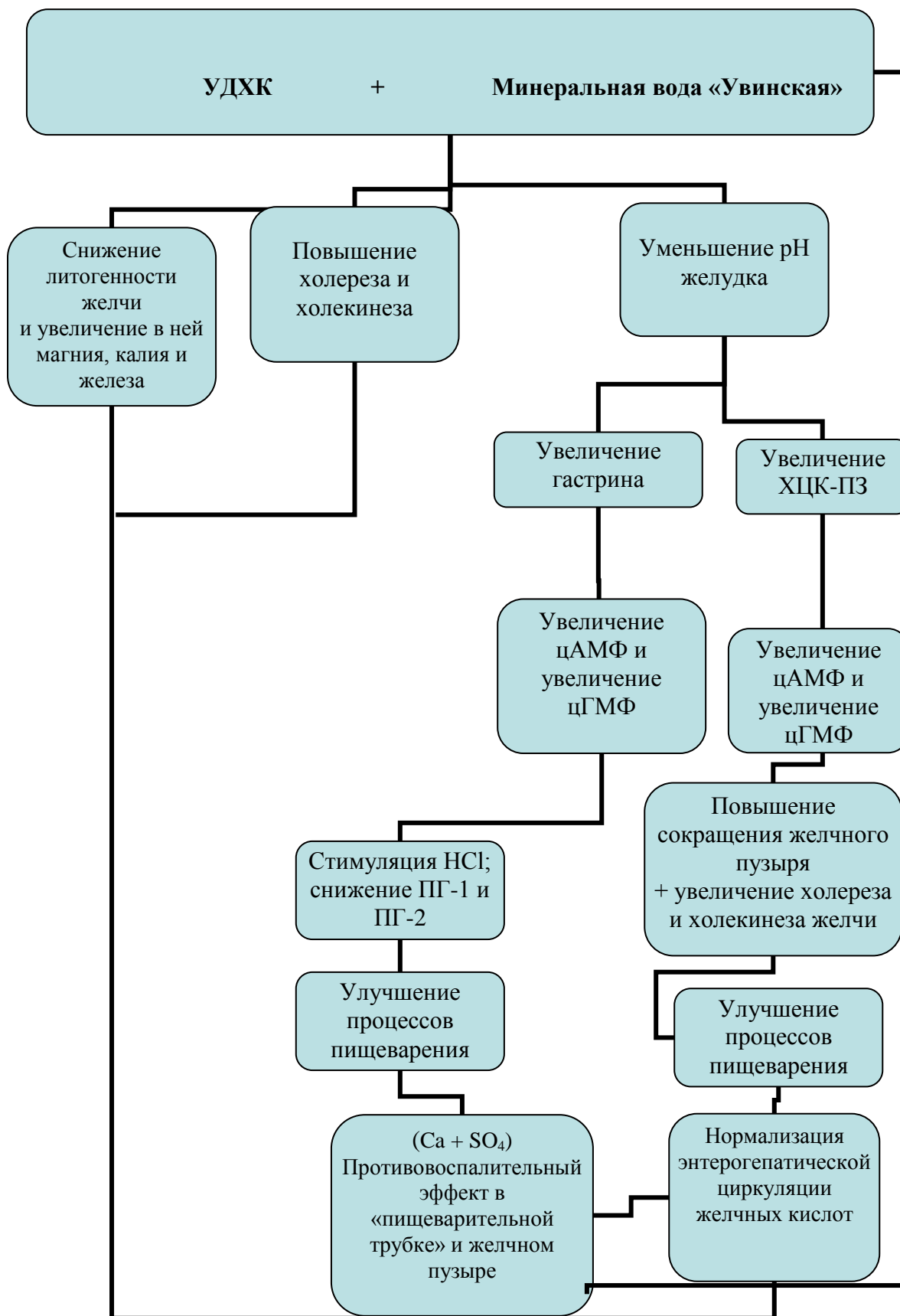
достоверное повышение ХЦК, тенденция к повышению гастрина и достоверное увеличение цАМФ, что, по нашему мнению, свидетельствует о положительном влиянии компонентов МВ через систему «гормоны-циклазы» на сократительную способность желчного пузыря и сфинктерного аппарата БДС. Анализ отдаленных результатов лечения позволил установить отсутствие у пациентов болевого и диспепсического синдромов, что подтверждалось данными объективного обследования. При этом у больных по результатам ультразвуковой эхотомографии в ЖП отсутствовали признаки билиарного «сладжа».

В целом, предложенный и апробированный метод лечения больных предкаменной стадией ЖКБ комплексом УДХК в сочетании с сульфатной натриево-кальциевой минеральной водой «Увинская» (Удмуртская Республика) оказывает благоприятное системное действие на пищеварительную систему пациентов. При этом не только снижаются литогенные свойства желчи, но и улучшается сократительная способность желчного пузыря, что подтверждается данными МФДЗ, ультразвукового исследования и гепатобилисцинтиграфией.

Очень важно подчеркнуть выявленные в процессе лечения положительные структурно-функциональные сдвиги со стороны слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, которые свидетельствуют о том, что курсовая терапия оказывает противовоспалительный эффект на слизистую оболочку, одновременно улучшая микроциркуляцию и в некоторой степени моторику желудка и кишечника. Эффект этот обусловлен, на наш взгляд, достаточным содержанием в минеральной воде ионизированного кальция. Как уже отмечалось выше, уменьшение или исчезновение болевого и диспепсического синдрома оказывает положительное влияние на психо-эмоциональный статус больных.

Клиническое значение наступивших изменений заключается не только в положительной динамике клинико-функциональных показателей, но и в эндокринной регуляции координированной деятельности желчного пузыря, поджелудочной железы, желудка и тонкой кишки (рис. 4).

Итоги проведенной работы позволили рекомендовать комплекс УДХК + минеральная вода «Увинская» для лечения больных предкаменной стадией ЖКБ. При курсовой терапии нами апробирован оптимальный медикаментозный и питьевой режим лечения, определены показания для их проведения.



**Рис. 4. Схема допустимого патогенетического механизма действия лечебного комплекса УДЖК + МВ «Увинская».**

## ВЫВОДЫ

1. Распространенность болезней ЖП и ЖВП в Удмуртской Республике составляет  $1788 \pm 10,6$  на 100 тыс. населения, что превышает федеративные показатели. Относительные темпы прироста заболеваемости за 15-летний период составили в среднем 6,7% в год. Уровень заболеваемости городского населения выше, по сравнению с проживающими в сельской местности. Использование в прогнозировании метода экспоненциального сглаживания позволяет в ближайшие 5 лет ожидать рост патологии ЖП и ЖВП в 1,2 раза.

2. Течение предкаменной стадии ЖКБ у 96,0% больных характеризуется болевым синдромом в области правого подреберья, а у 80,0% пациентов – с сочетанием болей в эпигастральной области. Синдром желудочно-кишечной диспепсии у 58,0% обследованных проявляется ощущением горечи во рту, у 46,0% - отрыжкой, у 39,0% - метеоризмом, у 28,7% - нарушением стула. Болезненность при пальпации в проекции желчного пузыря отмечается в 68,5% случаев, а в эпигастральной области – в 38,2%. У 91,3% больных выявлялись положительные «пузырные» симптомы.

3. В 100% случаев у обследованных диагностирован исходный гипокинез желчного пузыря. При этом в структуре дисфункций желчевыводящих путей у 54,5% преобладал изолированный его тип, гипокинез ЖП в сочетании с диссинергией сфинктерного аппарата отмечался у 34,8% больных, а гипокинез ЖП в сочетании с гипертонусом сфинктера Одди – у 10,7% пациентов.

4. При ультразвуковом исследовании желчного пузыря у 86,1% больных выявлялось наличие билиарного «сладжа», из них у 51,3% пациентов в желчи присутствовала взвесь гиперэхогенных частиц, у 32,2% - эхонеоднородная желчь с наличием сгустков, у 16,5% - замазкообразная желчь. У 13,9% больных «сладж» не выявлялся, хотя при биохимическом исследовании желчь была литогенной.

5. Уровень холестерина как в пузырной, так и в печеночной желчи у больных предкаменной стадией ЖКБ был выше по сравнению с контролем и пациентами с холецистолитиазом. Уровень желчных кислот в группе больных предкаменной и каменной стадией ЖКБ в обеих фракциях желчи был достоверно снижен. При этом у 67,0% больных предкаменной стадией ЖКБ в пузырной ( $p < 0,05$ ) и в печеночной ( $p > 0,05$ ) порциях желчи холатохолестериновый коэффициент был снижен. Уровень

билирубина в пузырной желчи у больных предкаменной стадией был достоверно ниже, а в группе больных с каменной стадией показатели билирубина достоверно превышали значения группы контроля. В печеночной фракции желчи уровень билирубина достоверно был повышен только в группе больных с каменной стадией ЖКБ.

6. У больных в желчи обнаружено 4 фракции желчных кислот – первичная (свободная) холевая, гликодезоксихолевая, гликохолевая, таурохолевая, а у лиц контрольной группы 2 фракции желчных кислот – гликохолевая, таурохолевая кислоты. У здоровых в желчи определялись 8 микроэлементов (калий, магний, натрий, кальций, железо, титан, барий, кремний), а у больных ранней стадией холелитиаза микроэлементный состав характеризовался дополнительным появлением в желчи 4 микроэлементов (алюминия, марганца, меди и молибдена). Эти сведения могут иметь существенное значение в понимании формирования литогенной желчи.

7. В процессе курсового лечения УДХК и минеральной водой «Увинская» удалось добиться исчезновения и уменьшения болевого синдрома у 83,9% больных. При этом полностью удалось снять боль у 56,8% больных, у 27,1% - наблюдалось ее уменьшение, а у 16,1% - боли сохранились. Из диспепсических жалоб в процессе лечения наиболее быстро устранялись тошнота и отрыжка. При пальпации живота боль в собственно эпигастральной области и области правого подреберья исчезла у 79,7% пациентов.

8. Курсовое лечение комплексом УДХК + МВ «Увинская» приводило к достоверному увеличению сократительной способности желчного пузыря и исчезновение билиарного «сладжа» у 81,4% пациентов. Динамика СФЖП также была достоверной при бальнеотерапии, а при медикаментозной монотерапии – несущественной. При этом во 2 группе билиарный «сладж» сохранялся у 34,0% больных, а в 3 группе – у 12,5%. Положительная динамика объемно-временных показателей МФДЗ выявлялась при всех видах моторно-тонических нарушений желчевыделительной системы, но наиболее выраженная – у пациентов с изолированным гипокинезом желчного пузыря.

9. В процессе курсового лечения комплексом УДХК + МВ «Увинская» уровень холестерина как в пузырной, так и в печеночной порциях желчи

достоверно снижался. Содержание ЖК в пузырной желчи имело тенденцию к увеличению, а в печеночной – к снижению. ХХК достоверно увеличивался в пузырной и в печеночной желчи. Возможно, что снижение литогенности желчи связано с увеличением концентрации магния, железа и калия в желчи в динамике. У больных 2 группы в процессе лечения (в пузырной желчи) отмечалась достоверная динамика снижения холестерина и желчных кислот, а в печеночной порции – повышения ЖК и ХХК. В 3 группе положительная достоверная динамика желчных кислот и ХХК отмечена в обеих порциях желчи, а холестерина только в порции С.

10. Важным следствием терапии больных ЖКБ явилась благоприятная динамика структурно-функционального состояния со стороны других органов пищеварения. В ходе лечения констатированы снижение уровня амилазы и  $\alpha$ 1-антитрипсина, повышение инсулина и С-пептида; положительные сдвиги в ультраструктурной организации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, интрагастральной рН-среде и секреции пепсиногена-1 и пепсиногена-2; улучшение полостного и пристеночного пищеварения в тонкой кишке.

11. Использование комплекса УДХК + МВ «Увинская» при ЖКБ приводит к нормализации системы «гормоны-циклазы», регулирующей функциональное состояние желчевыводящих путей. В динамике лечения больных установлено увеличение секреции ХЦК и гастрина, а также однонаправленное повышение уровней цАМФ и цГМФ.

12. По отдаленным результатам наблюдений у обследуемых 1 группы отмечается стойкая клиническая ремиссия заболевания, проявляющаяся отсутствием жалоб, положительной объективной симптоматикой и сохранением основных физиологических функций со стороны гепатобилиарной и пищеварительной системы в целом.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Клиническая картина больных предкаменной стадией ЖКБ характеризуется болевым и диспепсическим синдромами. При объективном исследовании у 91,3% больных выявляются положительные «пузырные» симптомы. При ультразвуковом исследовании в 100% случаев выявляется гипокинезия желчного пузыря с наличием билиарного «сладжа» или без него.

2. Больным предкаменной стадией ЖКБ необходимо проводить комплексное биохимическое исследование желчи, так как эхографическое исследование позволяет выявлять раннюю стадию в 86,1% случаев.

3. Лечебный комплекс УДХК + МВ «Увинская» назначается следующим образом (патент на изобретение № 2490017): УДХК больные принимают в дозе из расчета 10-15 мг/кг массы тела внутрь на ночь в течение 24 дней. Минеральная вода «Увинская» назначается для приема внутрь с учетом кислотопродуцирующей функции желудка по следующей методике: при пониженной кислотности за 30 мин до еды, а при нормальной и повышенной – за 1-1,5 часа до приема пищи, температурой 45° С. Начальная доза минеральной воды составляет 50 мл 3 раза в день в течение 2-3 дней (во избежание бальнеологической реакции), в последующем доза увеличивается до 200 мл 3 раза в день. Курс лечения составляет 24 дня. Урсодезоксихолевую кислоту пациенты продолжают принимать после окончания водолечения еще в течение 2-х месяцев.

4. Больным назначается повторное обследование через 6 месяцев. При возникновении у них жалоб со стороны пищеварительной системы и/или наличии при УЗИ билиарного «сладжа» рекомендуются повторные курсы комплексной терапии УДХК + МВ «Увинская».

## СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Вахрушев, Я. М. О факторах риска и распространенности желчнокаменной болезни в различные возрастные периоды / Я. М. Вахрушев, А. Ю. Горбунов, А. А. Лебедев // Актуальные вопросы билиарной патологии : школа для врачей заболевания желчного пузыря и желчных путей : материалы пленума науч. общества гастроэнтерологов России, 12-13 октября 2006 года, г. Ижевск. – Ижевск, 2006. – С.11-12.
2. К вопросу распространенности желчнокаменной болезни в различные возрастные периоды / Я. М. Вахрушев, А. Ю. Горбунов, Е. И. Попова [и др.] // Тезисы докладов VII съезда НОГР. – Москва, 2007. – С.213-214.
3. Горбунов, А. Ю. Некоторые аспекты восстановительного лечения больных хроническим гастритом культи желудка с сопутствующей гепатобилиарной патологией / А. Ю. Горбунов // Материалы Первого Всероссийского Съезда врачей восстановительной медицины РеаСпоМед 2007. – Москва, 2007. – С. 69-70.
4. Качественное и количественное изучение микроэлементов в желчных камнях / Я. М. Вахрушев, Д. С. Рыбин, А. Ю. Горбунов [и др.] // Материалы межрегиональной научной конференции, посвященной 70-летию кафедры патофизиологии Ижевской государственной медицинской академии. – Ижевск, 2007. – С. 15-16.
5. Хохлачева, Н. А. К вопросу о способствующих факторах желчного камнеобразования / Н. А. Хохлачева, Е. В. Сучкова, А. Ю. Горбунов // Труды Ижевской государственной медицинской академии : сб. науч. ст. – Ижевск, 2007. – Т. 45. – С. 85-86.
6. Горбунов, А. Ю. Оценка терапевтической эффективности минеральной воды «Увинская» при первой (физико-химической) стадии желчнокаменной болезни / А. Ю. Горбунов // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. –2007. – № 21. – С. 145-146.
7. Сучкова, Е. В. Изучение сопутствующей патологии у пациентов с жировым гепатозом / Е. В. Сучкова, А. Ю. Горбунов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. XVIII, № 1. – С. 56.
8. Сравнительное изучение содержания микроэлементов в желчи и желчных камнях при желчнокаменной болезни / Я. М. Вахрушев, Д. С. Рыбин, А. Ю. Горбунов [и др.] // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2008. – № 22. – С.23-24.
9. Эффективность применения минеральной воды «Увинская» при докаменной стадии желчнокаменной болезни / Я. М. Вахрушев, А. Ю. Горбунов, Е. В. Сучкова [и др.] // Современные аспекты восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии: Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 50-летию санаторию «Металлург» и 450-летию добровольного вхождения Удмуртской Республики в состав Российского государства – Ижевск, 2008. – С. 110-111.

10. Горбунов, А. Ю. Применение динамической гепатобилисцинтиграфии в оценке эффективности бальнеотерапии при желчнокаменной болезни / А. Ю. Горбунов, Н. А. Хохлачева, Е. Г. Кунакбаева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. XVIII, № 5. – С. 113.
11. Горбунов, А. Ю. Резекция желудка как фактор риска формирования желчнокаменной болезни / А. Ю. Горбунов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. XVIII, № 5. – С. 113.
12. Уровень липидов крови при желчнокаменной болезни / Н. А. Хохлачева, Е. В. Сучкова, А. Ю. Горбунов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. XVIII, № 5. – С. 126.
13. Вахрушев, Я. М. Микроэлементный состав желчи при докаменной стадии желчнокаменной болезни / Я. М. Вахрушев, Д. С. Рыбин, А. Ю. Горбунов // Тезисы докладов 12 Конгресса с Международным участием «Парентеральное и энтеральное питание». – Москва, 2008. – С.17.
14. Исследование микроэлементов в желчи и их динамика у больных желчнокаменной болезнью при бальнеотерапии минеральной водой «Увинская» / А. Ю. Горбунов [и др.] // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2008. – № 3-4. – С.65-66.
15. Вахрушев, Я. М. Структура микроэлементного состава желчи и желчных камней при холелитиазе / Я. М. Вахрушев, А. Ю. Горбунов, Н. А. Хохлачева // Материалы IX съезда НОГР. – Москва, 2009. – С. 150-151.
16. Хохлачева, Н. А. Изучение желчевыделительной функции печени при желчнокаменной болезни / Н. А. Хохлачева, Е. В. Сучкова, А. Ю. Горбунов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2009. – № 2-3. – М83-84.
- 17. Вахрушев, Я. М. Содержание микроэлементов в желчи и желчных камнях при холелитиазе / Я. М. Вахрушев, А. Ю. Горбунов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 3. – С. 64-68.**
18. Горбунов, А. Ю. Эффективность лечения минеральной водой «Увинская» при желчнокаменной болезни / А. Ю. Горбунов, Я. М. Вахрушев // Актуальные вопросы терапии и восстановительной медицины : материалы межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию проф. А. М. Корепанова. – Ижевск, 2009. – С. 17-20.
19. Вахрушев, Я. М. Желчное камнеобразование у пациентов жировым гепатозом с сопутствующим метаболическим синдромом / Я. М. Вахрушев, Е. В. Сучкова, А. Ю. Горбунов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. XIX, № 5. – С. 83.
20. Горбунов, А. Ю. Пепсинообразовательная функция желудка у больных желчнокаменной болезнью в процессе бальнеотерапии / А. Ю. Горбунов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2010. – № 2-3 : Материалы 12 Славяно-Балтийского форума «Санкт-Петербург – Гастро-2010». – С.78.



21. Применение урсосана в лечении пациентов жировым гепатозом / Е. В. Сучкова, Н. А. Хохлачева, Я. М. Вахрушев, А. Ю. Горбунов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. XX, № 5. – С. 91.
22. Горбунов, А. Ю. Опыт лечения больных желчнокаменной болезнью с сопутствующим гастритом сульфатной натриево-кальциевой минеральной водой / А. Ю. Горбунов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2010. – № 6. – С.21-23.
23. Медико-статистическая характеристика холелитиаза в Удмуртской Республике / Я. М. Вахрушев, Е. А. Кудрина, А. Ю. Горбунов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 4. – С. 7-10.
24. Изучение желчных кислот при желчнокаменной болезни / Я. М. Вахрушев, А. Ю. Горбунов, Д. Р. Шарафутдинова [и др.] // Тезисы докладов XI съезда НОГР. – Москва, 2011. – С. 89.
25. Факторы риска желчного камнеобразования при жировом гепатозе / Е. В. Сучкова, Н. А. Хохлачева, А. Ю. Горбунов [и др.] // Тезисы докладов XI съезда НОГР. – Москва, 2011. – С. 96.
26. Тронина, Д. В. Исследование инсулина и кортизола в динамике лечения больных желчнокаменной болезнью / Д. В. Тронина, А. Ю. Горбунов, Я. М. Вахрушев // Сборник материалов Шестого Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2011. – С. 224.
27. Горбунов, А. Ю. Оценка эффективности бальнеотерапии при желчнокаменной болезни / А. Ю. Горбунов, Я. М. Вахрушев // Терапевтический архив. – 2011. – № 1. – С. 25-28.
28. Горбунов, А. Ю. Холелитиаз: роль моторно-тонических нарушений и воспаления желчного пузыря в камнеобразовании / А. Ю. Горбунов // Практическая медицина. – 2011. – № 1 (48). – С. 50-53.
29. Использование школы здоровья в снижении риска желчного камнеобразования / Е. В. Сучкова, А. Ю. Горбунов, Д. В. Тронина [и др.] // Тезисы докладов XII съезда НОГР. – Москва, 2012. – С. 48.
30. Исследование системы «гормоны-циклазы» в динамике лечения больных желчнокаменной болезнью / Я. М. Вахрушев, А. Ю. Горбунов, Д. В. Тронина [и др.] // Тезисы докладов XII съезда НОГР. – Москва, 2012. – С. 55.
31. Горбунов, А. Ю. К вопросу о механизмах терапевтического действия минеральной воды «Увинская» при заболеваниях желчевыводящих путей / А. Ю. Горбунов, Д. В. Тронина // Тезисы докладов XII съезда НОГР. – Москва, 2012. – С. 55.
32. Сучкова, Е. В. Эффективность занятий в школе здоровья для пациентов с гепатобилиарной патологией / Е. В. Сучкова, А. Ю. Горбунов, Н. А. Хохлачева // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2012. – № 1. – С. 63-67.
33. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты и минеральной воды «Увинская» в лечении желчнокаменной болезни и сопутствующих нарушений

- желчного пузыря / А. Ю. Горбунов, Я. М. Вахрушев, Д. С. Рыбин [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 2. – С. 193-196.
34. Хохлачева, Н. А. Изучение распространенности желчнокаменной болезни на основе прогностических исследований гепатобилиарной системы / Н. А. Хохлачева, А. Ю. Горбунов, Я. М. Вахрушев // Терапевтический архив. – 2012. – № 2. – С. 45-49.
35. Сучкова, Е. В. К вопросу о способствующих факторах, механизмах развития и лечении жирового гепатоза / Е. В. Сучкова, А. Ю. Горбунов, Я. М. Вахрушев // Медицинский альманах. – 2012. – № 1(20). – С. 73-75.
36. Горбунов, А. Ю. Морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у больных холелитиазом в процессе консервативного лечения / А. Ю. Горбунов, Е. Л. Баженов, Д. В. Тронина // Морфологические ведомости. – 2012. – № 1. – С. 29-33.
37. Горбунов, А. Ю. Эпидемиологическая характеристика заболеваемости желчного пузыря и желчевыводящих путей в Удмуртской Республике / А. Ю. Горбунов, Е. А. Кудрина, О. Д. Михайлова // Медицинский альманах (Медиаль). – 2012. – № 1 (4). – С. 30-32.
38. Распространенность заболеваний гепатобилиарной системы в Удмуртской Республике / О. Д. Михайлова, Н. А. Хохлачева, Е. В. Сучкова, А. Ю. Горбунов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2012. – № 2 – 3. – М62.
39. Влияет ли холецистэктомия на литогенность желчи при желчнокаменной болезни / Н. А. Хохлачева, Я. М. Вахрушев, А. Ю. Горбунов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 4. – С.11-15.
40. Горбунов, А. Ю. Оптимизация консервативной терапии пациентов с предкаменной стадией желчнокаменной болезни / А. Ю. Горбунов // Современные аспекты медицинской реабилитации и курортологии : материалы общерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Ижевск, 2012. – С. 62-63.
41. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка у больных докаменной стадией желчнокаменной болезни / Д. В. Тронина, А. Ю. Горбунов, К. В. Храмова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. XXII, № 5. – С. 114.
42. Морфофункциональные изменения слизистой оболочки желудка в процессе комбинированного лечения докаменной стадии желчнокаменной болезни / Д. В. Тронина, А. Ю. Горбунов, Е. Л. Баженов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. XXII, № 5. – С. 114.
43. Распространенность заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы в Удмуртской Республике (УР) / О. Д. Михайлова, Н. А. Хохлачева, А. Ю. Горбунов [и др.] // Актуальные вопросы гастроэнтерологии в терапии и хирургии : сб. науч. тр. – Рязань ; Москва, 2012. – С. 11-15.

44. Оценка функционального состояния поджелудочной железы в динамике консервативного лечения больных холелитиазом / А. Ю. Горбунов, Д. В. Тронина, Н. А. Хохлачева [и др.] // Актуальные вопросы гастроэнтерологии в терапии и хирургии : сб. науч. тр. – Рязань ; Москва, 2012. – С. 33-37.
45. Исследование содержания липидов в крови желчнокаменной болезни (ЖКБ) / Е. В. Сучкова, Н. А. Хохлачева, Я. М. Вахрушев, А. Ю. Горбунов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – № 1. – М28.
46. Анализ факторов риска, способствующих развитию желчнокаменной болезни / Н. А. Хохлачева, Е. В. Сучкова, А. Ю. Горбунов [и др.] // Материалы 18 Российского Конгресса «Гепатология сегодня». – Москва, 2013. – С. 94.
- 47. Горбунов, А. Ю. Оптимизация лечения больных холелитиазом с сопутствующей патологией желудка / А. Ю. Горбунов, Е. Л. Баженов, Я. И. Григус // Практическая медицина. – 2013. – № 5 (74). – С. 130-134.**
- 48. Вахрушев, Я. М. Сравнительная оценка различных способов консервативной терапии больных ранней стадией желчнокаменной болезни / Я. М. Вахрушев, А. Ю. Горбунов // «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология». – 2013. – № 6. – С. 7-10.**
- 49. Способ консервативного лечения предкаменной стадии желчнокаменной болезни : пат. 2490017 Российская Федерация МПК51 А61К 31/575, А61К 33/10, А61Р 1/16 / А.Ю. Горбунов ; заявитель и патентообладатель: ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ. – № 2012131593/15 ; заявл. 23.07.12 ; опубл. 20.08.2013, Бюл. № 23. – 4 с.**
50. Вахрушев, Я. М. Заболеваемость холелитиазом в Удмуртской Республике: монография / Я. М. Вахрушев, А. Ю. Горбунов – Ижевск, 2013. – 132 с.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЭС-ИСП – атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой;  
БДС – большой дуоденальный сосочек;  
БС – билиарный сладж;  
ДГБСГ – динамическая гепатобилисцинтиграфия;  
ДО – длительность периода опорожнения желчного пузыря до достижения минимального объема;  
ЖВП – желчевыводящие пути;  
ЖК – желчные кислоты;  
ЖКБ – желчнокаменная болезнь;  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;  
ЖП – желчный пузырь;  
ИМТ – индекс массы тела;  
КА – коэффициент атерогенности;  
КО – коэффициент опорожнения желчного пузыря;  
ЛВЖЗ – латентное время желчегонного завтрака;  
«Лейкоциты» - лейкоциты (эпителиальные клетки тонкого кишечника, обнаруживаемые в желчи);  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности;  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;  
МВ – минеральная вода;  
МФДЗ – многофракционное дуоденальное зондирование;  
ПГ-1 – пепсиноген-1;  
ПГ-2 – пепсиноген-2;  
РФП – радиофармпрепарат;  
СО ДПК – слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки;  
СОЖ – слизистая оболочка желудка;  
СО (мл/мин) – объемная скорость опорожнения желчного пузыря;  
СО (%/мин) – относительная скорость опорожнения желчного пузыря;  
СФЖП – сократительная функция желчного пузыря;  
Т<sub>max</sub> печени – время в минутах достижения максимума накопления радиофармпрепарата в печени;  
Т 1/2 – снижение уровня кривой сцинтиграммы на 50 % относительно максимума;  
УДХК – урсодезоксихолевая кислота;  
ХС – холестерин;  
ХЦК-ПЗ – холецистокинин-панкреозимин;  
цАМФ – аденозин 3' 5' (циклический) – монофосфат;  
цГМФ – гуанозин 3' 5' (циклический) – монофосфат;  
t ЖП – время сокращения желчного пузыря;  
V ЖП – объем желчного пузыря.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

<http://www.gastroscan.ru/literature/>