

Оценка клинико-инструментальных критериев эффективности коррекции холецистолитиаза у пациентов с хроническим описторхозом

Коркин А.Л.

Clinical and instruments criterias of the correction effectiveness in patients with chronic opisthorchosis of cholelithiasis

Korkin A.L.

Ханты-Мансийский государственный медицинский институт, г. Ханты-Мансийск

© Коркин А.Л.

Изучено влияние терапии бильтрицидом и урсосаном на течение холецистолитиаза при описторхозе.

Обследовано 87 пациентов с холелитиазом и описторхозом. Проведен анализ клинических, лабораторных и инструментальных критериев билиарной и желудочно-кишечной дисфункции в исследуемых группах.

У пациентов с холецистолитиазом в сочетании с описторхозом выявлен низкий эффект от проведения литолитической терапии, составляющий не более 20%. Проведение литолитической терапии после предварительной антигельминтной терапии бильтрицидом позволяет достигнуть значимого литолитического эффекта, в большей степени на ранних стадиях холецистолитиаза, составляющего 72,3 и 53,8% во 2-ю и 3-ю стадии холецистолитиаза соответственно.

Ключевые слова: холелитиаз, описторхоз, бильтрицид, урсосан.

To study influence of therapy Biltritsid and Ursosan on existence of cholelithiasis at opisthorchosis.

Are inspected 87 patients with the cholelithiasis and chronic opisthorchosis. There were carried out in the investigating groups the analysis of the clinical, laboratory and instrument criterias of biliar and gastrointestinal disfunction.

In patients with the cholelithiasis, in combination with opisthorchosis is revealed the low effect from conducting of litolithic therapy, which comprises not more than 20%. Conducting litolithic therapy after the preliminary antihelminthic therapy by Biltritsid makes it possible to achieve the significant litolithic effect, to the larger degree at the early stages of cholelithiasis, that composes 72,3% and 53,8% into 2 and 3 stages of cholelithiasis.

Key words: cholelithiasis, opisthorchosis, Biltritsid, Ursosan.

УДК 616.995.122.21-002.2-06:616.366-003.7-036.8-07-08

Введение

В настоящее время лечение желчнокаменной болезни (ЖКБ) остается в основном хирургической проблемой [6, 16]. При неосложненных формах ЖКБ в развитых странах мира в 90% случаев проводятся лапароскопические операции [11]. Однако высокая частота бессимптомного течения ЖКБ, особенно на ранних стадиях заболевания [11], нередкая регрессия литогенеза после прекращения действия триггерных факторов [7], наличие противопоказаний к операциям при декомпенсации сердечно-сосудистой, эндокринной системы определяют акту-

альность медикаментозных способов решения проблемы ЖКБ.

Среди способов медикаментозной коррекции ЖКБ наиболее известен метод пероральной литолитической терапии с использованием препаратов хенодезоксихолевой и урсодезоксихолевой кислот [9]. К недостаткам метода относится ограничение группы пациентов, которым показана данная терапия, и отсутствие 100%-го положительного результата даже при длительном (более 1 года) лечении [6, 15].

В настоящее время ведется интенсивный поиск новых схем литолитической терапии с

целью расширения показаний для нее и увеличения эффективности литолиза [1, 2, 5].

Учитывая полиэтиологичность ЖКБ, воздействие на несколько звеньев патогенеза заболевания считается перспективным и значимым направлением поиска эффективных схем.

Описторхоз является хроническим заболеванием, приводящим не только к патоморфологическим и функциональным изменениям гепатобилиарной системы [3, 4], но и физико-химических свойств желчи [12], что, по мнению ряда авторов, играет значимую роль в развитии холецистолитиаза [14].

Цель настоящего исследования – изучение влияния терапии бильтрицидом и урсосаном на течение холецистолитиаза и оценка эффективности литолитической терапии у пациентов с желчнокаменной болезнью в сочетании с хроническим описторхозом.

Материал и методы

Обследовано 87 пациентов (38,7% мужчин и 61,3% женщин) в возрасте от 35 до 55 лет со 2-й и 3-й стадиями ЖКБ в сочетании с описторхозом.

Группу сравнения составили 87 пациентов с ЖКБ и хроническим описторхозом до проведения терапии бильтрицидом и урсосаном. В 1-ю группу вошли 26 пациентов с ЖКБ и описторхозом, которым была назначена стандартная литолитическая терапия урсосаном в течение 2 мес. Во 2-ю группу – 30 пациентов с ЖКБ и описторхозом после антигельминтной терапии бильтрицидом. В 3-ю группу вошел 31 пациент с ЖКБ и описторхозом, который получал терапию урсосаном в течение 2 мес после предварительной антигельминтной терапии бильтрицидом. В зависимости от стадии ЖКБ (2-я и 3-я

стадии) все группы были разделены на две подгруппы. Подгруппы А составили пациенты со 2-й стадией ЖКБ, подгруппы Б составили пациенты с 3-й стадией ЖКБ (таблица).

В группе сравнения и 1–3-й группах проведена оценка клинических симптомов, лабораторных маркеров холестаза (щелочная фосфатаза, прямой билирубин, холестерин) и гепатолитолиза (активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), данных ультразвукового исследования (УЗИ) (таблица).

Оценка эффективности литолитической терапии проводилась по результатам УЗИ желчного пузыря до и после проведенной терапии в 1–3-й группах. Терапия расценивалась как эффективная при исчезновении микролитов для А-подгрупп и уменьшении размеров макролитов на 1–2 мм для Б-подгрупп.

Антигельминтная терапия бильтрицидом проводилась после предварительной 2-недельной подготовки, включавшей назначение одестона (мебеверина), кларитина (при наличии эозинофилии), карсила и диеты № 5. Антигельминтик бильтрицид назначался из расчета 60 мг/кг массы тела в вечерне-ночное время в три приема [13].

Литолитическая терапия урсосаном проводилась в 1-й и 3-й группах в течение 2 мес из расчета дозы препарата 10 мг/кг массы тела в сутки [15].

У всех пациентов выполнено биохимическое исследование крови, УЗИ гепатобилиарной системы, копроовоскопия, проведен анализ клинических жалоб до лечения и через 2 мес после антигельминтной терапии бильтрицидом или сразу после завершения курса 2-месячной литолитической терапии урсосаном.

Частота клинических и лабораторных синдромов, УЗИ-критериев гепатобилиарной дисфункции у пациентов с ЖКБ и описторхозом, % (абс.)

Критерий	Группа сравнения		1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	А (41 чел.-век)	Б (46 чел.-век)	А (6 чел.-век)	Б (20 чел.-век)	А (17 чел.-век)	Б (13 чел.-век)	А (18 чел.-век)	Б (13 чел.-век)
Конкременты «+»	100	100	83,3 (5)	80 (16)	70,6 (12)	84,6 (11)	27,7 (5)	46,2 (6)
Литолиз	—	—	16,7	20	29,4	15,4	72,3 ^{х, з}	53,8 ^{х, з}
Холангиоэктазы	82,9 (34)	75,8 (34)	66,7 (4)	75 (15)	82,4 (14)	76,9 (10)	83,3 (15)	76,9 (10)
Увеличение желчного пу-	29,3 (12)	30,3 (14)	33,3 (2)	15,0 (3)	17,6 (3)	15,3 (2)	11,1 (2)	15,4 (2)

зыря								
Расширение желчных протоков	14,6 (6)	19,6 (9)	—	5,0 (1)	5,9 (1)	7,7 (1)	—	—
Билиарная диспепсия	48,8 (20)	45,7 (21)	16,7 (1)	30,0 (6)	17,6 (3)	23,1 (3)	11,1 (2)*	7,7 (1)*
Желчные колики	7,3 (3)	15,2 (7)	—	—	—	7,7 (1)	—	—
Боли билиарного типа	80,5 (33)	76,1 (35)	16,7 (1)*	35,0 (7)*	17,6 (3)*	30,8 (4)*	—	7,7 (1)*
Панкреатические боли	9,8 (4)	8,6 (4)	—	5,0 (1)	—	—	—	—
Желудочная диспепсия	34,1 (14)	23,9 (11)	16,7 (1)	15,0 (3)	—	—	—	—
Кишечная диспепсия	19,5 (8)	13,0 (6)	33,3 (2)	20,0 (4)	5,9 (1)	7,7 (1)	11,1 (2)	23,1 (3)
Холестаз	29,3 (12)	23,9 (11)	—	—	—	—	—	—
Гепатоцитоз	22,0 (9)	37,0 (17)	—	—	—	—	—	—
Эозинофилия	43,9 (18)	54,3 (25)	33,3 (2)	25,0 (5)	—	—	—	—

* Достоверность отличий в частоте выявления критерия в группе сравнения и 1, 2, 3-й группах.

× Достоверность отличий в частоте выявления критерия в 1 и 2, 3-й группах.

² Достоверность отличий в частоте выявления критерия во 2-й и 3-й группах (χ^2 наблюдаемое больше χ^2 критического при $p < 0,05$).

Диагноз описторхоза верифицирован по результатам дуоденального зондирования, копроовоскопии и исследования сыворотки крови на описторхоз методом иммуноферментного анализа.

Диагноз ЖКБ верифицирован по результатам УЗИ желчного пузыря. При выявлении микролитов в желчном пузыре верифицирована 2-я стадия ЖКБ, макролитов — 3-я стадия ЖКБ [10].

Синдром холестаза определяли по уровню щелочной фосфатазы, холестерина и прямого билирубина в сыворотке крови унифицированным методом «по конечной точке» и оптимизированным кинетическим методом с использованием 2-амино-2-метил-1-пропанолевого буфера на автоматическом анализаторе Synchron CX 5 Delta (Beckman Coulter, США). Синдром гепатоцитоза определяли по активности в сыворотке крови АЛТ и АСТ модифицированным, оптимизированным методом по рекомендации Международной организации клинической химии (IFCC) без активации пиридоксальфосфатом на автоматическом анализаторе Synchron CX 5 Delta.

По результатам УЗИ, выполненном на аппарате Acuson Sequoia 512 (США), оценивали наличие микролитов, макролитов в желчном пузыре, холангиоэктазов, расширение внутривенных, внепеченочных желчных протоков, увеличение размеров желчного пузыря.

При проведении статистической обработки материала использована программа Microsoft Excel (1997).

Результаты и обсуждение

Изучение частоты встречаемости основных клинических синдромов при ЖКБ в сочетании с описторхозом свидетельствует о преобладании у пациентов группы сравнения синдрома билиарной дисфункции, проявляющегося преимущественно болями билиарного типа и билиарной диспепсией (см. таблицу).

Приступы желчных колик в группе сравнения по данным анамнеза составили 7,3% у пациентов со 2-й стадией ЖКБ (А-подгруппа) и 15,2% — у пациентов с 3-й стадией ЖКБ (Б-подгруппа). Отсутствие приступов желчных колик в течение проводимого обследования и лечения, признаков активного воспаления по результатам лабораторных исследований и УЗИ желчного пузыря позволило включить данных пациентов (10 человек) в группы для медикаментозной терапии ЖКБ в соответствии с критериями программы Euricterus [9].

Клинические проявления желудочной и кишечной дисфункции по частоте встречаемости не превышают 35% в А- и Б-подгруппах группы сравнения (см. таблицу).

Результаты анализа лабораторных показателей (синдромы холестаза и гепатоцитоза), УЗИ гепатобилиарной системы (расширение протоков и увеличение желчного пузыря) свидетельствуют о том, что у одной трети пациентов клинические синдромы сопровождаются морфологическими и воспалительными изменениями гепатобилиарной системы (см. таблицу).

Скорее всего это связано с влиянием хронической описторхозной инвазии.

У пациентов 1-й группы отмечается достаточно низкая эффективность от проведения стандартной литолитической терапии (см. таблицу) по сравнению со стандартными нормативами — 50—60% [8, 15]. Существующие литературные данные об активации преимущественно пигментного, а не холестерина литогенеза в условиях хронических воспалительных изменений желчевыводящих путей [17] позволяют связывать относительно низкую эффективность от проводимой терапии с особенностями механизмов формирования состава макролитов у пациентов 1-й группы, и в частности с активацией пигментного литогенеза.

При анализе клинических синдромов у пациентов 1-й группы отмечается статистически значимое снижение частоты болей билиарного и панкреатического типа при сопоставлении с группой сравнения ($p < 0,05$; см. таблицу). При этом у пациентов 1-й группы отмечается значительное улучшение функционирования билиарной протоковой системы и желчного пузыря по результатам УЗИ в виде снижения частоты расширения билиарных протоков и биохимического исследования крови — нормализация маркеров холестаза и гепатоцитолита (см. таблицу).

Некоторое увеличение частоты проявлений кишечной диспепсии, возможно, связано с особенностями действия урсосана, способствующего возникновению диарейного синдрома и метеоризма в 5—10% случаев [8].

У 5 пациентов 2-й группы через 2 мес после терапии бильтрицидом выявлено исчезновение микролитов и у 2 пациентов уменьшение размеров макролитов (см. таблицу), что можно расценить как результат разрешения холестаза и улучшения эвакуаторной функции желчного пузыря и билиарных протоков после проведенной терапии. Об этом свидетельствуют восстановление лабораторных маркеров холестаза и гепатоцитолита по результатам исследования сыворотки крови и 2—3-кратное уменьшение частоты расширения желчных протоков и восстановле-

ние нормальных размеров желчного пузыря по результатам УЗИ (см. таблицу).

У пациентов 3-й группы выявлен значимый эффект от проведения литолитической терапии урсосаном, составивший более 70 и 53% для подгрупп А и Б соответственно (см. таблицу). Для пациентов этой группы характерны клинико-инструментальные критерии наиболее значимого улучшения функции билиарной протоковой системы и желчного пузыря, заключающиеся в регрессии клинических проявлений синдрома билиарной дисфункции, желудочной диспепсии и болей панкреатического типа, восстановление размеров желчного пузыря, купирование билиарной гипертензии по результатам УЗИ (см. таблицу).

Заключение

При ЖКБ в сочетании с описторхозом отмечается низкий эффект от проведения литолитической терапии (менее 20%). Проведение предварительной антигельминтной терапии бильтрицидом позволяет значительно улучшить эвакуаторную и дренажную функцию желчного пузыря и билиарных протоков. Проведение литолитической терапии после предварительного назначения бильтрицида позволяет достигнуть значимого литолитического эффекта, в большей степени на ранних стадиях ЖКБ (72,3%).

Литература

1. Авезов С.А., Мансурова Ф.Х. Эффективность комбинированного применения урсодезоксихолевой кислоты и гептрала в лечении первичного билиарного цирроза // Клинич. медицина. 2004. № 2. С. 46—49.
- 2.

3. *Баларёв А.С.* Пищевые и лекарственные методы холереза и холекинеза в комплексном лечении желчнокаменной болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 27 с.
4. *Бражникова Н.А., Цхай В.Ф.* Клиника, диагностика и лечение осложнений описторхоза // *Анналы хирургической гепатологии.* 2004. Т. 2, № 9. С. 40–44.
5. *Бычков В.Г.* Описторхоз и рак печени у населения гиперэндемического очага. Новосибирск: ВО «Наука», 1992. 175 с.
6. *Бухов Р.В.* Стимуляция холереза и холекинеза как компонент лечения желчнокаменной болезни: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 255 с.
7. *Ветшев П.С.* Желчнокаменная болезнь и холецистит // *Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2005. № 1. С. 16–23.
8. *Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулутко А.М., Прудков М.И.* Желчнокаменная болезнь. М.: Видар-М, 2000. 139 с.
9. *Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л.* Схемы лечения. *Гастроэнтерология.* М.: Литтерра, 2006. 160 с.
10. *Клинические рекомендации.* Стандарты ведения больных. Вып. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 400 с.
11. *Мараховский Ю.Х.* Профилактика и ранняя диагностика желчнокаменной болезни // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1997. № 1. С. 62–72.
12. *Мараховский Ю.Х.* Профилактика и ранняя диагностика желчнокаменной болезни // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2003. № 13. С. 81–92.
13. *Моисеенко Е.Е.* Влияние паразитарных инвазий на литогенность желчи // *Сиб. журн. гастроэнтерологии и гепатологии.* 1999. № 9. С. 124.
14. *Николаева Н., Николаева Л., Гигилева Н.* Описторхоз (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение) // *Врач.* 2005. № 1. С. 17–21.
15. *Пальцев А.И., Волошина Н.Б., Ерёмкина А.А.* Хронический описторхоз как системная патология человека. Вопросы диагностики, патоморфоза, лечения // *Гепатология.* 2003. № 6. С. 4–10.
16. *Полунина Т.Е.* Желчнокаменная болезнь // *Лечащий врач.* 2005. № 2. С. 34–38.
17. *Шаповальянц С.Г., Мыльников А.Г., Паньков А.Г.* Диагностика холедохолитиаза и папиллостеноза у больных острым калькулезным холециститом // *Анналы хирургической гепатологии.* 2004. Т. 2, № 9. С. 33–39.
18. *Stewart L., Oesterle A.L., Erdan I. et al.* Pathogenesis of pigment gallstones in Western societies: the central role of bacteria // *J. Gastrointest. Surg.* 2002. V. 6 (6). P. 891–903.

Поступила в редакцию 17.05.2009 г.

Утверждена к печати 17.06.2009 г.

Сведения об авторах

А.Л. Коркин — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии Ханты-Мансийского государственного медицинского института (г. Ханты-Мансийск).

Для корреспонденции

Коркин Андрей Леонидович, тел. 8 (3467) 35-61-67, 8-902-819-7591, факс: 8 (3467) 32-49-58, e-mail: korkinal2009@mail.ru