

УДК 616.995.122:616.366-003.7

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БИЛИАРНОГО ЛИТОГЕНЕЗА  
У ПАЦИЕНТОВ С ОПИСТОРХОЗОМ И ХОЛЕЛИТИАЗОМ  
В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ  
БИЛЬТРИЦИДОМ И УРСОСАНОМ

Коркин А.Л., Хрячков В.В.

*Ханты-Мансийский государственный медицинский институт,  
Ханты-Мансийск*

Подробная информация об авторах размещена на сайте  
«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

**Обследовано 33 пациента с описторхозом и холелитиазом. Проведена сравнительная оценка некоторых показателей холестеринового, пигментного, белкового обмена в пузырной и печеночной порции желчи у обследованных пациентов до и после терапии бильтрицидом и урсосаном. Выявлено, что у пациентов с описторхозом и холелитиазом в ранние сроки после монотерапии бильтрицидом отмечается увеличение нуклеирующих факторов и литогенных свойств желчи, обусловленных усилением холестаза и гиперпротеинбилией. Назначение урсосана позволяет избежать активации литогенеза и увеличения литогенных свойств желчи в ранние сроки после терапии бильтрицидом.**

Холелитиаз рассматривается на современном этапе как группа заболеваний, характеризующихся нарушением коллоидной дисперсности частиц желчи с агрегацией и формированием желчных конкрементов в желчевыделительной системе [3, 8].

На ранних этапах литогенеза основными компонентами взвеси микролитов являются кристаллы холестерина, белки (в том числе муцин), соединения кальция, гранулы пигментов, содержащих билирубин [3, 14].

В процессе билиарного литогенеза существенную роль играет нарушение дренажной функции желчного пузыря и желчных протоков, приводящее к «переходу» холестерина из мицеллярных соединений в везикулярные (менее стойкие). Это способствует быстрому формированию кристаллов холестерина и выпадению агрегатов холестерина в осадок [10, 12].

Процесс образования агрегатов холестерина и последующего их роста ускоряется рядом нуклеирующих факторов. К этим факторам относят альбумины [3, 13], кальций, билирубин [2, 5]. Ситуация усугубляется тем, что кристаллы холестерина и агрегаты сами способны стиму-

лировать образование нуклеирующих факторов [2, 15].

При исследовании биохимического состава желчи на фоне описторхоза отмечено снижение желчных кислот и фосфолипидов желчи [1]. Данные об уровне холестерина и билирубина довольно противоречивы. Ряд авторов отмечает увеличение уровня холестерина и общего билирубина в печеночной и пузырной порции желчи [6, 9]. Некоторые авторы отмечают снижение уровня холестерина и желчных кислот в желчи [1, 7], сопровождающееся повышением уровня общего билирубина в желчи [9]. После химиотерапии бильтрицидом в резидуальную фазу описторхоза ряд авторов отмечает снижение уровня холестерина и общего билирубина в желчи [4]. Однако комплексной оценки влияния химиотерапии бильтрицидом на течение литогенеза в научной литературе отсутствует.

Целью настоящей работы явилось исследование уровня показателей билиарного литогенеза у пациентов с описторхозом и холелитиазом в ранние сроки после химиотерапии бильтрицидом и урсосаном.

Обследовано 33 пациента. Первую группу оставили 20 пациентов с описторхозом и 2 стадией холелитиаза. В этой группе

исследование биохимического состава желчи проведено до монотерапии бильтрицидом и через 1-3 дня после терапии данным препаратом. Вторую группу (13 пациентов) составили пациенты с описторхозом и 2 стадией холелитиаза до терапии бильтрицидом и урсосаном и через 1-3 дня после терапии данными препаратами.

Во 1 и 2 группе до терапии бильтрицидом и урсосаном описторхозная инвазия была верифицирована по результатам копрологических исследований и дуоденального зондирования. Вторая стадия холелитиаза (стадия образования микролитов) верифицирована в этих группах по результатам УЗИ желчного пузыря.

Бильтрицид назначался пациентам 1 и 2 групп из расчета 60 мг на 1 кг веса больного в вечерне-ночное время в 3 приема в течение суток. Урсосан назначался пациентам 2 группы за 2 недели до проведения терапии бильтрицидом из расчета 10 мг на 1 кг веса пациента в сутки в 2 точных приема: утром и вечером.

Определение уровня холестерина, билирубина, общего белка, альбуминов проводилось унифицированным методом «по конечной точке» на автоматическом анализаторе Synhron CX 5 Delta фирмы Bectman Culter. Определение фракций белков проводилось методом электрофореза на агарозном геле на электрофоретической системе Densitometer System Appraise фирмы Bectman Culter. Определение активности щелочной фосфатазы проводилось оптимизированным кинетическим методом с использованием 2-амино-2 метил-1-пропанолового буфера на автоматическом анализаторе Synhron CX 5 Delta фирмы Bectman Culter.

Числовые данные, полученные в процессе исследования подвержены статистической обработке с помощью программы Microsoft Excel [1997] и Stat-Soft [1999]. Определяли  $M$  – среднее арифметическое значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Достоверность отличий показателей в исследуемых группах определяли непараметрическими методами с помощью тестов Mann-Whitney U test и Wilcoxon matched pairs test.

При исследовании печеночной порции желчи у пациентов 1 группы в ранние сроки терапии бильтрицидом отмечается статистически значимое увеличение уровня

общего билирубина, щелочной фосфатазы и холестерина по сравнению с исходным уровнем показателей ( $p < 0,05$ ; см. таблица 1).

Гиперпротеинемия в печеночной порции желчи в 1 группе в ранние сроки после терапии бильтрицидом обусловлена возрастанием преимущественно альбуминов и  $\alpha_2$ -глобулинов (см. таблица 1).

Увеличение уровня холестерина, холестерин-фосфолипидного соотношения, общего белка и альбуминов, непрямого билирубина в печеночной порции желчи в 1 группе в ранние сроки терапии бильтрицидом по сравнению с исходными значениями показателей свидетельствует об активации механизмов холестеринового и пигментного литогенеза.

При исследовании пузырной порции желчи в 1 группе в ранние сроки терапии бильтрицидом сохраняются закономерности, характерные для печеночной порции желчи в виде статистически значимого увеличения холестерина, щелочной фосфатазы, общего белка, альбуминов и  $\alpha_2$ -глобулинов при сопоставлении с исходным уровнем показателей ( $p < 0,05$ ; см. таблица 1).

При оценке биохимического состава желчи во 2 группе в ранние сроки комбинированной терапии бильтрицидом и урсосаном отмечаются значительно меньшие значения холестерина, общего билирубина и щелочной фосфатазы в печеночной и пузырной порции желчи по сравнению с 1 группой, статистически значимо отличающиеся от исходного уровня ( $p < 0,05$ ; см. таблица 1).

У пациентов 2 группы выявлена закономерность, проявляющаяся в большем, по сравнению с пациентами 1 группы, снижении холестерин-фосфолипидного соотношения в пузырной и печеночной порции желчи по сравнению с исходными значениями показателя в исследуемых группах. Эта закономерность свидетельствует о более значительном снижении литогенности желчи у пациентов 2 группы по сравнению с пациентами 1 группы (см. таблица 1).

Мы связываем это с улучшением печеночно-пузырного транспорта желчи при комбинированной терапии бильтрицидом и урсосаном. Известно, что в условиях внутрипротокового холестаза в большей степени нарушается фосфолипидный транспорт из билиарных протоков в желчный пузырь [11].

**Таблица 1.** Показатели холестерина (мкмоль/л), холестерин-фосфолипидного соотношения, билирубина, щелочной фосфатазы (мкмоль/л), общего белка и белковых фракций (г/л) в желчи у пациентов с описторхозом и холелитиазом после терапии бильтрицидом и урсосаном (M+σ)

Показатели	1 группа до терапии бильтрицидом	1 группа после терапии бильтрицидом	2 группа до терапии бильтрицидом и урсосаном	2 группа после терапии бильтрицидом и урсосаном
<b>Порция В</b>				
Холестерин	1,86+0,19	2,36+0,19	1,87+0,19	1,45+0,21
Хс/фосфо-липидное соотношение	3,04+0,91	2,98+0,76	2,29+0,12	1,39+0,09
Общий билирубин	270,1+33,2	339,3+33,6	279,0+64,6	261,7+31,6
Непрямой билирубин	64,79+23,05	81,65+17,64	64,61+22,20	52,63+14,16
Щелочная фосфатаза	427,5+55,1	518,0+37,5	437,9+64,9	293,5+47,5
Общий белок	9,06+0,83	11,22+1,07	8,81+0,82	7,59+0,85
Альбумин	1,18+0,11	1,59+0,17	1,18+0,10	0,93+0,12
α1-глобулин	0,63+0,07	0,80+0,09	0,62+0,06	0,55+0,08
α2-глобулин	0,99+0,09	1,31+0,13	0,95+0,07	0,76+0,11
β- глобулины	2,67+0,21	3,37+0,28	2,59+0,21	2,24+0,25
γ- глобулины	3,61+0,34	4,26+0,39	3,46+0,21	3,02+0,23
<b>Порция С</b>				
Холестерин	1,21+0,10	1,58+0,12	1,13+0,10	1,14+0,09
Хс/фосфо-липидное соотношение	2,65+0,17	2,99+0,12	2,07+0,05	1,90+0,06
Общий билирубин	170,6+7,2	231,3+7,3	178,4+14,7	120,7+16,3
Непрямой билирубин	46,72+5,22	59,77+5,73	49,32+8,19	43,64+6,28
Щелочная фосфатаза	378,3+18,2	482,1+16,8	388,4+21,4	216,9+21,9
Общий белок	8,58+0,93	10,80+0,85	9,46+0,76	8,31+0,80
Альбумин	0,87+0,11	1,21+0,14	1,03+0,18	0,91+0,16
α1-глобулин	0,37+0,14	0,46+0,16	0,60+0,04	0,53+0,04
α2-глобулин	0,61+0,18	1,33+0,23	0,92+0,21	1,13+0,16
β- глобулины	2,28+0,42	2,89+0,47	2,56+0,11	2,28+0,12
γ- глобулины	4,32+0,25	4,73+0,24	4,29+0,36	3,39+0,37

При оценке уровня непрямого билирубина у пациентов 2 группы отмечается тенденция в виде снижения концентрационных значений показателя в пузырной и печеночной желчи по сравнению с показателями до терапии бильтрицидом и урсосаном. Эту положительную закономерность мы связываем с действием урсосана, так как в 1 группе пациентов (без назначения этого препарата) в ранние сроки после антигельминтной терапии она не выявлена (см. таблица 1).

При исследовании белкового спектра печеночной и пузырной желчи у пациентов 2 группы в ранние сроки терапии бильтрицидом выявлены меньшие значения общего белка, альбуминов и глобулинов по сравнению с 1 группой ( $p < 0,05$ ; см. таблица 1).

#### Выводы:

1. В ранние сроки терапии бильтрицидом отмечается активация литогенеза и увеличение литогенных свойств желчи, обусловленных усилением холестаза и гиперпротеинбилией.

2. В ранние сроки терапии бильтрицидом развитие холестаза приводит к снижению протоково-пузырного транспорта компонентов печеночной желчи, что вызывает более значительную активацию литогенеза в пузырной порции по сравнению с печеночной порцией желчи.

3. Гиперпротеинбилия в ранние сроки после терапии бильтрицидом обусловлена возрастанием преимущественно альбуминов и α2-глобулинов.

4. Назначение урсосана до проведения терапии билтрицидом позволяет избежать активации литогенеза и увеличения литогенных свойств желчи, обусловленных усилением холестаза и гиперпротеинбилией.

5. Гиполитогенное действие урсосана в ранние сроки терапии билтрицидом связано с антихолестатическим действием препарата, проявляющимся в снижении концентрационных значений нуклеирующих факторов в печеночной порции желчи и улучшением протоково-пузырного транспорта фосфолипидов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Белобородова Е.И., Александрова А.Ю., Белобородова Е.В. и соавт. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2006. – № 2. – С. 28 – 31.

2. Ильченко А.А., Вирхова Т.В. // Клиническая медицина. – 2003. – № 8. – С. 17 – 22.

3. Ильченко А.А. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 2. – С. 45 – 54.

4. Калюжина М.И. // Автореф. дисс. д.м.н. Томск. – 2000. – 52 с.

5. Мараховский Ю.Х. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 1. – С. 62 – 72.

6. Моисеенко Е.Е. // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 1999. – № 9. – С. 124.

7. Плотникова Е.Ю., Александрова А.Ю., Белобородова Э.И., Дидикова Н.А. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 6. – С. 33 – 36.

8. Полунина Т.Е. // Лечащий врач. – 2005. – № 2. – С. 34 – 38.

9. Степанова Т.Ф. // Монография. – Тюмень: издат. ТГУ, 2002. – 196 с.

10. Тюрюмин Я.Л., Шантунов В.А., Ким Ф.А. и соавт. // Бюллетень СО РАМН. – 2001. – Т. 100. № 2. – С. 26 – 29.

11. Тюрюмин Я.Л. // Автореф. дисс. д.м.н. – Иркутск, 2000. – 35 с.

12. Carey M.C. Overview of the Pathogenetic Events in Biliary // Current Topics in Gastroenterology and hepatology / Eds. G.N. Tytgat, M. van Blankenstein. – New York: Thime Medical Publication Inc., 1990 – P. 394 – 403.

13. Gallinger S., Tajlor R.D., Harvey P.R., et.al. // Gastroenterology. – 1985. – Vol.89. – P. 648 – 658.

14. Ko C.W., Murakami C., Sekijima J.H., et al. // Am. J. Gastroenterology. – 1996. – Vol. 91 (6). – P. 1207 – 1210.

15. Lee S.P., La Mont J.T., Carey M.C. // J. Clin.Invest. – 1981. – Vol. 67. – P. 1712 – 1723.

### SOME INDEXES ON BILIARY LITHOGENESIS AT PATIENTS WITH OPISTHORHOSIS AND CHOLELITHIASIS IN EFFECTIVE PERIOD AFTER BILTRICID AND URSOSAN THERAPY

Korkin A.L., Khryachkov V.V.

*Khanty-Mansiysk State Medical Institute,*

*Khanty-Mansiysk*

33 patients with opisthorhosis and cholelithiasis are examined. Comparative assessment of some indexes of cholesterol, pigmentary, protein metabolism in cystic and hepatic portion of bile at examined patients before and after biltricid and ursosan therapy is carried out. The results show that patients with opisthorhosis and cholelithiasis in early period after single-drug therapy with biltricid have significant excess of unconjugated bilirubin, cholesterol and protein concentration in cystic bile as compared to healthy people. It is indicative of residual effects at significant improvement pigmentary metabolism and reduction in lithogenicity of bile. Inclusion of ursosan into anthelmintic therapy makes it possible to reach maximum lithogenic state of hepatic portion of bile in effective period after biltricid therapy.