

Солдатов Д.А., Борзунов В.М., Кузнецов П.Л., Удилов В.С.

Урсодезоксиколевая кислота в терапии холестатического синдрома при суперинвазии *Opisthorchis felineus*

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, г. Екатеринбург

Soldatov D.A., Borzunov V.M., Kuznetsov P.L., Udilov V.S.

Ursodeoxycholic acid in therapy of cholestatic syndrome under superinvasion *Opisthorchis felineus*

Резюме

Изучена эффективность комплексной терапии с включением урсодезоксиколевой кислоты в дозе 900 мг в сутки у 16 больных суперинвазионным описторхозом с холестатическим синдромом. У всех больных на фоне 20 недельной терапии с применением урсодезоксиколевой кислоты отмечалась положительная динамика клинических, биохимических и ультразвуковых данных. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности урсодезоксиколевой кислоты при суперинвазионном описторхозе и позволяют рекомендовать её для лечения синдрома холестаза у таких пациентов.

Ключевые слова: урсодезоксиколевая кислота, описторхоз, холестаза

Summary

Studied efficiency complex therapy inclusive ursodeoxycholic acid in dose 900 mg in day beside 16 sick superinvasion opisthorchosis with cholestatic syndrome. Beside all sick on background 20 week therapy with using ursodeoxycholic acid was noted positive track record clinical, biochemical and ultrasonic data. The results of the study are indicative of high efficiency ursodeoxycholic acid under superinvasion opisthorchosis and allow recommending it for treatment of the syndrome cholestatic beside such patient.

Key words: ursodeoxycholic acid, opisthorchosis, cholestasis

Введение

Хронический описторхоз характеризуется клиническим полиморфизмом. Однако первичным и приоритетным является синдром поражения желчевыводящих путей. Ведущие патогенетические механизмы инвазии связаны с воспалительно-пролиферативными процессами вследствие механического воздействия паразитов, активации процессов перекисного окисления липидов, нарушения антиоксидантной защиты, сбоя нейрорефлекторных взаимосвязей в гепатобилиарной системе, развития холестаза, присоединения вторичной инфекции, аутоиммунных процессов, гиперчувствительности замедленного типа с формированием паразитарных гранулем [1, 2, 3]. Одним из важнейших звеньев патогенеза описторхоза следует считать развитие холестаза.

Под холестазом понимают уменьшение поступления желчи в двенадцатиперстную кишку из-за нарушения её образования, экскреции или выведения вследствие патологических процессов, которые могут быть локализованы на любом участке от синусоидальных мембран гепатоцитов до фатерова соска [4]. При описторхозной инвазии развивается как внутрипеченочный, так и внепеченочный холестаза [3, 5].

К развитию внутрипеченочного холестаза приводит реактивный гепатит. Отмечаются дистрофия, очаги некроза, инфильтрация макрофагами, лимфоцитами, полиморфно-ядерными лейкоцитами. Эти изменения зависят от длительности и интенсивности инвазии. Характерна лимфогистиоцитарная инфильтрация перипортальной и перидуктальной соединительной ткани [3, 6, 7]. К непосредственным причинам гепатоцеллюлярного, каналикулярного и дуктулярного холестаза относятся:

1. Снижение проницаемости базолатеральной и каналикулярной мембраны гепатоцитов.
2. Ингибирование Na/K-АТФ-азы и других мембранных переносчиков.
3. Разрушение цитоскелета гепатоцитов, нарушение везикулярного транспорта.
4. Изменение состава желчных кислот, нарушение формирования мицелл желчи.
5. Нарушение целостности каналикул (мембран, микрофиламентов), клеточных соединений.
6. Нарушение целостности эпителия желчных протоков и их проходимости [4, 8].

К числу причин, приводящих к внепеченочному застою желчи при описторхозе, следует считать:

1. Формирование паразитарных гранулем вследствие внедрения яиц описторхисов в стенку желчных протоков. Гранулемы расположены перидуктально и в паренхиме, и состоят из макрофагов, гигантских многоядерных клеток, лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических клеток [1, 2, 3, 5, 7].

2. Аденоматозная пролиферация слизистой желчных протоков, которая особенно выражена в местах физиологических сужений, вплоть до полной облитерации их просвета [1, 2, 3, 5, 7].

3. Гиперпластический перихоледохеальный лимфаденит [1, 2, 3, 5, 7].

4. Гиперплазия эпителия, фиброз и стеноз большого дуоденального сосочка [1, 2, 3, 5, 7].

Внутрипеченочный и внепеченочный холестаз способствует присоединению инфекции, которая вызывает гнойный холангит, влекущий за собой механическую желтуху, холангиогенные абсцессы печени, острую печеночно-почечную недостаточность и другие серьезные осложнения [1, 2, 3, 5, 7].

Важная роль в развитии холестатического синдрома отводится желчным кислотам, которые обладают выраженными поверхностно-активными свойствами. Токсичные желчные кислоты вызывают повреждение клеток печени, что усиливает холестаз. Токсичность желчных кислот связана со степенью их липофильности и гидрофобности. К гепатотоксичным желчным кислотам относятся: хенодезоксихолевая, литохолевая, дезоксихолевая [4, 8].

Токсичные желчные кислоты вызывают повреждение мембран митохондрий, что приводит к уменьшению синтеза АТФ, повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция, стимуляции кальций зависимых гидролаз, повреждающих цитоскелет гепатоцита. Желчные кислоты могут способствовать апоптозу гепатоцитов. С ними может быть связана экспрессия антигенов HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах, что приводит к аутоиммунным реакциям [4, 8].

В противовес гепатотоксичным желчным кислотам урсодезоксихолевая кислота обладает ценными лечебными свойствами и положительно зарекомендовала себя в лечении заболеваний гепатобилиарной системы [8]. Механизм действия урсодезоксихолевой кислоты включают в себя:

1. Холеретический эффект обеспечивается тремя основными механизмами. Во-первых, происходит вытеснение токсичных гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке. Во-вторых, стимулируется экзцитоз в гепатоцитах путем активации кальций зависимой альфа-протеинкиназы, что ведет к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот. В-третьих, индуцируется бикарбонатный холерез, что усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник.

2. Цитопротекторный эффект, заключается встраиванием урсодезоксихолевой кислоты в фосфолипидный

слой клеточной мембраны, что ведет к стабилизации последней и повышению устойчивости к повреждающим факторам.

3. Антиапоптотический эффект связан со снижением концентрации ионизированного кальция в клетках, что предотвращает выход цитохрома С из митохондрий, блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов.

4. Иммуномодулирующий эффект проявляется уменьшением экспрессии молекул HLA I класса на гепатоцитах и HLA 2 класса на холангиоцитах, а также снижением продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкин 1, интерлейкин 6, интерферон-гамма).

5. Гипохолестеринемический эффект заключается в снижении всасывания, синтеза и экскреции холестерина.

6. Литолитический эффект выражается в снижении литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина [4, 8].

Цель исследования – оценить эффективность препарата холудексан на основе урсодезоксихолевой кислоты в комплексном лечении суперинвазивного описторхоза, протекающего с холестатическим синдромом, на основе клинического обследования больных, ультразвуковой диагностики и биохимических тестов.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 34 человека: 15 мужчин и 19 женщин. Средний возраст больных составил $38,2 \pm 2,6$ лет. Диагноз суперинвазивного описторхоза устанавливался на основании анамнестических, клинических, эпидемиологических, копроовоскопических, биовоскопических и серологических данных. Существенными считались факты диагноза острого или хронического описторхоза в анамнезе и проведение антипаразитарной терапии. Клиническими вариантами течения изучаемой формы инвазии явились: холецистохолангит (41,2%), холангиогепатит (14,7%), гастродуоденит (17,6%), панкреатит (11,8%), комбинированный (14,7%). Частым симптомом оказался длительный многомесячный субфебрилитет (73,5%). Учитывались данные эпидемиологического анамнеза: факторы риска заражения за несколько лет. В 100% случаев суперинвазивный описторхоз был подтвержден копроовоскопически и/или биовоскопически. Антитела к антигенам кошачьей двуустки выявлялись в 44,1% случаев. Методом случайной выборки сформированы две группы пациентов: больные группы 1 (опытная группа, n=18) в комплексной терапии дополнительно получали препарат холудексан на основе урсодезоксихолевой кислоты; больные группы 2 (контрольная группа, n=16) лечились согласно медико-экономическому стандарту.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет.
2. Впервые установленный клинически манифестный диагноз описторхоза или повторно выявленная инвазия, вызванная *Opisthorchis felinus* после одного или двух курсов лечения в сроки не менее шести месяцев до начала исследования при наличии эпидемиологических

факторов повторного заражения сибирской двуусткой.

3. Добровольное согласие пациента на дегельминтизацию и лабораторное тестирование.
4. Добровольное согласие пациента на прием холудексана для группы 1.
5. Выявление яиц *opisthorchis felineus* в кале или желчи.
6. Холестатический синдром
Критерии исключения:
 1. Латентное течение описторхозной инвазии.
 2. Сопутствующая другая паразитарная патология.
 3. Хроническое поражение печени, не обусловленное описторхозом (вирусные гепатиты, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит, метаболические заболевания печени, эндогенные интоксикации), выявленное клинически, лабораторно, инструментально.
 4. Прием психотропных, наркотических, противосудорожных противовирусных, противоопухолевых и иммуномодулирующих препаратов за шесть месяцев до начала исследования.
 5. Алкогольная болезнь.
 6. Заболевания иммунной системы, диффузные заболевания соединительной ткани.
 7. Заболевания щитовидной железы, повышение концентрации тиреотропного гормона, повышение титра антител к тиреоидной пероксидазе.
 8. Сахарный диабет.
 9. Беременные или кормящие женщины.
 10. Климатерический синдром.
 11. Острое инфекционное заболевание за три месяца до начала исследования.

Терапия описторхозной инвазии включала три последовательных этапа: подготовительный, антигельминтное лечение и реабилитационный. Методом рандомизации пациенты были разделены на две группы (группа 1 и группа 2). Больные группы 1 дополнительно к стандартной терапии описторхоза получали препарат холудексан по нижеуказанной схеме. Пациентам группы 2 проводилась только общепринятая терапия описторхозной инвазии. На подготовительном этапе улучшали функцию желчевыводящих путей, уменьшали явления интоксикации, купировали острые аллергические реакции. Назначали желчегонные, ферменты, антибактериальные препараты, спазмолитики, глюкокортикостероиды, антигистаминные, адсорбенты, проводили процедуры дуоденального зондирования. Пациенты опытной группы (группа 1) дополнительно получали препарат холудексан 900 мг в сутки: 300 мг утром и 600 мг вечером во время приема пищи. Подготовительный этап продолжался в течение одного месяца. Противопаразитарное лечение осуществлялось препаратом празиквантел. Реабилитационный этап был направлен на восстановление функций желчевыводящих путей, борьбу с интоксикацией, возникающей в связи с массовой гибелью паразитов и медикаментозной терапией. Пациенты опытной группы (группа 1) дополнительно получали препарат холудексан 900 мг в сутки: 300 мг утром и 600 мг вечером во время приема пищи. Реабилитационный этап продолжался в течение четырех месяцев.

тационный этап продолжался в течение четырех месяцев.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Office» и STATISTICA 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США) [9].

Результаты и обсуждение

На этапе скрининга больные суперинвазионным описторхозом жаловались на боль (35,3%), дискомфорт (44,1%) в правом подреберье и эпигастральной области, тошноту (35,3%), снижение аппетита (38,2%), неустойчивый стул (82,4%), горечь во рту (50,0%), общую слабость (61,8%). Частым симптомом заболевания оказался длительный субфебрилитет (73,5%). Признаком клинического холестаза считалось наличие кожного зуда у 70,6% пациентов.

Лабораторными находками периферической крови были невысокий лейкоцитоз (85,3%) и гиперэозинофилия (94,1%), увеличение СОЭ (70,6%). Биохимически удалось зафиксировать незначительное повышение АЛТ (47,1%), АСТ (41,2%), легкую гипербилирубинемию (55,9%), гипергаммаглобулинемия (50,0%). У подавляющего большинства пациентов выявлялись показатели биохимического холестаза: повышение активности щелочной фосфатазы (79,4%), гаммаглутамилтранспептидазы (85,3%), холестерина (55,9%).

При выполнении ультразвукового исследования брюшной полости наблюдались следующие признаки: гепатомегалия (100%), спленомегалия (44,1%), увеличение толщины стенки желчного пузыря (38,2%), повышение эхоплотности стенки желчного пузыря (38,2%), застойное содержимое в желчном пузыре (41,2%).

При сравнении частоты встречаемости клинических симптомов, биохимических показателей и ультразвуковых признаков холестатического синдрома до начала лечения между группами больных существенных различий не выявлено ($p > 0,05$).

Проведение этапной терапии суперинвазии, вызванной *opisthorchis felineus* способствовало существенному уменьшению частоты выявления холестатического синдрома. Однако, у многих больных, несмотря на антипаразитарное лечение признаки клинического и лабораторного холестаза наблюдались спустя четыре месяца от момента приема празиквантела, хотя частота их выявления заметно уменьшилась ($p < 0,05$). Через 16 недель после антипаразитарной терапии сохранялись жалобы на кожный зуд (12,5%), горечь во рту (22,2%), дискомфорт (27,8%) и боль (22,2%) в правом подреберье, субфебрилитет (27,8%), общую слабость (27,8%) (рис. 1). В это же время тестировались лабораторные показатели холестаза. Отмечено превышение активности щелочной фосфатазы (55,6%), гаммаглутамилтранспептидазы (61,1%), холестерина (50,0%), билирубина (27,8%). На данном этапе исследования у ряда больных выявлено превышение допустимой активности цитолитических ферментов: АЛТ (27,8%), АСТ (33,3%). У 38% пациентов фиксирована гипергаммаглобулинемия. Отмечены изменения в периферической крови: лейкоцитоз (16,7%), гиперэози-

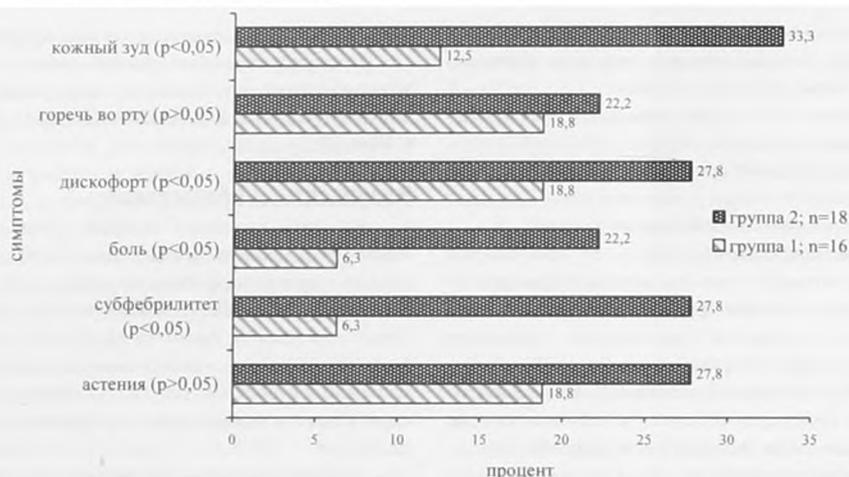


Рис. 1. Клинические симптомы после лечения (Fisher exact p, one-tailed)

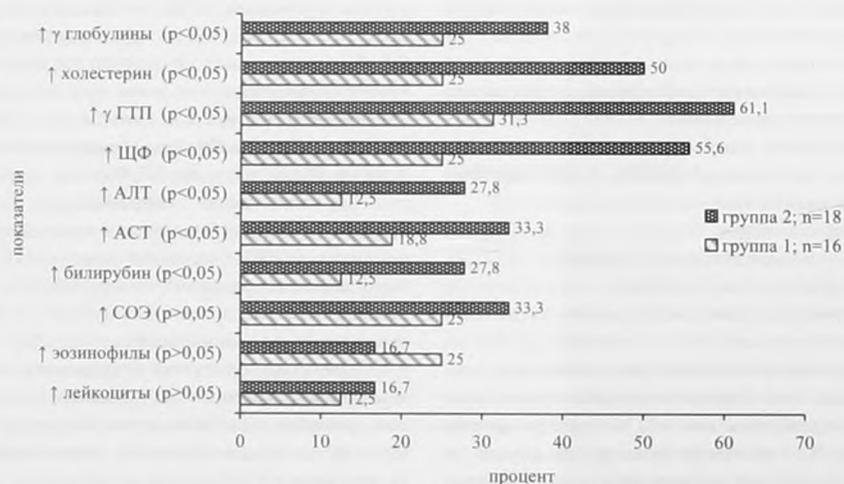


Рис. 2. Лабораторные показатели после лечения (Fisher exact p, one-tailed)

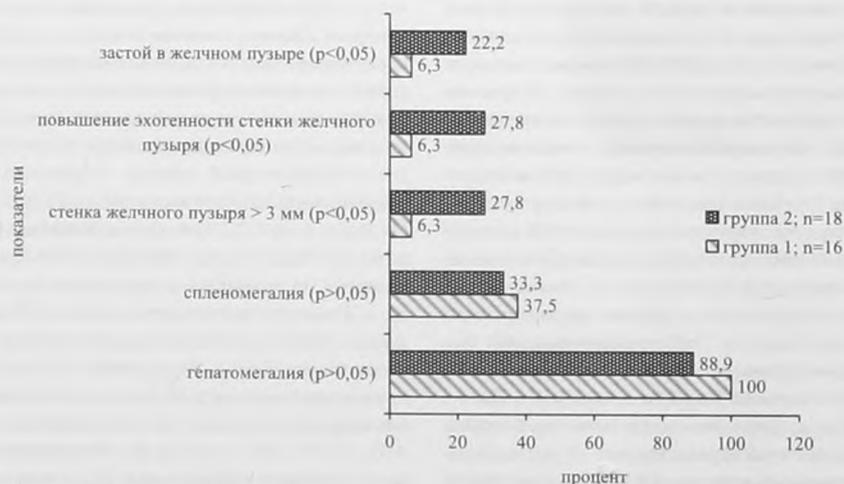


Рис. 3. Ультразвуковые показатели после лечения (Fisher exact p, one-tailed)

нофилия (16,7%), повышение СОЭ (33,3%) (рис. 2). У пациентов, получавших стандартную терапию, сохранялась утолщенная стенка желчного пузыря и наблюдалось повышение её эхогенности (27,8%). Застойное содержимое желчного пузыря выявлено у 22,2% пациентов.

Включение урсодезоксихолевой кислоты в комплексную терапию больных суперинвазионным описторхозом заметно повлияло на частоту выявления признаков клинического холестаза. У пациентов, получавших урсодезоксихолевую кислоту, значительно реже выявлялись такие клинические симптомы как кожный зуд (12,5%), дискомфорт (18,8%), боль (6,3%) в правом подреберье и эпигастрии, субфебрилитет (6,3%) ($p < 0,05$) (рис. 1). Добавление в терапию холудексана заметно понизило частоту определения маркеров лабораторного холестаза: щелочной фосфатазы (25,0%), гаммаглутамилтранспептидазы (31,3%), холестерина (25,0%), билирубина (12,5%) ($p < 0,05$). Наблюдалось межгрупповое различие в частоте цитолитического синдрома и синдрома мезенхимального воспаления ($p < 0,05$) (рис. 2). Выявлена значительная разница ультразвуковых показателей. Существенно реже наблюдались признаки застоя в желчном пузыре (6,3%), увеличения толщины стенки желчного пузыря и повышения эхогенности стенки желчного пузыря (6,3%) ($p < 0,05$) (рис. 3).

Выводы

1. Клинические симптомы, биохимические показатели и ультразвуковые признаки, определяемые при суперинвазии *opisthorchis felineus*, ассоциированы с внепеченочным и внутрипеченочным холестазом.

2. Холестаз приводит к накоплению токсичных желчных кислот, которые вызывают повреждение гепатоцитов и холангиоцитов, что усиливает холестатический синдром.

3. Пациентам с клинической картиной холестатического синдрома неуточненной этнологии необходимо проводить копроовоскопическую и серологическую диагностику инвазии, вызванной *opisthorchis felineus*.

4. Включение в комплексную терапию суперинвазии *opisthorchis felineus* холудексана способствует уменьшению частоты клинических, биохимических и ультразвуковых проявлений холестатического синдрома. ■

Салдамов Д.А., аспирант кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО УГМА, г. Екатеринбург; Борзунов В.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО УГМА, г. Екатеринбург; Кузнецов П.Л., к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО УГМА, г. Екатеринбург; Удильов В.С., к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО УГМА, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за ведение переписки – Удильов Виталий Станиславович, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189, e-mail: 75vit@mail.ru

Литература:

1. Калюжина М.И. Состояние органов пищеварения у больных в резидуальный период описторхоза. – Томск. – 2000. С. 15 – 18.
2. Хабас Г.Н. Хирургическое лечение очаговых поражений печени при описторхозе / Г.Н. Хабас // Дис. ... канд. мед. наук. – Томск. – 2002. – 196 с.
3. Шонин А.Л. Клинико-иммунологическая характеристика резидуальной фазы описторхоза / А.Л. Шонин // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень. – 1998. – 26 с.
4. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. – СПб: «Диалект». 2005. С. 65 – 83.
5. Добровольский А.А. Механическая желтуха при холедохолитиазе и описторхозе / А.А. Добровольский // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск. – 2005. – 22 с.
6. Филимонова Л.А., Борисенко Н.А. Описторхоз: клиника, диагностика, лечение. – Красноярск: КГМА. 2006. С. 19 – 23.
7. Бронштейн А.М. Паразитарные болезни человека: протозоозы и гельминтозы / А.М. Бронштейн, К.М. Токмалаев. – М.: Издательство Российского университета дружбы народов, 2002. – 208 с.
8. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А., Приянишникова А.С., Каграманова А.В. Патогенетические подходы к лечению хронических заболеваний печени с внутрипеченочным холестазом // Фарматека. 2009. № 8. С. 26 – 32.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. – 294 с.