

Динамика белкового состава желчи у пациентов с хроническим описторхозом после терапии бильтрицидом и урсосаном

А. Л. Коркин, Э. Г. Волкова

Бюджетное учреждение высшего профессионального образования ХМАО–Югры «Ханты–Мансийский государственный медицинский институт»

Dynamics of protein composition of bile in patients with chronic opisthorchosis after biltricid and ursosan therapy

A. L. Korkin, E. G. Volkova

Резюме

Цель исследования: изучить белковый состав желчи у пациентов с описторхозом после антигельминтной терапии на фоне лечения урсосаном.

Материалы и методы: обследовано 19 пациентов без патологии гепатобилиарной системы, 20 пациентов с описторхозом до и после монотерапии бильтрицидом, 13 пациентов с описторхозом до и после комбинированной терапии бильтрицидом и урсосаном. У всех пациентов проведено комплексное обследование, включающее биохимическое исследование пузырной и печеночной желчи, УЗИ гепатобилиарной системы. Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы Microsoft Excel [1997] и Stat-Soft [1999].

Результаты: гиперпротеинемия в ранние сроки после терапии бильтрицидом обусловлена преимущественным возрастанием в желчи альбуминов и α_2 -глобулинов. Назначение урсосана до проведения терапии бильтрицидом позволяет избежать статистически значимого увеличения альбумина в печеночной и пузырной порции желчи. В эффективные сроки терапии бильтрицидом при использовании урсосана отмечены более низкие значения γ -глобулинов в желчи по сравнению с монотерапией бильтрицидом.

Выводы: гиперпротеинемия после терапии бильтрицидом обусловлена усилением холестаза. Назначение урсосана позволяет избежать холестатического компонента гиперпротеинемии и достигнуть более низких значений γ -глобулинов в желчи по сравнению с монотерапией бильтрицидом.

Ключевые слова: желчь, гиперпротеинемия, описторхоз, урсосан, бильтрицид.

Summary

Objective of the research: To study protein composition of bile in patients with opisthorchosis after anthelmintic therapy against the background of ursosan treatment.

Materials and methods: Altogether 19 patients without pathology of hepatobiliary system, 20 patients with opisthorchosis before and after monotherapy with biltricid, 13 patients with opisthorchosis before and after combined therapy with biltricid and ursosan were examined. All the patients were subjected to the complex examination including biochemical examination of cystic and hepatic bile, ultrasound examination of hepatobiliary system. Statistical data processing was carried out by means of Microsoft Excel [1997] and Stat-Soft [1999].

Results: Hyperproteinemia in early period after biltricid therapy is specified by primary increase of albumins and α_2 -globulins in bile. Ursosan administration before biltricid therapy makes it possible to avoid statistically significant increase of albumins in cystic and hepatic bile. Lower indices of γ -globulins in bile are observed in effective period of biltricid and ursosan therapy as compared to monotherapy with biltricid.

Conclusion: Hyperproteinemia after biltricid therapy is specified by increase of cholestasis. Ursosan administration makes it possible to avoid cholestatic component of hyperproteinemia and attain lower indices of γ -globulins in bile as compared to monotherapy with biltricid.

Key words: bile, hyperproteinemia, opisthorchosis, ursosan, biltricid.

Введение

Описторхозная инвазия сопровождается изменением продукции иммуноглобулинов [1] и нарушением механизмов билиарной секреции [2] на фоне морфологических изменений били-

арного эпителия [3, 4], снижения двигательной и концентрационной способности желчного пузыря [5, 6]. В резидуальную фазу описторхоза отмечается сохранение дисбаланса иммунного статуса, проявляющегося нарушением иммунорегулирующих субпопуляций, активацией гуморального иммунитета [1, 7] и

А. Л. Коркин — к. м. н., доцент;

Э. Г. Волкова — д. м. н., профессор.

сохранением остаточных морфологических изменений гепатобилиарной системы [3].

Существующие данные о значимом холеретическом, антиапоптическом и иммуномодулирующем эффекте препаратов урсодезокси-холовой кислоты (УДХК) [8] определяют значимость исследования влияния данных препаратов на течение хронического описторхоза.

Материалы и методы

Обследовано 52 пациента: 20 мужчин, 32 женщины в возрасте $41,3 \pm 1,2$ лет. Первую группу составили 19 человек, у которых по результатам трехкратного копрологического исследования и в ходе однократного дуоденального зондирования не был выявлен описторхоз и патологические изменения гепатобилиарной системы по результатам клинико-биохимических исследований крови и ультразвукового исследования (УЗИ). Вторую группу составили 20 пациентов с описторхозом, у которых исследование желчи проведено до и после монотерапии бильтрицидом. Третью группу составили 13 пациентов с описторхозом, у которых исследова-

ние желчи проведено до и после комбинированной терапии бильтрицидом и урсосаном.

Бильтрицид назначался пациентам 2 и 3 групп из расчета 60 мг на 1 кг массы тела больного в течение 1 суток.

В качестве препарата УДХК использован препарат: «Урсосан» (производитель: PRO.MED. CS Praha a.s.).

Урсосан назначался пациентам 3 группы за 2 недели до проведения терапии бильтрицидом и в течение 2 месяцев после нее из расчета 10 мг на 1 кг массы тела пациента в сутки.

Забор желчи для исследования выполнен в ходе дуоденального зондирования 3-кратно: при выявлении хронической фазы описторхоза, через 2 дня и через 2 месяца после и терапии бильтрицидом.

УЗИ печени и желчевыводящих путей выполнено по стандартной методике с использованием аппарата Acuson Sequoia 512 (США).

Определение уровня общего белка и альбуминов в пузырной и печеночной порции желчи проводилось унифицированным методом «по конечной точке» на автоматическом анализаторе.

Таблица 1. Показатели общего белка, белковых фракций и щелочной фосфатазы в желчи у пациентов с описторхозом в ранние сроки монотерапии бильтрицидом и комбинированной терапии бильтрицидом и урсосаном ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа без описторхоза и терапии	2-я группа до терапии бильтрицидом	2-я группа после терапии бильтрицидом	3-я группа до терапии бильтрицидом и урсосаном	3-я группа после терапии бильтрицидом и урсосаном
Порция В ^{**}					
Общий белок	6,3+1,7	9,06+0,83	11,22+1,07 [*]	8,81+0,82	7,59+0,85 ^{**^}
Альбумин	0,26+0,05	1,18+0,11	1,59+0,17 [*]	1,18+0,10	0,93+0,12 ^{**^}
α_1 -глобулин	0,36+0,09	0,63+0,07	0,80+0,09	0,62+0,06	0,55+0,08 ^{**}
α_2 -глобулин	0,41+0,09	0,99+0,09	1,31+0,13 [*]	0,95+0,07	0,76+0,11 ^{**^}
β -глобулины	1,53+0,39	2,67+0,21	3,37+0,28 [*]	2,59+0,21	2,24+0,25 ^{**^}
γ -глобулины	3,71+0,86	3,61+0,34	4,26+0,39 [*]	3,46+0,21	3,02+0,23 ^{**^}
ЩФ	227,4+46,0	427,5+55,1	518,0+37,5 [*]	437,9+64,9	293,5+47,5 ^{**^}
Порция С [#]					
Общий белок	4,37+1,50	8,58+0,93	10,80+0,85	9,46+0,76	8,31+0,80 [^]
Альбумин	0,29+0,07	0,87+0,11	1,21+0,14 [*]	1,03+0,18	0,91+0,16 [^]
α_1 -глобулин	0,32+0,08	0,37+0,14	0,46+0,16 [*]	0,60+0,04	0,53+0,04 ^{**^}
α_2 -глобулин	0,32+0,07	0,61+0,18	1,33+0,23 [*]	0,92+0,21	1,13+0,16
β -глобулины	0,98+0,29	2,28+0,42	2,89+0,47	2,56+0,11	2,28+0,12 [^]
γ -глобулины	2,47+0,77	4,32+0,25	4,73+0,24	4,29+0,36	3,39+0,37 [^]
Щелочная фосфатаза ^{##}	173,1+27,5	378,3+18,2	482,1+16,8 [*]	388,4+21,4	216,9+21,9 ^{**}

Примечание. * — достоверность отличий во 2-ой группе после терапии бильтрицидом при сравнении с 2-ой группой до терапии (по результатам Wilcoxon matched pairs test при $p < 0,05$);

** — достоверность отличий в 3-ей группе после терапии бильтрицидом и урсосаном при сравнении с 2-ой группой после терапии бильтрицидом (по результатам Mann-Whitney U test при $p < 0,05$);

^{*} — достоверность отличий в 3-ей группе после терапии бильтрицидом и урсосаном при сравнении с 3-ей группой до терапии (по результатам Wilcoxon matched pairs test при $p < 0,05$);

^{**} — пузырная порция желчи;

[#] — печеночная порция желчи;

^{##} — щелочная фосфатаза.

Таблица 2. Показатели общего белка, белковых фракций и щелочной фосфатазы в желчи у пациентов в резидуальную фазу описторхоза после монотерапии бильтрицидом и комбинированной терапии бильтрицидом и урсосаном (M±σ)

Показатели	1-я группа без описторхоза и терапии	2-я группа до терапии бильтрицидом	2-я группа после терапии бильтрицидом	3-я группа до терапии бильтрицидом и урсосаном	3-я группа после терапии бильтрицидом и урсосаном
Порция В ^а					
Общий белок	6,3±1,7	9,06±0,83	6,8±1,02 ^{**}	8,81±0,82	6,96±1,37 ^а
Альбумин	0,26±0,05 [*]	1,18±0,11	0,67±0,09 ^{**}	1,18±0,10	0,69±0,12 ^{***а}
α ₁ -глобулин	0,36±0,09	0,63±0,07	0,29±0,06	0,62±0,06	0,31±0,07 ^а
α ₂ -глобулин	0,41±0,09	0,99±0,09	0,65±0,09 [*]	0,95±0,07	0,65±0,11 ^а
β-глобулины	1,53±0,39	2,67±0,21	2,00±0,31 [*]	2,59±0,21	2,07±0,37 ^а
γ-глобулины	3,71±0,86	3,61±0,34	3,11±0,31 ^{**}	3,46±0,21	3,16±0,41 ^а
ЩФ	227,4±46,0 [*]	427,5±55,1	261,9±32,3 ^{**}	437,9±64,9	217,7±26,8 ^{***а}
Порция С ^б					
Общий белок	4,37±1,50 [*]	8,58±0,93	6,66±0,81 ^{**}	9,46±0,76	6,12±1,47 ^{**}
Альбумин	0,29±0,07 [*]	0,87±0,11	0,54±0,11 ^{**}	1,03±0,18	0,51±0,14 ^{***а}
α ₁ -глобулин	0,32±0,08	0,37±0,14	0,47±0,08 [*]	0,60±0,04	0,42±0,09
α ₂ -глобулин	0,32±0,07 [*]	0,61±0,18	0,82±0,12 ^{**}	0,92±0,21	0,74±0,15 ^{**}
β-глобулины	0,98±0,29	2,28±0,42	1,85±0,35 [*]	2,56±0,11	1,38±0,68 ^а
γ-глобулины	2,47±0,22 [*]	4,32±0,25	2,95±0,27 ^{**}	4,29±0,36	2,67±0,40 ^а
Щелочная фосфатаза	173,1±27,5 [*]	378,3±18,2	226,8±31,4 ^{**}	388,4±21,4	183,1±38,3 ^{***а}

Примечание. * — достоверность отличий во 2-ой группе после терапии бильтрицидом при сравнении с 1-ой группой (по результатам Mann-Whitney U test при p<0,05); ** — достоверность отличий во 2-ой группе после терапии бильтрицидом при сравнении со 2-ой группой до проведения терапии (по результатам Wilcoxon matched pairs test при p<0,05); * — достоверность отличий в 3-ей группе после терапии бильтрицидом и урсосаном при сравнении с 2-ой группой после терапии бильтрицидом (по результатам Mann-Whitney U test при p<0,05); * — достоверность отличий в 3-ей группе после терапии бильтрицидом и урсосаном при сравнении с 1-ой группой (по результатам Mann-Whitney U test при p<0,05); # — достоверность отличий в 3-ей группе после проведения терапии бильтрицидом и урсосаном при сравнении с 3-ей группой до проведения терапии (по результатам Wilcoxon matched pairs test при p<0,05); # — пузырная желчь; & — печеночная желчь.

ре Synhron CX 5 Delta (фирма Beckman Coulter, США) при длине волны 560 нм и 600 нм соответственно. Определение фракций белков в пузырной и печеночной порции желчи проводилось методом электрофореза на агарозном геле с использованием электрофоретической системы системе Densitometer System Appraise (фирма Beckman Coulter, США). Определение активности щелочной фосфатазы в пузырной и печеночной порции желчи проводилось оптимизированным кинетическим методом с использованием 2-амино-2-метил-1-пропанолового буфера на автоматическом анализаторе Synhron CX 5 Delta (фирма Beckman Coulter, США). Числовые данные, полученные в процессе исследования подвержены статистической обработке с помощью программы Microsoft Excel [1997] и Stat-Soft [1999]. Определяли M-среднее арифметическое значение, σ — стандартное отклонение. Достоверность отличий показателей в исследуемых группах определяли непараметрическими методами с

помощью тестов Mann-Whitney U test и Wilcoxon matched pairs test.

Результаты

Во 2 группе в ранние сроки после терапии бильтрицидом выявлено статистически значимое увеличение уровня общего белка в печеночной порции желчи при сопоставлении со значением данного показателя до лечения (p<0,05; табл. 1).

При анализе белкового спектра печеночной порции желчи в ранние сроки терапии бильтрицидом выявлено преимущественное возрастание альбуминов, α₁- и α₂-глобулинов по сравнению с исходным уровнем (p<0,05; табл. 1).

Уровень γ-глобулинов в печеночной порции желчи в ранние сроки после антигельминтной терапии у пациентов 2 группы не подвергался значительным изменениям, превышая значения показателя в 1 группе (p<0,05; табл. 1).

При сопоставлении уровней общего белка и его фракций в пузырной порции желчи до лечения и в ранние сроки терапии бильтрици-

дом во 2 группе сохраняются закономерности, характерные для печеночной желчи (табл. 1).

Анализ уровней общего белка и белковых фракций в печеночной и пузырной желчи во 2 группе в эффективные сроки (2 месяца) после терапии бильтрицидом выявил статистически значимую тенденцию в виде снижения общего белка, альбуминов, α_2 -глобулинов, γ -глобулинов и щелочной фосфатазы по сравнению со значениями показателей до лечения ($p < 0,05$; табл. 2).

При общей тенденции к снижению альбуминов и γ -глобулинов в желчи во 2 группе в эффективные сроки после терапии бильтрицидом, значения показателей в этой группе превышают значения у здоровых людей ($p < 0,05$; табл. 2).

В ходе исследования белкового спектра пузырной желчи в ранние сроки после антигельминтной терапии у пациентов 3 группы выявлены меньшие значения общего белка, альбуминов и глобулинов по сравнению с 2 группой ($p < 0,05$; табл. 1).

Оценка содержания общего белка и его фракций в печеночной и пузырной желчи в эффективные сроки после антигельминтной терапии у пациентов 3 группы отражает общие закономерности, характерные для пациентов 2 группы (табл. 2). Однако нами выявлено, что особенностью 3 группы является более низкий по сравнению с 2 группой уровень γ -глобулинов в желчи, не отличающийся статистически значимо от уровня показателя у здоровых людей ($p > 0,05$; табл. 2).

Обсуждение

Тенденция к повышению общего белка в печеночной желчи в ранние сроки терапии бильтрицидом обусловлена усилением холестаза. Об этом свидетельствует статистически значимое увеличение уровня щелочной фосфатазы в ранние сроки после терапии бильтрицидом в печеночной и пузырной желчи ($p < 0,05$; табл. 1). Полученные данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований, свидетельствующих о сохранении повышенного уровня билирубина и холестерина в печеночной порции желчи, обусловленных «блокадой» внутри-печеночных желчных протоков до и после лечения описторхоза [1, 9]. Для хронического описторхоза характерно наличие экссудативного и гранулематозного воспаления желчных протоков, инициируемого метаболитами описторхисов [3]. Выявленный нами высокий уровень альбумина в печеночной порции желчи во 2 группе, особенно выраженный в ранние сроки антигельминтной терапии, мы связываем с интенсивностью экссудативно-воспалительных изменений в желчных протоках на фоне пролонгированного холестаза (табл. 1).

Увеличение уровня α_1 - и α_2 -глобулинов в печеночной порции желчи во 2 группе в ранние сроки терапии бильтрицидом не исключает воспалительный компонент гиперпротеинемии. Известно, что при проведении терапии бильтрицидом нередко развивается дополнительная сенсибилизация организма антигенами из погибших гельминтов [1]. В проведенном нами исследовании выявлено наличие субфебрильной лихорадки в течение 1-2 дней после антигельминтной терапии у пациентов 2 группы в 15% случаев.

Отсутствие значительного печеночно-пузырного прироста значений общего белка и его фракций в ранние сроки терапии бильтрицидом во 2 группе подтверждает печеночно-протоковое происхождение гиперпротеинемии в данной группе (табл. 1).

У пациентов с комбинированной терапией бильтрицидом и урсосаном отсутствует тенденция в виде увеличения общего белка, альбуминов, β -глобулинов, γ -глобулинов в ранние сроки после проводимой терапии, характерная для 2 группы (табл. 1), а увеличение уровня α_2 -глобулинов в печеночной порции желчи не имеет статистической значимости ($p > 0,05$). Эта закономерность, выявленная в 3 группе, расценивается нами как наиболее успешное, по сравнению со 2 группой, разрешение холестаза на фоне терапии урсосаном.

Отсутствие статистически значимых отличий α_1 -, β - и γ -глобулинов в печеночной порции желчи в контрольной группе и у пациентов с комбинированной терапией бильтрицидом и урсосаном свидетельствует о важности своевременного разрешения холестаза для коррекции гиперпротеинемии при описторхозе.

Литература

1. Степанова Т. Ф. Описторхоз: новые взгляды на инвазионную болезнь, основы клин. реабилитации, методологич. крупномасшт. оздоров. работ. Т.: изд-во ТГУ; 2002.
2. Бычков В. Г. Описторхоз и рак печени у населения гиперэндемического очага. Новосибирск: Наука; 1992.
3. Бычков В. Г., Молокова О. А., Зуевский В. П. Гранулематозное воспаление печени при описторхозе. Арх. патологии. 1987; 47(3): 44-47.
4. Пальцев А. И., Непомнящих Д. Л. Клинико-лабораторное и патоморфологическое исследование печени у больных хрон. описторхозом. Мед. паразитол. 1998; 4: 28-31.
5. Белобородова Е. В., Белобородова Э. И., Павленко О. А. Особенности функционирования желчевыводящей системы при сочетанной патологии: сахарный диабет с хроническим описторхозом. Мед. паразитол. 2002; 3: 26-29.
6. Музафаров А. И. Объем желчного пузыря у больных описторхозом. Здравоохранение Казахстана. 1972; 3: 42-43.
7. Шонин А. Л. Клинико-иммунологическая характеристика резидуальной фазы описторхоза [диссертация]. Тюмень: НИИ краевой инф. патологии МЗ РФ; 1-156.
8. Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. Лечение больных с первичным билиарным циррозом. Сборник научных статей «Урсосан — новые возможности в лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей». Москва, 2002: 6-14.
9. Калюжина М. И., Калюжин О. В., Шкалев М. В. Резидуальный описторхоз. М.: издательство РАМН; 2004.