

ХРОНИЧЕСКИЙ ОПИСТОРХОЗ И БИЛИАРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Авторы:

А. Б. КРИВОШЕЕВ

д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России, г. Новосибирск

Л. А. ХВАН

врач высшей категории, заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1» г. Новосибирск

Резюме. Проведена оценка особенностей клинического течения функциональных расстройств билиарного тракта на фоне хронического описторхоза и возможностей медикаментозной коррекции имеющихся нарушений. Обследовано 77 больных (30 женщин и 47 мужчин). Хронический описторхоз у всех пациентов был диагностирован впервые при проведении дуоденального зондирования. Исследования проводили до курса дегельминтизации и по его окончании через 4 месяца после курса реабилитационной терапии. Хронический описторхоз нередко ассоциируется с функциональными расстройствами билиарного тракта, что требует дополнительных и специальных методов обследования. Обнаруженные физико-химические нарушения со стороны желчи обусловлены наличием паразитарной инфекции. Отмечен позитивный эффект курсовой медикаментозной терапии гимекромом при билиарной дисфункции при проведении реабилитационной терапии после дегельминтизации.

Ключевые слова: хронический описторхоз, билиарная дисфункция, физико-химические свойства желчи, лечение.

Chronic opisthorchiasis and biliary dysfunction

A.B. Krivosheev, MD, professor of faculty therapy FGBOU HE NSMU Russian Ministry of Health

L.A. Khvan, the highest category doctor, head of the department gastroenterology

Summary. The evaluation of the clinical course of functional disorders of the biliary tract on the background of chronic opisthorchiasis and possibilities of drug correction of existing violations. Examined 77 patients (30 women and 47 men). Chronic opisthorchiasis all patients were diagnosed for the first time at carrying out of duodenal intubation. The study was performed to course of de-worming and at the end of 4 months after a course of rehabilitation therapy. Chronic opisthorchiasis often associated with functional disorders of the biliary tract, which requires additional and special methods of examination. Discovered physico-chemical disorders

of the bile due to the presence of parasitic infection. Marked positive effect of a course of drug therapy emiramona in biliary dysfunction during rehabilitation therapy after deworming. Key words. Chronic opisthorchiasis, biliary dysfunction, physico-chemical properties of bile, treatment.

В Российской Федерации насчитывается более 2 миллионов человек, пораженных описторхозом. Хронический описторхоз для Западно-Сибирского региона имеет важное клинико-эпидемиологическое значение [1,2]. Обь-Иртышский бассейн является наиболее крупным эндемичным природным очагом описторхоза. Жители данного региона поражены в среднем в 49,2% случаев. Инвазированность взрослого населения Западной Сибири в ряде регионов достигает 64,9–95,0% [3,4]. Возбудитель описторхоза был открыт, и впервые описан S. Rivolta в 1884 г. у кошек, и назван *Opisthorchis (Distomum) felinus* — это небольшой гельминт из класса трематод, известный под названием «кошачий сосальщик» [5]. Название «кошачий сосальщик» описторхис получил из-за того, что впервые был обнаружен в печени кошек. Наличие двух присосок послужило основанием для другого названия — «двуустка». У человека гельминт впервые был выделен и описан в 1891 г. профессором Томского университета К.Н. Виноградовым, который при вскрытии трупа человека обнаружил подобного гельминта, подробно описал его и назвал *Distomum sibiricum* (сибирская двуустка) [6].

Хронический описторхоз нередко сочетается с патологией органов пищеварения. В этом отношении расстройства билиарного тракта в структуре заболеваний органов пищеварения занимают одно из первых мест. На их долю приходится до 25–30% случаев [7,8]. Данная патология относится к двигательным нарушениям и включает в себя как нарушения функционирования сфинктера Одди, так и расстройства деятельности желчного пузыря и желчных протоков [9,10]. Характеризуется разнообразием клинических симптомов, длительностью течения и проявляется различными болевыми ощущениями, которые обусловлены перерастяжением желчного пузыря, билиарной гипертензией, спазмом гладкой мускулатуры, и, как следствие, может приводить к развитию воспалительного процесса [11,12,13].

Изучение литературы по проблеме сочетания билиарной дисфункции с хроническим описторхозом позволило обнаружить единичные работы, касающиеся изменений в гепатобилиарной системе при данной сочетанной патологии [3,4,14].

Согласно современной классификации препаратов, используемых в лечении ОА [7], их подразделяют на следующие группы:

В связи с этим целью нашей работы явилась оценка особенностей клинического течения функциональных расстройств билиарного тракта на фоне хронического описторхоза и возможностей медикаментозной коррекции имеющихся нарушений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 77 больных в возрасте от 24 до 59 лет (средний возраст $40,3 \pm 1,4$ года) из них 30 женщин и 47 мужчин. Всем пациентам проводилось комплексное обследование, в ходе которого определяли показатели функции печени, липидного и углеводного обмена. Контролировали артериальное давление, записывали ЭКГ, проводили ультрасонографию органов брюшной полости, в ходе которой определяли признаки дисфункции сфинктера Одди и желчного пузыря [15]. У всех пациентов хронический описторхоз был диагностирован впервые при проведении минутированного дуоденального зондирования по стандартной методике, в ходе которой в полученных порциях желчи обнаруживались яйца *Opisthorchis felinus*.

Дополнительно проводили специальные исследования, позволяющие оценить физико-химические и реологические свойства желчи. В ходе полученной при дуоденальном зондировании желчи в порции В (пузырная желчь) и порции С (печеночная желчь) определяли ее вязкость на капиллярном вискозиметре КВ-1 (Россия) и pH на ионметре (Россия). Стандартными унифицированными методиками определяли содержание в желчи общего холестерина (ОХС), общего билирубина (ОБ) и С-реактивного белка (СРБ). В исследование не включали лиц с желчнокаменной болезнью, пациентов, которым была проведена холецистэктомия, а также пациентов, у которых при контрольном обследовании после курса дегельминтизации и реабилитационной терапии сохранялась паразитарная инфекция. Все исследования проводили в динамике наблюдения: до проведения курса дегельминтизации празиквантелом и через 4 месяца при контрольном обследовании после курса реабилитационной терапии. Терапия включала применение желчегонных фитосборов, проведение тюбажей и назначения гимекромона в суточной дозе 600 мг курсом на 2 недели. За период реабилитации пациент получал 2–3 курса гимекромона.

Одним из актуальных вопросов терапии расстройств билиарного тракта становится выбор лекарственных средств, обладающих наиболее физиологичным механизмом коррекции существующих нарушений и имеющих минимальное количество нежелательных явлений. Одним из них является гимекромон. Это международное непатентованное наименование препарата, имеет код АТС-А05АХ02, химическую формулу — $C_{10}H_8O_3$, молекулярный вес 176, терапевтическую категорию холерическое средство, химическое наименование — 4-Methylumbelliferon, 7-Hydroxy-4-methylcoumarine (в регистре ВОЗ). Гимекромон на территории Российской Федерации зарегистрирован под торговым наименованием Одестон. Регистрационное удостоверение принадлежит компании Адамед. Препарат увеличивает производство и выделение желчи. Оказывает селективный спазмолитический эффект, направленный на желчные протоки и сфинктер Одди, не нарушая перистальтику желудочно-кишечного тракта и не влияя на артериальное давление, снижает застой желчи, предотвращается кристаллизация ОХС и возникновение холелитиаза. [16,17].

Гимекромон всасывается в тонкой кишке и по воротной вене поступает в печень, где захватывается переносчиком органических анионов гепатоцитов (organic anions transporting pump, OATP). Наличие гидроксильной группы в структуре 4-метил-умбеллиферона дает ему преимущество связывания с OATP и ускоряет перенос в цитоплазму, что объясняет низкую системную биодоступность препарата (менее 3%). В гепатоцитах 90% гимекромона претерпевает конъюгацию с глюкуроновой кислотой, затем происходит его экскреция в желчь, сопряженная с секрецией Na^+ , K^+ , бикарбонатов и пассивным транспортом воды; таким образом, проявляется холеретический эффект. Этот процесс опосредован мультиспецифическим транспортером органических анионов (canalicular multispecific organic anion transporter, cMOAT). Гидроксильная группа в молекуле гимекромона ускоряет его связывание, выведение в желчь, таким образом, обеспечивая выраженный холерез. Препарат не усиливает синтез желчных кислот [18].

Полученные результаты оценивали дифференцированно и сравнивали с данными обследования 40 практически здоровых лиц. Результаты исследований обрабатывали методами вариационной статистики с использованием компьютерной программы Microsoft Excel (версия 6). Различия между средними величинами изучаемых биохимических признаков в абсолютном исчислении считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдаемые пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включено 38 больных с признаками билиарной дисфункции. 2-ю группу составили 39 пациентов, у которых признаки билиарной дисфункции отсутствовали. При поступлении в клинику большинство больных предъявляли жалобы

на абдоминальный дискомфорт и диспепсические расстройства (63 человека, 81,8%), реже беспокоило повышение артериального давления и чувство сдавления за грудиной (ангинозные боли), сухость во рту, жажда, полиурия. Давность этих симптомов колебалась от 2 до 7 лет (в среднем $3,5 \pm 1,2$ года).

У 45 больных (58,4%) наблюдалась патология органов пищеварения: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у 7 пациентов, эрозивный гастродуоденит у 13, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у 16, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы у 6, неалкогольная жировая болезнь печени у 3. Заболевания сердечнососудистой системы выявлены у 16 пациентов (20,8%). Из них у 5 артериальная гипертония и у 11 ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения и нарушения ритма). Патологические отклонения в углеводном обмене обнаружены у 3 больных (3,9%). Согласно современной этиологической классификации нарушений гликемии они соответствовали сахарному диабету типа 2.

При исследовании липидного обмена у 23 больных (29,9%) обнаружена гиперхолестеринемия ($5,5 - 8,6$ ммоль/л, в среднем $5,8 \pm 0,4$ ммоль/л, при норме $4,6 \pm 0,2$ ммоль/л; $p < 0,002$), а у 34 пациентов (44,2%) – гипертриглицеридемия ($1,8 - 4,1$ ммоль/л, в среднем $2,2 \pm 0,2$ ммоль/л, при норме $1,1 \pm 0,1$ ммоль/л; $p < 0,001$).



Примечание: различия статистически достоверны ($p < 0,001 - 0,05$): одна звёздочка с контролем, две – с контролем и исходным уровнем, три – с исходным уровнем. Первое значение – до лечения, второе значение – после лечения.

Клинические признаки функциональной дисфункции билиарного тракта наблюдались у 38 больных 1-й группы. Пациентов беспокоили периодически возникающие кратковременные боли в эпигастральной области и правом подреберье, тошнота, отрыжка, режущая изжога. Продолжительность их не превышала 5–18 месяцев (в среднем $1,1 \pm 0,2$ мес.). При оценке выраженности клинической картины диспепсии по шкале Likert данные симптомы были заметны, но не нарушали дневную активность и сон. Возникающие симптомы пациенты связывали с различными нарушениями режима питания и целенаправленно не обследовались. Практически аналогичная симптоматика наблюдалась и у пациентов 2-й группы, но она, как правило, была обусловлена сопутствующей патологией органов пищеварения.

У пациентов 1-й группы при ультрасонографии наблюдали различные деформации желчного пузыря (16 человек, 42,1%) и увеличение его размеров (8 человек, 21,1%). Проведение минутированного дуоденального зондирования позволило зарегистрировать различные варианты дисфункций желчевыводящих путей. Чаще регистрировали смешанную или диссоциированную дискинезию (19 человек, 50,0%), функциональную гипертензию сфинктера Одди зафиксировали у 6 человек (15,8%). Нарушение функции желчного пузыря обнаружили у 8 больных (21,1%), которая характеризовалась признаками гипотонии (5 человек) и гиперкинезией (3 человека). У 15 человек (39,5%) отмечены сочетанные расстройства, характеризовавшиеся комбинациями различных деформаций желчного пузыря и нарушением моторно-двигательной функции.

При изучении физико-химических свойств желчи (табл.) у всех обследованных больных значения pH желчи не превышали нормального уровня. Также в пределах нормы варьировали показатели ОХС и ОБ. Напротив, уровень вязкости исследованной желчи в обеих порциях оказался повышенным и существенно ($p < 0,001 - 0,02$) превышал контрольные значения. Также был высоким и уровень СРБ ($p < 0,001 - 0,05$). Физико-химические параметры желчи, исходный уровень которых не превышал контрольных значений (pH желчи, ОХС и ОБ) на фоне проводимой терапии существенных изменений не претерпевали. Значения вязкости желчи и уровень СРБ у пациентов 1-й и 2-й группы по окончании курса лечения существенно улучшились (табл.).

Одним из клинических критериев проводимой терапии являлась оценка динамики болевого синдрома и диспепсических расстройств. У пациентов 1-й группы клинический эффект зарегистрировали уже на 2–5 сутки лечения. К концу первого курса лечения гимекроном болевые ощущения и диспепсические расстройства разрешились у 35 пациентов (92,1%). У пациентов 2-й группы постепенное уменьшение болевого и прекращение диспепсических расстройств отметили только после 6–8 дней лечения. Полностью эти симптомы разрешились по окончании курса лечения гимекроном только у 32 пациентов (82,1%).

Полученные результаты позволяют обсудить ряд вопросов. Во-первых, наше исследование показало, что хронический описторхоз нередко протекает на фоне различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе и функциональных расстройств билиарного тракта, что требует дополнительных и специальных методов обследования. Во-вторых, результаты проведенных нами клинических исследований позволяют отметить, что обнаруженные физико-химические нарушения со стороны желчи обусловлены наличием паразитарной инфекции. В-третьих, необходимо отметить позитивный эффект курсовой медикаментозной терапии гимекроном при билиарной дисфункции при проведении реабилитационной терапии после дегельминтизации. Из клинических симптомов при данной патологии наиболее значимым у наблюдаемого контингента больных являлось купирование болевого синдрома и диспепсических нарушений. Ведущая роль в развитии этих симптомов принадлежит повышению тонуса или спазму сфинктера Одди, его несогласованной деятельности по отношению к другим отделам желчевыделительной системы, что приводит к повышению давления в желчных путях и застою желчи. Разрешение этих симптомов регистрировалось у большинства пациентов 1-й группы и наступало в более короткие сроки (в среднем в 1,5 раза быстрее), что существенно повышало их качество жизни. Вероятно, устранение болевого и диспепсического синдромов может быть обусловлено улучшением физико-химических свойств желчи, в частности с улучшением её реологических характеристик. Такие изменения способствуют не только понижению давления в желчных протоках, но и восстановлению согласованной деятельности различных отделов желчевыделительной системы. Кроме того, обнаруженное достоверное снижение уровня СРБ косвенно указывало на уменьшение воспалительных проявлений в желчном пузыре.

Таким образом, применение гимекромена в комплексной терапии при билиарной дисфункции, а также его включение в реабилитационную терапию после курса дегельминтизации у пациентов с хроническим описторхозом мы считаем обоснованной.