

Динамика клинико-лабораторных маркеров холестаза на фоне терапии урсосаном у пациентов с органическими нарушениями дренажной функции желчевыводящих путей

Коркин А.Л., Угорелова Е.А.

Dynamics of clinical-laboratory markers of cholestasis on the ursosan therapy in patients with organic abnormalities of the bile-excreting tracts drainage function

Korkin A.L., Ugorelova Ye.A.

Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, г. Ханты-Мансийск

© Коркин А.Л., Угорелова Е.А.

Изучено влияние терапии урсосаном на эффективность хирургического разрешения холестаза в ранний период после оперативных вмешательств на желчевыводящих путях.

Обследовано 19 здоровых людей и 24 пациента с органическими нарушениями дренажной функции желчных протоков. Проведен анализ клинических, лабораторных и инструментальных критериев холестаза в исследуемых группах до и после проведенной терапии урсосаном и хирургического лечения.

Назначение урсосана в течение 1-й нед после оперативного вмешательства на желчных протоках приводит к трехкратному увеличению случаев полной регрессии клинико-лабораторных маркеров холестаза. Критериями завершения терапии урсосаном может быть нормализация уровня прямого билирубина в сыворотке крови и купирование эффекта сладжирования по результатам ультразвукового исследования желчных протоков и желчного пузыря.

Ключевые слова: холестаз, клинические проявления, диагностика, лечение.

Study of the ursosan therapy influence on the efficiency of the surgical resolution of cholestasis in the early postoperative period on the bile-excreting tracts.

19 healthy people and 24 patients with organic abnormalities of the drainage function of the bile ducts are examined. The analysis of the clinical, laboratory and instrumental criteria of cholestasis is carried out in the tested groups before and after ursosan's therapy and the surgical treatment.

Ursosan's prescription leads to 3 times increase of cases of full regression of clinicolaboratory markers of cholestasis during the first week of the surgery on the bile ducts. The ursosan's therapy should be prolonged more than 8 days after operative restoration of the bile passage on the bile ducts considering high level of lithogenic factors of C bile on these patients as compared to healthy people. The criteria of the completed ursosan's therapy can be the normalization of the conjugated bilirubin level in the serum and or relief of sludging effect according to the ultrasound results of the bile ducts and a gallbladder.

Key words: cholestasis, clinical presentations, diagnostics, treatment.

УДК 616.361-085:615.244-035-037:616.36-008.8

Введение

Заболевания желчевыводящих путей приводят к комплексу нарушений, проявляющихся желчной гипертензией, гепатоцеллюлярной дисфункцией, изменением литогенных свойств желчи, внутри- и внепеченочным холестазом (ХС) [3, 4, 10]. Отсутствие однозначно радикальных способов разрешения этих нарушений определяет поиск дополнительных — ме-

дикаментозных способов восстановления гепатобилиарно-энтеральных взаимодействий [1, 7, 8]. Известные холерические, гепатопротективные и литолитические эффекты препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [2, 5, 6], используемые с целью литолиза желчных конкрементов и лечения холестатических заболеваний печени [2], определяют важность исследования перспектив их использования в сложных случаях комбинированной гепатобилиарной дисфункции.

Материал и методы

В центре хирургии печени и поджелудочной железы на базе ОКБ г. Ханты-Мансийска обследовано 19 здоровых людей (группа сравнения, 12 мужчин, 7 женщин в возрасте $(35,5 \pm 7,6)$ года) и 24 пациента (12 мужчин, 12 женщин в возрасте $(59,3 \pm 10,1)$ года) с заболеваниями, сопровождающимися нарушением дренажной функции желчных путей.

Пациенты с нарушениями дренажной функции желчных протоков были разделены на две группы. Первую группу составили 14 человек после выполнения хирургического лечения. Вторая группа была сформирована из 10 пациентов после комбинированного лечения: хирургической операции и лечения препаратом УДХК.

Хирургическое лечение у пациентов 1-й и 2-й групп включало эндоскопическую папиллосфинктеротомию (ЭПСТ) в комбинации с холедохотомией с дренированием холедоха [9], холедохогепатикоэнтеростомией [8], холецистэктомией [4].

Урсосан — препарат УДХК — назначался пациентам 2-й группы с 1-х сут после хирургического лечения в течение 8 сут из расчета 10 мг на 1 кг массы тела пациента в сутки в два приема — утром и вечером.

Забор крови, желчи и ультразвуковое исследование (УЗИ) желчных протоков выполнены до проведения оперативного лечения и через 8 сут после хирургического вмешательства.

Среди лабораторных маркеров ХС оценивали уровень общего и прямого билирубина, холестерина в сыворотке крови и желчи. Концентрацию билирубина и холестерина определяли унифицированным методом по конечной точке на автоматическом анализаторе Synchron CX 5 Delta (Beckman Coulter, США). Определение уровня альбуминов в печеночной порции желчи проводилось унифицированным методом по конечной точке на автоматическом анализаторе Synchron CX 5 Delta (Beckman Coulter, США) при длине волны 600 нм. Определение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови выполнялось модифицированным, оптимизированным методом по рекомендации Международной организации клинической химии на автоматическом анализаторе Synchron CX 5 Delta фирмы Beckman Coulter при длине волны 340 нм. УЗИ гепатобилиарной системы выполнено с помощью аппарата Acuson Sequoia 512

(Siemens, Германия). При проведении УЗИ оценивали наличие (или отсутствие) расширения внутри- и внепеченочных желчных протоков, макролитов и сладжа в желчном пузыре и желчных протоках. Оценивали клинические маркеры ХС: желтуху, кожный зуд, гипохолию кала до и после проведенного лечения.

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи программы Microsoft Excel и StatSoft. Определяли M — среднее арифметическое значение, σ — стандартное отклонение. Достоверность отличий количественных показателей в исследуемых группах определяли непараметрическим методом с помощью U-теста Манна—Уитни. Для определения достоверности отличий качественных показателей в исследуемых группах использовали критерий согласия Пирсона χ^2 .

Результаты и обсуждение

У пациентов 1-й и 2-й групп выявлено более чем 5-кратное превышение лабораторных маркеров ХС (общего и прямого билирубина) при сопоставлении с существующими нормативами и группой сравнения (таблица).

Анализ биохимического состава печеночной желчи у пациентов 1-й и 2-й группы до проведения лечения показал значительное превышение литогенных факторов: непрямого билирубина, холестерина, альбумина при сопоставлении с таковыми в группе сравнения (см. таблицу).

Полученные данные свидетельствуют о значительной активности литогенеза у пациентов 1-й и 2-й групп до проведения хирургического и медикаментозного лечения.

Это заключение подтверждается результатами УЗИ печени и желчных протоков и данными протоколов операций. У 43 и 50% больных в 1-й и 2-й группах соответственно выявлены признаки сладжирования желчи вне зависимости от основного диагноза, явившегося причиной нарушения желчной проходимости.

В 1-й и 2-й группах пациентов до лечения отмечалась высокая частота цитолиза (79 и 70% случаев соответственно), не связанного с первичным заболеванием печени. Данный факт можно рассматривать как важный эффект билиарной гипертензии (в 93 и 100% случаев по результатам УЗИ для 1-й и 2-й групп соответственно), развивающейся на фоне выраженного внепеченочного ХС.

Динамика клинико-лабораторных проявлений холестаза у пациентов после терапии урсосаном и оперативных вмешательств на билиарной протоковой системе ($M \pm \sigma/N$)

Показатель	Группа сравнения (19 здоровых людей)	1-я группа (14 пациентов)		2-я группа (10 пациентов)	
		Исходный уровень	Уровень показателя на 8-е сут	Исходный уровень	Уровень показателя на 8-е сут
Общий билирубин, мкмоль/л	11,7 ± 2,6**	155,4 ± 140,9	95,9 ± 87,1	109,3 ± 87,7	53,2 ± 43,6
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,8 ± 1,3**	92,4 ± 83,1	63,3 ± 60,3	65,7 ± 60,1	29,9 ± 25,9
<i>Кровь</i>					
Непрямой билирубин, мкмоль/л	10,6 ± 2,9**	112,8 ± 87,6	73,0 ± 54,9	466,5 ± 770,9	113,4 ± 128,5
Альбумин, г/л	0,29 ± 0,07**	1,4 ± 0,8	1,3 ± 0,9	1,2 ± 0,8	0,9 ± 0,5
Холестерин, ммоль/л	0,8 ± 0,1**	1,4 ± 0,4	1,23 ± 0,4	1,2 ± 0,6	0,9 ± 0,6
Снижение прямого билирубина, %	—	—	36,5 ± 13,3	—	49,1 ± 14,2**
Снижение альбумина, %	—	—	20,2 ± 24,6	—	22,0 ± 30,6
Снижение холестерина, %	—	—	11,7 ± 7,9	—	28,7 ± 14,6**
Желтуха, % ее регрессии	0	12	8 (33%)	9	5 (45%)
Кожный зуд, % его регрессии	0	12	5 (58%)	8	3 (62%)
Гипохоллия кала, % ее регрессии	0	12	6 (50%)	8	2 (75%)
Случаи купированного холестаза	—	—	1 (7%)	—	3 (30%)*
<i>Печеночная желчь</i>					

Примечание. M — среднее арифметическое значение, σ — стандартное отклонение, N — количество пациентов с наличием клинических признаков холестаза; % регрессии признака холестаза = $((N \text{ до лечения} - N \text{ после лечения}) / N \text{ до лечения}) \cdot 100$.

* Достоверность отличий частоты разрешения ХС в 1-й и 2-й группах (χ^2 наблюдаемое > χ^2 критического при $p < 0,05$).

** Достоверность отличий показателей при сопоставлении группы сравнения с 1-й и 2-й группой; 1-й и 2-й групп по результатам U -теста Манна—Уитни при $p < 0,05$.

При оценке лабораторных критериев ХС и цитолиза у пациентов 1-й и 2-й групп выявлено, что наличию сладжа соответствует превышение уровня прямого билирубина в сыворотке крови в 10 раз и более и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с существующими нормативами [9] у 89% пациентов. Это превышение прямого билирубина и АСТ в сыворотке крови наиболее точно отражает вероятность формирования сладжа у пациентов исследуемых групп.

Имеющиеся литературные данные об антихолестатическом и литолитическом эффекте препаратов УДХК [2] определили обоснованность и целесообразность назначения урсосана в 1-е сут после проведенного оперативного лечения во 2-й группе.

Установлена значительная регрессия клинических проявлений ХС у пациентов 1-й и 2-й групп на 8-е сут после оперативного лечения (см. таблицу). При этом количество случаев полного разрешения ХС на 8-е сут после проводимой терапии во 2-й группе статистически значимо превышает результаты лечения в 1-й группе (см. таблицу).

При оценке литогенных факторов желчи в 1-й и 2-й группах до и после лечения прослеживается более выраженная статистически значимая регрессия факторов желчи: билирубина, холестерина, альбумина у

пациентов 2-й группы при сопоставлении с 1-й группой (см. таблицу).

Более выраженную регрессию литогенных факторов желчи можно объяснить холерическим эффектом урсосана [2].

Заключение

У пациентов с выраженным ХС терапия урсосаном в предоперационном периоде показана при сладжировании желчи по результатам УЗИ желчных протоков, при 10-кратном увеличении концентрации прямого билирубина в сыворотке крови.

Назначение урсосана в течение 1-й нед после оперативного вмешательства на желчных протоках приводит к более выраженной (статистически значимой) регрессии лабораторных маркеров ХС.

Сроки терапии урсосаном должны быть пролонгированы более 8 сут после оперативного восстановления пассажа желчи по желчным протокам, учитывая сохранение повышенного уровня литогенных факторов печеночной желчи во 2-й группе к концу 1-й нед при сопоставлении с группой сравнения.

Критериями завершения терапии урсосаном может быть нормализация прямого билирубина в сыворотке крови и (или) купирование эффекта сладжиро-

вания по результатам УЗИ желчных протоков и желчного пузыря.

Литература

1. Абдулмуслимов А.М. Роль гепатопротекторов в коррекции функции печени при механической желтухе: дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 108 с.
2. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Схемы лечения. Гастроэнтерология. М.: Литтерра, 2006. 106 с.
3. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. М.: Медицина, 2006. 446 с.
4. Кан В.К. Диагностика и лечение больных с синдромом холестаза // Рус. мед. журнал. 2000. № 7. С. 460—471.
5. Ковалева Н.Б., Осадчая Н.А., Гулина Е.В. Перспективы и возможности лечения холестатических болезней печени // Урсосан — новые возможности в лечении за-

болеваний печени и желчевыводящих путей. М., 2000. С. 26—34.

6. Лазебник Л.Б., Ильченко Л.Ю., Голованова Е.В. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения // Consilium Medicum. 2002. № 6. С. 1—7.
7. Лоранская И.Д., Вишневская В.В., Малахова Е.В. Билиарные дисфункции — принципы диагностики и лечения // Рос. мед. журнал. 2009. № 4. С. 246—250.
8. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. Коррекция проявлений холестаза у больных калькулезным холециститом, перенесших холецистэктомию // Практикующий врач. 2006. № 1. С. 29—33.
9. Медведев В.В., Волчек Ю.З. Клиническая лабораторная диагностика: справочник для врачей / под ред. В.А. Яковлева. СПб.: Гиппократ, 2006. 360 с.
10. Циммерман Я.С. Синдром холестаза: современные представления // Клинич. медицина. 2009. № 9. С. 8—14.

Поступила в редакцию 25.11.2010 г.

Утверждена к печати 01.04.2011 г.

Сведения об авторах

А.Л. Коркин — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии ХМГМА (г. Ханты-Мансийск).

Е.А. Угорелова — аспирантка кафедры госпитальной терапии ХМГМА (г. Ханты-Мансийск).

Для корреспонденции

Коркин Андрей Леонидович, тел.: 8 (346-73) 4-29-20, 8-902-819-7591, факс: 8 (346-73) 4-29-20; e-mail: korkinal2009@mail.ru