

Патогенетические механизмы развития билиарного сладжа и принципы терапии

В последние десятилетия во всех странах мира отмечается увеличение заболеваемости желчнокаменной болезнью (ЖКБ), частота которой повышается каждые 10 лет в среднем в 2 раза. Ежегодно в мире выявляют до 1 млн больных холелитиазом. У каждой пятой женщины и каждого десятого мужчины в желчном пузыре (ЖП) обнаруживают конкременты.

В мировой практике по количеству оперативных вмешательств холецистэктомия занимает 1-е место среди хирургических вмешательств на органах брюшной полости. В США ежегодно выполняется от 300 до 600 тыс. холецистэктомий [1-4].

В свете современных данных ЖКБ рассматривают как длительный многостадийный процесс, при котором периоду камнеобразования предшествуют метаболические изменения, физико-химические сдвиги в составе желчи, приводящие к повышению ее литогенности и снижению сократительной способности ЖП. Повышение литогенности желчи чаще всего обусловлено нарушением соотношения холестерина (ХС), желчных кислот и фосфолипидов. Перенасыщение желчи ХС — результат нарушения сложных биохимических процессов, главным из которых является повышение активности ГМГ-КоА-редуктазы, ведущее к увеличению синтеза ХС, или снижение активности ХС-7-альфа-гидроксилазы, сопровождающееся уменьшением синтеза желчных кислот. При избытке ХС желчь не может поддерживаться в солюбилизированном состоянии, а значит, осаждается в виде кристаллов моногидрата ХС, создавая основу для формирования билиарного сладжа (БС) [4-8].

На III съезде Научного общества гастроэнтерологов России была утверждена и рекомендована для клинического применения классификация ЖКБ, в которой БС впервые выделен в качестве начальной (предкаменной) стадии ЖКБ [9].

В переводе с английского sludge обозначает грязь, муть, ил. В медицинской литературе встречаются и другие названия БС — «микролитиаз», «псевдолитиаз», «билиарный осадок», «плотная желчь» и др.

Анализ литературы свидетельствует о том, что в 8-32% случаях БС трансформируется в желчные камни. Эти данные определяют клиническую значимость БС и обосновывают необходимость как уточнения причин формирования БС, так и разработки методов терапии при данном состоянии, что позволит осуществлять первичную профилактику холелитиаза.

БС определяют как скопление кристаллов ХС, пигментных кристаллов или гранул кальция билирубината в смеси муцина и белка, продуцируемой слизистой оболочкой ЖП. Суспензия БС включает плотные структуры различных размеров — от 0,01 до 5 мм [9-11].

Распространенность БС у лиц с патологией билиарного тракта составляет 24,4-55% [1, 4, 5]. Преобладающим вариантом БС является взвесь микролитов, которая выявляется в 76% случаев, а сгустки неоднородной и замазкообразной желчи с примесью микролитов отмечаются значительно реже — в 12% каждый [10, 12]. У женщин БС встречается чаще, чем у мужчин (соотношение приблизительно 1,4-2,0:1,0).

В процессе формирования холелитиаза важная роль отводится феномену нуклеации. К нуклеирующим факторам относят:

- гликопротеины слизи;
- иммуноглобулины М и G;
- аминопептидазу N;
- свободный ионизированный кальций;
- фосфолипазу C;
- билирубин;
- ряд белков с выраженными гидрофильными свойствами.

Среди нуклеирующих факторов наиболее подробно изучено действие муцинов. Муцингликопротеиновый гель является тем необходимым фактором, который обеспечивает нуклеацию кристаллов ХС. Гель плотно прилипает к слизистой оболочке ЖП, на нем фиксируются микрокристаллы ХС и слипшиеся везикулы. Склеивание и агрегация везикул происходят в геле постоянно до образования макроскопически видимых жидких кристаллов (БС).

К белкам, ускоряющим осаждение ХС, кроме муцина, относят аминопептидазу N, альфа-1-гликопротеин, иммуноглобулины, фосфолипазу C, напротив, ингибируют

процесс ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные препараты.

Аполипопротеины A1 и A2 замедляют осаждение ХС. Нарушение динамического равновесия между пронуклеирующей и антинуклеирующей системами в сторону преобладания процессов нуклеации приводит к формированию матрицы, на которую в дальнейшем осаждаются кристаллы ХС или билирубина, что макроскопически определяется в виде различных вариантов БС [12].

К факторам риска развития БС относится голодание, вероятность которого повышается с увеличением времени. В течение 3 нед голодания БС развивается у 6% больных, между 4-й и 6-й недель — у 50%, достигает 100% после 6 нед голодания. БС при голодании формируется в результате снижения моторики ЖП, стаза желчи, повышения тонуса сфинктера Одди, ограничивающих поступление желчи в двенадцатиперстную кишку и, как следствие, провоцирующих нарушения энтерогепатической циркуляции. Низкое содержание в рационе пищевых волокон замедляет кишечный транзит, что способствует повышенному всасыванию вторичных желчных кислот (дезоксихолевой кислоты), в результате чего повышаются литогенные свойства желчи. Длительное парентеральное питание приводит к расширению и гипокинезии ЖП, способствует формированию БС.

Употребление пищи с высоким содержанием ХС повышает его уровень в желчи. Рафинированные углеводы увеличивают насыщение желчи ХС, в то время как небольшие дозы алкоголя оказывают обратное действие.

Многочисленные исследования показали, что у 25-30% женщин в течение беременности формируется БС в ЖП, а у 2,5% образуются камни. Причиной метаболических нарушений, ведущих к дестабилизации биохимического состава желчи в этих случаях, является повышение уровня эстрогенов в крови. Кроме того, в последнем триместре беременности в результате давления увеличенной матки на органы брюшной полости снижается сократительная функция ЖП [13-15].

Применение пероральных контрацептивов, а также прием эстрогенсодержащих препаратов в период менопаузы усиливают литогенные свойства желчи, вызывают гипотонию ЖП, снижают выработку желчных кислот.

Риск развития БС повышен при приеме препаратов кальция при лечении остеопороза у женщин в менопаузальном периоде. Спазм сфинктера Одди и нарушение оттока желчи могут быть причинами возникновения БС у наркозависимых лиц.

Лечение октреотидом приводит к перенасыщению желчи ХС, снижению двигательной активности ЖП, формированию БС и образованию желчных камней. Цефтриаксон повышает риск развития БС в том случае, когда его уровень в желчи превышает допустимый. Цефтриаксон соединяется с кальцием, образуя нерастворимую соль. Прием препаратов, снижающих уровень липидов в крови (наиболее изучен клофибрат), способствует уменьшению секреции желчных кислот, увеличению экскреции ХС и повышению литогенных свойств желчи [3, 5, 11].

При циррозе печени, вирусных гепатитах БС выявляют у 30% пациентов в связи с тем, что нарушение функции гепатоцита, вызываемое вирусами, отражается на процессах желчеобразования.

Важную роль играет состояние микробиоценоза кишечника. Изменение состава микрофлоры может привести к нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот — одной из причин образования камней в ЖП.

Билиарная дисфункция имеет большое значение в патогенезе холелитиаза. В случае сохраненной эвакуаторной функции ЖП даже при наличии литогенной желчи и запуске процессов кристаллизации ХС частота формирования БС и образования желчных камней не превышает 8-12%. Это обусловлено тем, что в течение суток в процессе



Т.Д. Звягинцева

пищеварения ЖП многократно сокращается, эвакуируя не менее 50% пузырной порции желчи [6, 9].

Застой желчи в ЖП по принципу обратной связи угнетает холерез. При этом уменьшается синтез солюбилизаторов ХС — лецитина, желчных кислот и их конъюгатов, что приводит к повышению литогенности желчи. Для билиарного литогенеза клиническое значение имеет лишь дисфункция ЖП по гипокинетическому типу. Гипомоторный ЖП не способен эвакуировать все частицы, подвергшиеся агрегации. Доказана положительная корреляция между выраженностью гипокинетической дисфункции и индексом литогенности желчи. Помимо этого, моторно-тонические расстройства могут вызывать развитие воспалительных и застойных явлений в билиарном тракте, приводя к формированию БС [6-8, 10].

Опорожнение ЖП затрудняется при метеоризме, беременности, а также в случае снижения чувствительности и уменьшения количества рецепторов к холецистокинину, мотилину и другим стимуляторам двигательной активности, что отмечается при хроническом и ксантогранулематозном холецистите, холецистозах (холестерозе, аденомиоматозе) ЖП.

С возрастом снижается чувствительность рецепторного аппарата ЖП к различным стимуляторам, в т. ч. к холецистокинину.

При болезни Крона с преимущественной локализацией в терминальном отделе тонкой кишки частота камнеобразования достигает 26,4% [9].

Риск развития холелитиаза повышается при резекции терминального отдела тонкой кишки, в котором происходит активное всасывание желчных кислот. Субтотальная и тотальная гемиколэктомия также увеличивают риск образования желчных камней.

Для формирования БС, а в дальнейшем и желчных конкрементов пусковым механизмом являются два фактора — снижение эвакуаторной функции ЖП и перенасыщение желчи ХС.

Классификация БС [9]:

- микролитиаз (мелкие, до 4-5 мм, гиперэхогенные включения без акустической тени);
- замазкообразная желчь;
- сочетание замазкообразной желчи и микролитов.

В зависимости от состава БС выделяют следующие 3 группы:

- наличие кристаллов ХС моногидрата в сочетании с муцином;
- преобладание в составе соединений кальция;
- преобладание в составе гранул пигментов, содержащих билирубин.

Основным методом диагностики БС является ультразвуковое исследование, чувствительность метода составляет 13-65%, а специфичность достигает 96% [1, 4, 9, 11, 16, 17].

По результатам ультразвукового исследования выделяют такие формы БС:

- взвесь гиперэхогенных частиц — точечные, единичные или множественные, смещающиеся, гиперэхогенные образования, не дающие акустической тени, выявляемые при изменении положения тела пациентом;
- эхогенная желчь с наличием сгустков — эхогенная желчь с наличием единичных или множественных участков повышенной эхогенности, имеющих четкие или размытые контуры, смещаемых, без акустической тени за сгустком;

Продолжение на стр. 7.

Т.Д. Звягинцева, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, И.И. Шаргород, к.м.н., доцент, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Патогенетические механизмы развития билиарного слагжа и принципы терапии

Продолжение. Начало на стр. 3.

• замазкообразная желчь — эхонеоднородная желчь с наличием участков, приближающихся по эхогенности к паренхиме печени, смещаемых или фиксированных к стенке ЖП, с четкими контурами, не дающих акустическую тень.

БС часто сопровождается снижением сократительной функции ЖП, что является одним из факторов патогенеза холелитиаза. При БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц стенка ЖП обычно не изменена, при других вариантах могут быть выявлены ультразвуковые признаки воспаления. Нередко БС сочетается с холестерозом ЖП.

Информативным методом в диагностике БС является эндоскопическая ультрасонография (чувствительность — 92-96%, специфичность — 86-100%). Ультрасонография показана и в тех случаях, когда имеются трудности в проведении дифференциальной диагностики, например, между фиксированным к стенке ЖП сгустком замазкообразной желчи и пристеночными образованиями опухолевого генеза.

При биохимическом исследовании сыворотки крови примерно у половины больных выявляют повышенные уровни общего ХС.

В патогенезе формирования БС важную роль играют дисфункции сфинктерного аппарата билиарного тракта. Поэтому при обследовании больного с БС необходимо иметь представление о функциональном состоянии сфинктерного аппарата желчевыводящих путей и, в частности, сфинктера Одди.

Одним из наиболее информативных методов оценки функционального состояния желчевыводящих путей и биохимического состава желчи является этапное хромотическое дуоденальное зондирование. Применение данного метода с изучением стимулированного дебита желчи и количества основных ее компонентов дает возможность в рамках одного исследования диагностировать нарушения процессов желчеобразования, желчеотделения, моторики билиарного тракта и выявлять степень билиарной недостаточности при БС. Исследования свидетельствуют о том, что часто причиной гипокинезии ЖП и, как следствие, причиной формирования БС является гипертонус сфинктера Одди.

Изучение биохимического состава желчи и липидного спектра крови показывает, что холато-холестериновый коэффициент при БС снижен, хотя и в меньшей степени, чем при холецистолитиазе. Время нуклеации желчи у пациентов с БС меньше, чем у здоровых лиц, но больше, чем у больных холецистолитиазом.

Изменения липидного спектра крови у пациентов с БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц достоверно не отличаются от показателей здоровых лиц, а при наличии замазкообразной желчи близки к показателям больных холецистолитиазом.

Клиническая симптоматика при БС неспецифична. У большинства пациентов БС протекает латентно, в ряде случаев может проявляться болевым и диспепсическим синдромами. У 39% больных с БС в форме взвеси гиперэхогенных частиц и у 37,5% пациентов в форме эхонеоднородной желчи с наличием сгустков клинические проявления БС отсутствуют, в то время как при БС в форме замазкообразной желчи в 100% случаев выявляются клинические симптомы билиарной диспепсии. Боль может провоцироваться как непосредственно БС, так и возникать вследствие спазма гладкой мускулатуры сфинктерного аппарата желчевыводящих путей. Билиарные дисфункции чаще отмечаются у женщин, преимущественно молодого возраста, астенического телосложения, с лабильной психикой, при пониженном питании; клинически проявляются местными и общими симптомами.

БС, содержащий микролиты, может свободно проходить по всей протоковой системе, постоянно раздражая богатую болевыми рецепторами слизистую оболочку желчевыводящих путей (особенно сфинктерного аппарата), и обуславливать возникновение болевого синдрома. Причиной боли при БС могут быть дисфункция сфинктерного аппарата желчевыводящих путей и дисфункция сфинктера Одди, частота которых при БС составляет 50-93% [18].

Длительное существование БС не только обуславливает клиническую симптоматику, но и способствует развитию осложнений: острого холецистита, т. н. отключенного ЖП,

гнойного холангита в 7,1% случаев. Тяжелым осложнением БС является острый панкреатит. Частота выявления БС у больных с так называемым идиопатическим панкреатитом составляет 30-75%. При исследовании желчи в течение первых суток от начала панкреатической атаки частота выявления БС достигает 80% [9, 10, 19].

У пациентов с наличием БС и абдоминальной боли его исчезновение в течение 3 лет наблюдается в 50% случаев, формирование желчных конкрементов — в 5-15%, развитие осложнений (билиарной колики, панкреатита, холангита) — в 10-15% [20, 21].

Одним из тяжелых осложнений БС является развитие рубцового сужения дистальных отделов холедоха и сфинктера Одди. В результате этого формируются прежде всего внутрипротоковая панкреатическая гипертензия и хронический обструктивный панкреатит. Реже вследствие стеноза холедоха развивается механическая желтуха.

Таким образом, БС может протекать бессимптомно или проявляться клинической симптоматикой, ухудшающей качество жизни пациентов, а у части больных приводить к тяжелым осложнениям.

Эти факты доказывают необходимость элиминации БС, сочетая два подхода: снижение литогенности желчи и улучшение сократительной функции ЖП.

Ряд авторов рекомендуют не назначать терапию пациентам с БС, не имеющим клинических проявлений. Но мы не всегда можем утверждать, что только одна причина привела к формированию БС, и гарантировать его регресс [1, 4, 5, 9, 11].

Всем пациентам с БС следует рекомендовать регулярный (каждые 3-4 ч) прием пищи, исключение длительных периодов голодания. Диета у больных с БС должна быть сбалансирована по содержанию белков (мясо, рыба, творог) и жиров, преимущественно растительных. Рациональное употребление белков и жиров повышает холато-холестериновый коэффициент и снижает литогенность желчи. Высококалорийную и богатую ХС пищу необходимо исключить из рациона. Входящие в состав растительных масел полиненасыщенные жирные кислоты способствуют нормализации обмена ХС, восстановлению клеточных мембран, участвуют в синтезе простагландинов и нормализуют сократительную функцию ЖП. Соблюдение диеты способствует снижению спастического сокращения мышц ЖП и сфинктера Одди, которые могут вызвать миграцию БС.

При адекватном консервативном лечении пациента возможна полная элиминация БС из полости ЖП. Это позволяет предотвратить прогрессирование заболевания и избежать оперативного вмешательства [12, 17].

В настоящее время накоплен большой опыт эффективного применения селективного миотропного спазмолитика мебеверина гидрохлорида (препарата Дуспаталин производства компании Abbott) у пациентов с билиарной патологией, в т. ч. с БС. Использование данного препарата не только купирует боль билиарного типа, но и улучшает реологические свойства желчи, сокращает сроки элиминации БС. Монотерапия Дуспаталином (200 мг 2 р/сут в течение 15 дней) приводила к снижению содержания ХС и повышению концентрации холевой кислоты как в пузырной, так и в печеночной порции желчи [12, 22].

В клетках гладкой мускулатуры, кроме мускариновых рецепторов, находятся α_1 -адренорецепторы, которые ассоциированы с депо ионов кальция на клеточной оболочке. При стимуляции рецепторов норадреналином ионы кальция поступают внутрь клеток и вызывают открытие калиевых каналов. Выход ионов калия из клетки приводит к гиперполяризации оболочки и снижению мышечного тонуса. Дуспаталин блокирует наполнение депо внеклеточным кальцием, поэтому при активации α_1 -адренорецепторов в его присутствии депо опустошается, но вновь не заполняется. В связи с этим отток ионов калия из клетки является кратковременным, а стойкого снижения мышечного тонуса не происходит. Таким образом, применение Дуспаталина предупреждает спазм гладкомышечных клеток, но не вызывает их стойкую атонию.

Использование данного спазмолитика блокирует натриевые каналы клеточной мембраны, в связи с чем поступление в клетку ионов натрия, а следовательно, и кальция становится невозможным. Вследствие этих процессов значительно уменьшается интенсивность мышечного сокращения [23].



Т.Д. Звягинцева

Особенностью Дуспаталина является его способность не только купировать мышечный спазм, но и блокировать развитие порочного круга: спазм — ишемия тканей — отек тканей — боль — усиление спазма. После приема внутрь препарат метаболизируется с образованием вератровой кислоты и мебеверинового спирта, что обуславливает (за счет высокой концентрации вератровой кислоты) быстрое начало действия препарата — через 20-30 мин [23, 24].

Дуспаталин имеет обширную доказательную базу: препарат внедрен в клиническую практику в 1965 г., зарегистрирован более чем в 70 странах мира, ежегодно назначается более 6,5 млн пациентов, эффективность и безопасность подтверждена длительным опытом его применения (около 50 лет), а также результатами двойных слепых плацебо контролируемых клинических исследований с участием более 3,5 тыс. пациентов [24-30, 39].

Данный препарат оказывает выраженное селективное спазмолитическое действие на сфинктер Одди и ЖП, для него характерно отсутствие холинергических, вазодилатирующего и кардиотропного эффектов, быстрое действие при пероральном приеме. Дуспаталин назначают в форме капсул пролонгированного действия по 200 мг 2 р/сут. Эффект после приема Дуспаталина возникает быстро и сохраняется в пределах 12 ч, что делает возможным его двукратный прием в сутки и является преимуществом данного препарата по сравнению с другими спазмолитиками.

По данным ряда авторов [17, 35, 36], предложено проводить монотерапию Дуспаталином при дисфункции сфинктера Одди после холецистэктомии. При проведении клинических исследований было показано, что на фоне 2-недельной терапии данным препаратом у больных, перенесших холецистэктомию и имеющих функциональные нарушения сфинктерного аппарата билиарного тракта, отмечается положительная динамика в купировании боли, а также нормализация как измененных лабораторных, так и ультразвуковых показателей.

Имеются сообщения российских авторов [30] о положительном терапевтическом эффекте Дуспаталина при лечении внепеченочных билиарных дисфункций на фоне липидного дистресс-синдрома с его ранним манифестным проявлением (холестерозом ЖП) и при холестерозе фатерова сосочка. Дуспаталин назначали в дозе 100 мг 4 р/сут в течение 2 мес. Результаты исследований свидетельствуют о том, что при липидном дистресс-синдроме длительная терапия данным препаратом способствует восстановлению нарушенной секреторной функции печени.

По данным М.А. Бутова и соавт. [31], после терапии Дуспаталином у всех пациентов с дисфункцией сфинктера Одди отмечается уменьшение времени латентного опорожнения ЖП, снижение индекса секреторного давления печени и индекса остаточного холестатического давления.

Дуспаталин был применен у больных хроническим холециститом с дисфункцией ЖП по гипотоническому типу, острой атаккой хронического панкреатита. Всем пациентам назначали препарат в форме капсул по 200 мг 2 р/сут на протяжении 2-4 нед. На основании полученных положительных результатов лечения авторы делают вывод о том, что Дуспаталин является эффективным средством терапии хронического холецистита с наличием застоя в ЖП и спазмом сфинктера Одди [32, 33].

Селективный миотропный спазмолитик не накапливается в организме; даже у пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется. Препарат обладает антиспастическим и прокинетическим эффектами. В последнее время появились сведения, что Дуспаталин оказывает и анестезирующее действие [37].

Патогенетически обосновано для лечения больных с БС использовать препараты урсодезоксихолевой кислоты, благодаря применению которых уменьшается насыщенность желчи ХС за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени.

При неэффективности консервативной терапии проводится консультация хирурга для решения вопроса о целесообразности оперативного лечения.

Таким образом, изучение факторов, способствующих формированию БС, создало возможность разработки эффективных методов его ликвидации.

Список литературы находится в редакции.

