



Практическая гастроэнтерология

Л.И. Буторова

**Холестероз желчного
пузыря: патогенез,
клиника, диагностика,
принципы консервативной
терапии**

Пособие для врачей

Москва
2012

Национальное общество по изучению проблем липидологии
и ассоциированных метаболических заболеваний
Секция липидологии и ассоциированных
метаболических заболеваний Российского научного
медицинского общества терапевтов
Школа Липидологии и ассоциированных
метаболических заболеваний

Л.И. Буторова

**Холестероз желчного пузыря:
патогенез, клиника,
диагностика, принципы
консервативной терапии**

Пособие для врачей

Москва
2012

УДК 616.366
ББК 54.135.2,4
Б93

Буторова, Людмила Ивановна.

Холестероз желчного пузыря: патогенез, клиника, диагностика, принципы консервативной терапии : пособие для врачей / Нац. о-во по изуч. пробл. липидологии и ассоциир. метабол. заболеваний, Секция липидологии и ассоциир. метабол. заболеваний Российского науч. мед. о-ва терапевтов, Шк. липидологии и ассоциир. метабол. заболеваний. - М. : Форте принт, 2012. - 52 с. : ил.

ISBN 978-5-905757-04-4

Пособие предназначено для практических врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, аспирантов, слушателей курсов повышения квалификации и студентов медицинских институтов.

В пособии изложены современный взгляд на проблему нарушения обмена липидов в организме на примере холестерин-ассоциированного заболевания желчного пузыря – холестерозе желчного пузыря. Представлены данные по эпидемиологии, основных патогенетических звеньях заболевания. Особое внимание уделено возможностям ранней диагностики и консервативному лечению холестероза желчного пузыря препаратами урсодезоксихолевой кислоты в условиях поликлинического звена.

Сведения об авторе:

Буторова Людмила Ивановна, кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог поликлиника № 209 г. Москвы
e-mail: ludmilabutorova@mail.ru

УДК 616.366
ББК 54.135.2,4

Сдано в набор 02.04.2012
Подписано в печать 26.04.2012
Формат 60x90/16. Бумага мелованная, 115 г
Гарнитура FreeSet. Печать офсетная
Тираж 10 000 экз. Заказ 02439

Оригинал-макет подготовлен ООО «Форте принт».
127473, Москва, ул. Краснопролетарская, д. 16, стр. 1.
Тел.: (495) 234-40-88

ISBN 978-5-905757-04-4

© Л.И. Буторова

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| Холестероз желчного пузыря..... | 4 |
| Эпидемиология холестероза желчного пузыря..... | 6 |
| Этиология и патогенез холестероза желчного пузыря..... | 7 |
| Классификация, клиника и диагностика холестероза желчного пузыря. | 18 |
| Клиническая картина..... | 20 |
| Инструментальные методы диагностики | 22 |
| Тактика ведения больных с ХЖП | 27 |
| Литература | 35 |

Холестероз желчного пузыря

Холестероз желчного пузыря (ХЖП) – обменное заболевание, в основе которого лежит диффузное или очаговое накопление в его стенке липидов, преимущественно в виде свободного и этерефицированного холестерина, приводящее к изменению функций желчного пузыря, не сопровождающееся воспалительным процессом. При холестерозе липиды обнаруживаются преимущественно в эндотелиальных клетках слизистой оболочки желчного пузыря.

Среди гиперпластических холецистозов холестероз является наиболее частой патологией. Многие авторы рассматривают ХЖП как главную причину формирования внепеченочных билиарных дисфункций у пациентов с нарушениями липидного обмена. Холестероз необходимо дифференцировать с аденомиоматозом, при котором имеется истинная гиперплазия железистой ткани слизистой оболочки желчного пузыря.

В 1857 г. R. Virhov впервые обнаружил в слизистой оболочке желчного пузыря зернистые жировые массы, видимые невооруженным глазом: «... Специфической картиной внутренней поверхности желчного пузыря считается наличие множественных образований, различных оттенков желтого цвета...». При сопоставлении внешних изменений слизистой оболочки с гистологическими данными становится ясно, что эти желтоватые образования есть не что иное, как вершины ворсинок со скоплением пенистых клеток в апикальной части, просвечивающие сквозь однослойный эпителий. Поскольку вид ворсинок слизистой оболочки желчного пузыря чрезвычайно разнообразен и имеет индивидуальный характер, появились образные названия этой патологии, отражающие в большей степени эмоциональное восприятие исследователей. Например, «малиновый», «землянично-ягодный», «рыбьечешуйчатый», «медово-чеистый», «крапчатый» и т. д.

В 1923 г. Вoyer обнаружил, что липидные отложения в оболочке желчного пузыря представлены эфирами холестерина и в меньшей степени «чистым холестерином».

Первым высказал предположение о возможной взаимосвязи между депонированием липидов в стенке желчного пузыря и нарушениями холестеринового обмена S. Mentzer в 1925 г., им же был предложен термин «холестероз».

M. Feldmann в 1956 г. впервые изложил концепцию патогенеза ХЖП, согласно которой желчному пузырю отведена пассивная роль «органа-мишени», а доминирующим фактором являются нарушения липидного обмена, инициирующие накопление холестерина в стенке желчного пузыря. Впервые официально «липидная» теория патогенеза холестероза желчного пузыря была изложена на 11 Всемирном гастроэнтерологическом конгрессе. С этого времени холестероз желчного пузыря рассматривается как местное проявление системного нарушения метаболизма холестерина в печени.

По данным трансабдоминальной ультрасонографии частота выявления ХЖП у пациентов с атерогенной дислипидемией составляет около 70%. У больных с ХЖП преобладает IIa тип дислипидемии (76,3%): повышение уровня общего холестерина, ХС- липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП).

Холестероз часто обнаруживают у больных с коронарным атеросклерозом, гипертонической болезнью, неалкогольной жировой болезнью печени, что позволяет рассматривать желчный пузырь как орган-мишень при атерогенной дислипидемии.

При холестериновой инфильтрации стенок желчного пузыря нарушается его сократительно-эвакуаторная функция. В условиях перенасыщения желчи холестерином это способствует образованию холестериновых камней. Ряд авторов рассматривают холестероз желчного пузыря как стадию (форму) желчнокаменной болезни.

Эпидемиология холестероза желчного пузыря

Данные о распространенности холестероза желчного пузыря варьируют по сведениям, предоставленным разными авторами, в чрезвычайно широких пределах – от 3–5% до 40–70%. Этот факт можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, методами диагностики ХЖП (макроскопическая или гистологическая оценка операционного материала или аутопсий, различной информативностью инструментальных методов исследования). Во-вторых, прицельным исследованием, направленным на выявление не только легко диагностируемых форм, но и начальных проявлений заболевания. В-третьих, ХЖП может сочетаться с другой гепатобилиарной патологией, имеющей более выраженные патологические проявления, а сам при этом оставаться в тени основного заболевания.

Разноречивы сведения и о частоте обнаружения различных форм ХЖП. Это обусловлено тем, что до операции, как правило, диагностируют полипозные формы, распознавание которых при ультразвуковом исследовании не представляет особого труда. В то время как в общей популяции больных ХЖП этот вид липидной инфильтрации стенки желчного пузыря по сравнению с другими формами встречается значительно реже.

При анализе материала, полученного при холецистэктомии, холестероз желчного пузыря встречается в 8–30% случаев. Посредством УЗИ холестероз выявляется у 8–12% больных гастроэнтерологического профиля и у $\geq 50\%$ пациентов с билиарной патологией. Следует отметить, что у больных с абдоминальной формой ожирения УЗИ органов брюшной полости с целью обнаружения ХЖП может давать до 30% ложноотрицательных результатов.

У мужчин и женщин по данным аутопсий ХЖП встречается одинаково часто, однако по результатам хирургической статистики данная патология преобладает у женщин, что возможно объясняется

более частым среди женщин хирургическим вмешательством по поводу холецистолитиаза.

Развитие холестероза желчного пузыря возможно в любом возрасте, однако наиболее часто данным заболеванием страдают люди в возрасте 30–50 лет.

У большинства ($\geq 80\%$) пациентов ХЖП сочетается с различными проявлениями атеросклероза, неалкогольным стеатозом/стеатогепатитом, абдоминальным ожирением, сахарным диабетом и стеатозом поджелудочной железы. У более 50% больных с метаболическим синдромом выявляется холестероз желчного пузыря.

Представляют интерес приводимые в литературе сведения о наибольшей распространенности ХЖП в Чили, а наименьшей в Средней Азии, что связывают с особенностями питания в этих регионах.

Этиология и патогенез холестероза желчного пузыря

К группе риска по ХЖП относятся лица с дислипидемией, сахарным диабетом, гипотиреозом, неалкогольной жировой болезнью печени, абдоминальным ожирением. Установлено, что увеличение массы жира тела на 1 кг приводит к приросту экскреции холестерина на 20 мг в сутки. Увеличение секреции в желчь «экзогенного» холестерина происходит при нерациональном питании с избыточным потреблением животной пищи и недостатком в рационе растительных продуктов (источников нерастворимых и растворимых пищевых волокон). Важнейшей причиной переизбытка в желчи холестерина являются сопутствующие прогрессирующему атерогенезу иррегуляция гена, кодирующего активность β -гидрокси- β -метил-глутарил-коэнзима А-редуктазы – ГМК: КоА-редуктазы (ключевого фермента синтеза холестерина в гепатоцитах), и угнетение 7- α -гидроксилазы (основного фермента синтеза желчных кислот из холестерина). Возможно генетически детерминированное увеличение активности ГМК–КоА-редуктазы и снижение 7- α -гидроксилазы.

При гистологическом исследовании ткани печени у больных с ХЖП и атерогенной дислипидемией четко прослеживается его ассоциация со стеатогепатитом (53,4%), стеатозом (33,3%), фиброзом портальных трактов печени (13,3%). Это позволяет считать, что холестероз формируется на фоне нарушений липидного метаболизма на уровне гепатоцита и протекает параллельно развитию жировой болезни печени.

В норме в печени синтезируется и метаболизируется большая часть эндогенных липидов: холестерин (ХС), эфиры холестерина (ЭХ), триглицериды (ТГ), липопротеиновые комплексы. Липопротеин – это сферическая частица, состоящая из «ядра» – сконцентрированных ТГ и ЭХ и «внешней оболочки», в состав которой входят фосфолипиды, свободный холестерин и белки аполипопротеины (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика липопротеинов гепатоцитов

| Основные характеристики | Липопротеины очень низкой плотности-ЛПОНП | Липопротеины промежуточной плотности-ЛППП | Липопротеины низкой плотности-ЛПНП | Липопротеины высокой плотности-ЛПВП |
|-------------------------|---|---|------------------------------------|---|
| Диаметр (нм), % | 25–75 | 22–24 | 19–23 | 6–12 |
| Место образования | Гепатоциты (из ТГ, ЭХ и Апо-В100) | Катаболизм ЛПОНП | Катаболизм ЛПОНП | Гепатоциты Энтероциты |
| Основная функция | Хранение и транспорт эндогенных ТГ и ХС | Предшественник ЛПНП | Транспорт холестерина | Обратный транспорт холестерина от тканей к печени |
| Состав в % | | | | |
| ТГ | 65 | 2 | 5 | 5 |
| Холестерин | 15 | 25 | 50 | 20 |
| Фосфолипиды | 10 | 35 | 25 | 25 |
| Аполипопротеины | 10 | 20 | 20 | 55 |
| Аполипопротеины | В100, С, Е | В100, Е | В100 | А, С, Е |

Биосинтез и распад липидов контролируются печенью с помощью механизмов обратной связи: избыточное поступление в печень липидов тормозит их синтез, а недостаточное – усиливает. При длительной дислипидемии нарушается липорегуляторная функция гепатоцитов. Избыток внутриклеточного холестерина блокирует активность гена, ответствен-

ного за синтез ЛПНП-рецепторов. При этом происходит ингибирование синтеза ЛПНП-рецепторов не только на мембранах гепатоцитов, но и на клетках макрофагально-моноцитарного ряда, в том числе и на купферовских клетках. Это приводит, во-первых, к нарушению рецептор-опосредованной регуляции обмена холестерина, во-вторых, к подавлению альтернативного механизма метаболизма избытка ЛПНП – через их окисление купферовскими клетками. В результате поддерживается высокий уровень богатых холестерином ЛПНП (ХС-ЛПНП включают до 50% холестерина, переносимого плазмой).

Многие функции липопротеинов в гомеостазе липидов осуществляются находящимися на них апо-белками. Аполипопротеины связываются с рецепторами тканей, поглощающих липиды, одновременно являясь ко-фактором ферментов, ответственных за их расщепление. Аполипопротеины (апо-ЛП) AI и AII входят в состав плазменных антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Апо-А-содержащие липопротеины являются средством обратного транспорта ХС, причем не только из клеток, но и из апо-В-содержащих липопротеинов. Апо-В-липопротеины выполняют функцию доноров или резервуара холестерина, транспортируемого из гепатоцитов, где синтезируется его основное количество, в периферические клетки. Таким образом, апопротеины и рецепторы к ним, присутствующие на мембранах гепатоцитов, контролируют скорость поглощения и деградациии липопротеиновых частиц, т.е. уровень липидов плазмы, и косвенно скорость синтеза холестерина в печени. Даже нормальный уровень холестерина сыворотки не исключает нарушений в системе его внутриклеточного транспорта, а именно в концентрации различных фракций липопротеинов.

В последние годы установлено, что развитие ХЖП происходит на фоне изменения уровня апопротеинов в пузырной желчи, что подтверждается уменьшением концентрации апо-протеина В и увеличени-

ем концентрации апопротеина А1 в желчи, который выполняет роль солюбилизатора холестерина, что обуславливает развитие холестероза желчного пузыря.

Таким образом, развитие холестероза желчного пузыря является проявлением нарушений корпоративного взаимодействия липорегуляторных функций печени при дислипидемии.

В патогенезе ХЖП выделяют следующие механизмы:

1. Нарушение липидного обмена (увеличение уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП в крови).
2. Увеличение концентрации холестерина и/или изменение соотношения желчных кислот и холестерина в желчи.
3. Увеличение всасывания желчных мицелл, включающих холестерин, абсорбтивным эпителием слизистой оболочки желчного пузыря.
4. Изменение концентрации и соотношения аполипопротеинов сыворотки крови;
5. Нарушение моторно-эвакуационной функции желчного пузыря.

Большинство современных исследователей так же, как и R. Wirchow (1857), Aschoff (1906), считают, что при холестерозе липиды поступают в стенку желчного пузыря из желчи.

При гиперхолестеринемии повышается секреция холестерина (ХС) в желчь, причем секреция свободного холестерина преобладает над секрецией его эфиров. В нормальных условиях это компенсируется увеличенным выделением в желчь первичных желчных кислот (ЖК): холевой и хенодезоксихолевой, которые блокируют ГМК-КоА-редуктазу (фермент, определяющий скорость синтеза холестерина в гепатоцитах), что приводит к снижению концентрации ХС в желчи.

Перенасыщение желчи холестерином может быть связано с отсутствием адекватного увеличения синтеза желчных кислот, что нарушает соотношение ХС/ЖК. Причем концентрация холестерина увеличи-

ваются преимущественно за счет ХС-ЛПНП. Стойкая гиперхолестеринемия приводит к изменению пропорционального соотношения холевой и хенодезоксихолевой кислот (ХДХК) в желчи в сторону увеличения ХДХК, влияет на физико-химические свойства желчи, меняя пропорцию глициновых и тауриновых конъюгатов первичных желчных кислот в сторону увеличения более полярных тауриновых соединений. В результате этого нарушаются стабильность, транспортные и солюбилизирующие свойства желчных мицелл. Тауриновые конъюгаты желчных кислот (холевая кислота в меньшей степени) повышают диффузию холестерина в составе желчных мицелл в направлении апикальной мембраны эпителиоцитов слизистой оболочки желчного пузыря. Это приводит к избыточному всасыванию желчных мицелл эпителием желчного пузыря. При перенасыщении желчи холестерином увеличивается его абсорбция каемчатым эпителием слизистой желчного пузыря, что приводит к усилению пассивного и активного транспорта холестерина в цитоплазму клетки.

Повышение концентрации холестерина в желчи в отсутствие гиперхолестеринемии может быть вызвано уменьшением пула желчных кислот. Пул желчных кислот поддерживается их энтерогепатической циркуляцией. Однако при длительном прерывании энтерогепатической циркуляции (что наблюдается при атонии желчного пузыря, в ночное время, при голодании) их оказывается недостаточно для образования такого количества мицелл, которое необходимо для удержания холестерина в растворенном состоянии.

Существует определенный предел перенасыщения желчи холестерином, за которым развивается либо холестероз желчного пузыря (если сохранена способность желчи солюбилизовать ХС), или при снижении этой способности – холелитиаз.

Формирование холестероза во многом определяется особенностями всасывательной способности желчного пузыря. Установлено, что и в норме стенка желчного пузыря абсорбирует определенное коли-

чество желчных мицелл, содержащих свободный холестерин и/или его циклических предшественников. Треть абсорбированного холестерина поступает в серозную оболочку пузыря в составе желчных мицелл, две трети возвращается в желчь, и депонирования липидов в стенке желчного пузыря не происходит. Абсорбированный холестерин в дальнейшем эстерифицируется в эндоплазматическом ретикулуме и связывается с аполипопротеинами, синтезированными в стенке желчного пузыря, и транспортируется по лимфатическим сосудам в общий кровоток и в печень.

Всасывание холестерина слизистой оболочкой определяется его концентрацией в желчи в составе желчных мицелл и длительностью контакта со слизистой оболочкой. Таким образом, пусковым моментом в развитии холестероза желчного пузыря является появление необычного для данного органа всасывания желчных мицелл абсорбтивным эпителием слизистой оболочки желчного пузыря с последующим нарушением эвакуации холестерина.

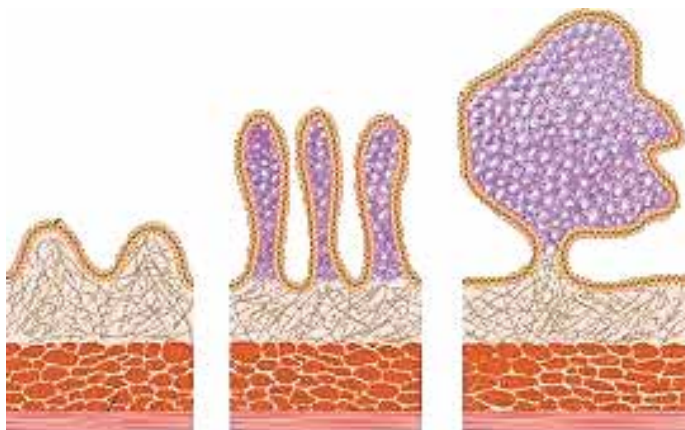
Всасывание осуществляется путем не только пассивной диффузии, но и энергозависимым эндоцитозом, поэтому концентрация различных составляющих желчи будет выше в слоях, прилежащих к слизистой оболочке, чем в просвете желчного пузыря. Образующийся градиент концентрации липидов желчи способствует дальнейшему наслоению и преципитации, что объясняет отложение холестерина преимущественно на поверхности слизистой оболочки.

При нарушении транспорта липидов из клеток в кровь (вследствие ингибирования или недостаточного синтеза аполипопротеинов) эпителиальные клетки желчного пузыря накапливают желчные мицеллы в виде липидных капель в своей цитоплазме. Активированные тканевые макрофаги фагоцитируют желчные мицеллы и трансформируют их в вакуоли, содержащие эфиры холестерина. Макрофаг, в котором накапливается большое количество вакуолей с эфирами холестерина, превращается в пенистую клетку. Пенистые клетки, в свою очередь, уже не обладают подвижностью и функциональной ак-

тивностью макрофага, превращаются в стационарные клеточные образования, которые, вследствие своих размеров могут блокировать лимфатические капилляры. Активированные макрофаги чаще всего появляются на вершине ворсинок слизистой оболочки желчного пузыря, где после полного замещения тканевых структур собственной пластинки пенистыми клетками образуют холестериновые микрополипы. Процесс макрофагальной инфильтрации распространяется как вглубь, вплоть до фиброзно-мышечного слоя, так и в ширь, захватывая соседние ворсинки, что может приводить к их слиянию и образованию макрополипов, видимых невооруженным глазом.

Рисунок 1

Формирование холестероза желчного пузыря.



Нормальная слизистая оболочка желчного пузыря

Накопление активированных макрофагов (пенистых клеток) на вершине ворсинок слизистой оболочки ЖП с образованием холестериновых микрополипов

Слияние ворсинок слизистой оболочки желчного пузыря и образование холестериновых макрополипов, видимых невооруженным глазом

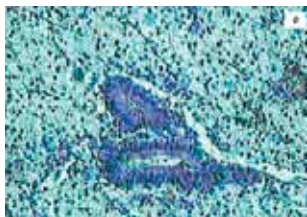
Нарушение транспорта липидов может быть обусловлено изменениями в системе лимфатических сосудов, релаксирующим действием гормонов, в частности прогестерона, на сосудистую стенку.

Источником липидов, накапливаемых стенкой желчного пузыря, являются преимущественно модифицированные липопротеины низкой плотности (ХС-ЛПНП), что было доказано в исследованиях *in vitro*. Модификация ЛПНП может происходить под воздействием различных факторов, как в плазме крови, так и в эндотелиальных и гладкомышечных клетках. В результате чего происходят изменения в апобелке ЛПНП. Эти изменения приводят к потере сродства к В- и Е-рецепторам гепатоцитов, но приобретает способность к взаимодействию с рецепторами макрофагов («скевенджер-рецепторами», «сборщиками мусора»). Модифицированные мелкие частицы ЛПНП легче включаются в эндоцитоз и быстрее, чем другие ЛПНП, проникают в ткань желчного пузыря, где, наряду с окисленными липопротеинами, интенсивно захватываются макрофагами и участвуют в формировании пенистых клеток. По мере того как клетка перегружается холестерином, синтез и функция собственных ЛПНП-рецепторов («скевенджер-рецепторов») макрофагов замирает.

Просвечиваясь через эпителий слизистой оболочки желчного пузыря, липиды создают вид сетки желтого цвета. Неравномерность и прерывистость липидных отложений придают слизистой оболочке пятнистый вид. Для диффузной сетчатой формы ХЖП характерны утолщенные широкие складки слизистой оболочки золотисто-желтого цвета. Между складками пролегают различной глубины борозды. Расширенные складки располагаются на одной или нескольких ножках, инфильтрированных пенистыми клетками. При этой форме ХЖП пенистые клетки проникают в подслизистый или мышечный слой. При полиповидной форме сетчатый рисунок отсутствует. На слизистой оболочке видны полипы желтого цвета, чаще – множественные, диаметром 2–4 мм. Они представляют собой сосочковые образования. Холестериновые полипы отличаются отсутствием соединительнотканых элементов, железистой ткани и целиком заполнены пенистыми клетками. Камни, обнаруживаемые при ХЖП, чаще бывают единичными и холестериновыми.



Холестероз желчного пузыря: макро-препарат, множественные выросты из подслизистого слоя и мелкие полипы на тонких ножках на фоне диффузной холестерозной сеточки



Микропрепарат, пенящиеся клетки в подслизистом слое. Окраска гематоксилином и эозином

Достаточно частое сочетание ХЖП с атеросклерозом и гипертонической болезнью (60–80%), а также нарушения липидного обмена у $\geq 65\%$ больных холестерозом дополнительно подтверждают их этиологическую общность и дают основания для вывода о том, что в основе патогенеза этих заболеваний лежат общие нарушения липидного обмена. Ключевым органом регуляции этих процессов является печень, осуществляющая синтез холестерина, элементов желчи, а также формирование их транспортных форм. Возникающий дисбаланс между сниженным в 2–3 раза количеством конъюгированных желчных кислот и относительно увеличенным во столько же раз холестерином ЛПНП, приводит к нарушению коллоидного равновесия части желчных мицелл и приобретение ими способности к эндоцитозу эпителием слизистой оболочки желчного пузыря. Из всех компонентов желчи только протеины (как антигены), проникающие в собственную пластинку из эпителия в составе желчных мицелл, служат триггером активации и привлечения в «зону конфликта» тканевых макрофагов. (Другие компоненты желчи имеют липидную природу и не вызывают ответа иммунной системы). Дальнейшая цепь событий разворачивается в стенке желчного пузыря и приводит к макрофагальной инфильтрации его оболочек с фагоцитозом апобелков, формированием пенящихся клеток. Агглютинация депонирующих макрофагов в строго ограниченных участках слизи-

той оболочки приводит к формированию полипов. В случае очаговой сетчатой формы ХЖП пенистые клетки располагаются в слизистой оболочке желчного пузыря, а при прогрессировании процесса – в подслизистом и мышечном слоях, что характерно для сетчато-полипозной и полипозной форм холестероза. Проникновение пенистых клеток в глубокие слои стенки желчного пузыря связывает возможность их удаления через крупные лимфатические сосуды. Таким образом, холестероз желчного пузыря развивается на фоне дислипидемии и сопровождается каскадом метаболических нарушений, аналогичных другому широко распространенному заболеванию – атеросклерозу, основу развития которого также составляет нарушение липидного метаболизма. Поэтому, холестероз желчного пузыря в ряде случаев можно рассматривать как своеобразный и достаточно ранний маркер сердечно-сосудистых заболеваний.

Снижение сократительной функции желчного пузыря (СФЖП) при сохранённой абсорбционной способности стенок является дополнительным механизмом формирования ХЖП. Комплексные исследования функционального состояния желчного пузыря при холестерозе (рентгенологическое, ультразвуковое, многократное дуоденальное зондирование) выявляют в 76,2% нарушения, характеризующиеся снижением моторно-эвакуаторной функции в 42,9% в комплексе с дистонией сфинктера Одди. Нарушение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря может быть следствием раздражения нервных сплетений его стенки, их врожденной или приобретенной гиперплазии

Морфологические изменения в стенке желчного пузыря, основной причиной которых является холестероз, представляются обязательным, а нередко основным патогенетическим фактором холестеринового холецистолитиаза. В связи с этим холестероз желчного пузыря приобретает важное значение – как маркер нарушений холестеринового обмена и как предстадия желчнокаменной болезни.

В регуляции холестеринового обмена принимает активное участие и микрофлора кишечника.

Небольшое количество кишечных микроорганизмов постоянно находится в желчи в результате дуодено-билиарного рефлюкса при раскрытии сфинктера Одди. Другой путь попадания бактерий в желчь – это их поступление в воротный кровоток из кишечника. В нормальных условиях микрофлора поддерживает в определенном тоне иммунную систему организма путем реакции на них лимфатических клеток кишечника и фиксированных макрофагов печени (купферовские клетки). Кишечные микроорганизмы, проявляя протеинолитическую, гидролитическую или иную биохимическую активность, способны либо модифицировать синтез регуляторных соединений, либо деградировать их, косвенно изменяя процессы образования в печени холестерина и желчных кислот.

Микроорганизмы пищевого канала вмешиваются в холестериновый метаболизм, воздействуя непосредственно на ферментные системы гепатоцитов, синтезирующие эндогенный холестерин. Так, бифидобактерии, ингибируя активность ГМГ-КоА-редуктазы, уменьшают выход холестерина из гепатоцитов. Некоторые штаммы кишечных стрептококков усиливают катаболизм холестерина в желчные кислоты. Различные компоненты микробной клетки (эндотоксин, мурамилдипептиды, зимозан), α -интерферон и другие соединения, синтез которых связан с микроорганизмами, способны индуцировать повышенное образование холестерина в различных клетках организма человека, особенно у лиц, склонных к гиперхолестеринемии.

Усиленное размножение бактерий в тощей кишке (особенно анаэробов с их повышенной способностью деконъюгировать связанные желчные кислоты и формировать токсичные эндогенные соли желчных кислот, нарушая природный механизм холестеринового гомеостаза – энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот) способствует развитию и прогрессирующему течению в дальнейшем патологических изменений в печени и желчном пузыре.

Классификация, клиника и диагностика холестероза желчного пузыря

Согласно классификации J. Jutras, предложенной еще в 1960 г., ХЖП относится к группе гиперпластических холецистозов, представляющих собой доброкачественные дегенеративные и пролиферативные изменения в стенке желчного пузыря, не связанные с воспалительным процессом. ХЖП – это патология, которая в первую очередь обусловлена нарушением липидного метаболизма в печени, приводящим к абсорбции и накоплению в стенке желчного пузыря липидов из желчи и сопровождающимся изменением его функции.

Макроскопически различают сетчатую, полипозную и полипозно-сетчатую формы ХЖП (СФ ХЖП, ПФ ХЖП, ПСФ ХЖП). Макроскопические формы являются различными стадиями развития единого процесса. По данным УЗИ, при морфологическом анализе операционного материала наиболее часто выявляется сетчатая форма холестероза (71,8%), а реже всего – полипозная форма (8,6%). По распространенности патологических изменений выделяют очаговую и тотальную формы. Условно протяженность гиперэхогенных включений свыше 5–15 мм считают признаком диффузной сетчатой формы ХЖП, менее 5 мм – очаговой формы ХЖП. При холестерозе любой формы значительно нарушается эвакуаторная функция желчного пузыря.

Клинические наблюдения, включая данные анализа операционных материалов и результаты секций, послужили основанием для заключения, что патологические изменения в стенке желчного пузыря в виде холестероза, могут сочетаться с холецистолитиазом. Поэтому все формы ХЖП принято разделять на бескаменные и сочетающиеся с холелитиазом. Более того, четко прослежено, что ишемическая самоампутация холестериновых полипов при сетчато-полипозной форме, может служить очагом литогенности. А. Huegar, В. Helpar

предложили выделять экстравезикулярную форму холестероза с поражением пузырного, общего желчного или панкреатического протоков, а также скрытые формы с минимальной выраженностью процесса, выявляемой только при микроскопическом исследовании (табл. 2).

Таблица 2

Классификация холестероза желчного пузыря

| Форма, стадия | Комментарии |
|---|--|
| I. Анатомический уровень | |
| Бескаменный | Типичная форма |
| Сочетанный с холелитиазом | Холестериновые камни |
| II. Макроскопический уровень | |
| Очаговая форма | Распространенность патологического процесса по результатам ультразвукового исследования, или данным аутопсии при микроскопии |
| Тотальная (диффузная форма) | |
| Очаговая или тотальная, сочетанная с поражением внепеченочных протоков | |
| Сетчатая стадия | Повышение эхоплотности стенки желчного пузыря |
| Сетчатополипозная стадия | Одиночные или множественные повышенной эхогенности пристеночные образования с неровным контуром и структурой |
| Наличие билиарного пристеночного складжа (увеличение плотности билиарной желчи) | Все пристеночные образования необходимо дифференцировать с мелкими конкрементами, фиксированными в стенке желчного пузыря |
| III. Микроскопический уровень | |
| «скрытая форма» (начальная стадия) | Диагностируется аутопсийно при микроскопии |
| Сочетанные формы | |
| С опухолью | Аденокарциномы и другие злокачественные или доброкачественные новообразования |
| С лимоматозом | Чаще развиваются в шеечной области желчного пузыря |
| С аденоматозом | |
| С аденофиброматозом | |
| С фиброматозом | |
| Прочие сочетания (желудочная или кишечная метаплазия, эктопия ткани желудка или поджелудочной железы) | |
| IV. Функциональная характеристика | |
| Незначительное снижение функции | Выявляется при изучении функции опорожнения желчного пузыря с пробным завтраком во время ультразвукового исследования. Наиболее выраженные изменения возникают при диффузной форме |
| Умеренное снижение функции (30–50%) | |
| Выраженное снижение функции (до 90%) | |
| Выключенный желчный пузырь | |

Клиническая картина

Клинические проявления при ХЖП неспецифичны и не позволяют дифференцировать его с другими хроническими заболеваниями желчного пузыря. Клиническая симптоматика зависит от морфологической формы, объема поражения тканей, от выраженности нарушений сократительной функции желчного пузыря. Холестероз желчного пузыря может протекать бессимптомно, сопровождаться диспепсическими явлениями, торпидным или острым болевым синдромом, осложняться развитием хронического холецистита, желчнокаменной болезни и сопутствующего панкреатита. По данным УЗИ, частота сочетания ХЖП с холецистолитиазом составляет 20–70% и зависит от возраста, пола больных и формы ХЖП.

Бессимптомное течение холестероза желчного пузыря имеет место у 25% больных. Оно наблюдается при очаговой или диффузной сетчатой форме, либо при наличии одиночных или небольших полипов, когда отсутствуют нарушения функции желчного пузыря.

Увеличение массы отложений холестерина, более глубокое их проникновение в подслизистый и мышечные слои желчного пузыря нарушают его сократительную функцию и приводят к появлению клинической симптоматики. Для неосложненной формы холестероза характерны жалобы пациента на боли в эпигастрии или правом подреберье различной интенсивности и продолжительности, диспепсические расстройства (тошнота, горечь во рту, плохая переносимость жирной пищи, чередование запоров и поносов). Пальпаторно может определяться чувствительность или умеренная болезненность в зоне проекции желчного пузыря. Такая клиника характерна для диффузно-сетчатой и сетчато-полипозной формы холестероза.

Возникновение боли, возможно, связано с липидной инфильтрацией, особенно при локализации патологического процесса в области шейки желчного пузыря, создающей препятствие желчеоттоку, а также с периодической «закупоркой» пузырного протока слущенным эпителием или самоампутиро-

вавшимся полипом. При наличии больших «полипов», особенно локализующихся в области шейки, холестероз протекает с болевым синдромом по типу «желчной колики». Причиной появления различного характера болей у пациентов с холестерозом может быть формирование билиарного сладжа.

Особенно выраженные клинические проявления наблюдаются при сочетанном поражении желчного пузыря и протоковой системы с захватом сфинктера Одди. Холестероз желчного пузыря с обтурацией сфинктерного аппарата холестериновыми полипами может провоцировать развитие хронического панкреатита и его обострений.

В случае присоединения к ХЖП воспаления развивается холецистит с характерной клинической картиной. Снижение сократительной способности желчного пузыря создает благоприятные условия для развития желчнокаменной болезни. По мнению некоторых авторов, при сочетании холецистолитиаза с ХЖП последний является провоцирующим фактором, обуславливающим более ранние клинические проявления ЖКБ. Статистически достоверно чаще камни в желчном пузыре при УЗИ выявляются у пациентов с сетчатой формой холестероза.

Исследование липидов сыворотки крови у больных ХЖП выявляет снижение уровня ХС-ЛПВП и увеличение количества общего холестерина и ХС-ЛПНП, повышение уровня триглицеридов. У части больных отмечается повышение уровня трансаминазы γ -глутамилтрансферазы (ГГТП), что, по-видимому, связано с нарушением функции гепатоцитов в условиях дислипидемии (стеатогепатит).

Из сопутствующих заболеваний органов желудочно-кишечного тракта наиболее часто у пациентов с ХЖП и атерогенной дислипидемией встречаются хронический гастродуоденит ($\geq 90\%$), стеатоз печени ($\geq 80\%$), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или грыжи пищеводного отверстия диафрагмы ($\geq 45\%$). Среди сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний наиболее часто наблюдается артериальная гипертония ($\geq 90\%$).

Инструментальные методы диагностики

Основным методом инструментальной диагностики ХЖП является УЗИ. Этим методом диагностируется до 98% полипозных форм холестероза желчного пузыря. Наиболее трудной для диагностики считается сетчатая форма холестероза. Сонографические изменения, характерные для ХЖП, наиболее часто выявляются в теле, реже в области дна пузыря.

Сетчатая форма ХЖП при УЗИ определяется в виде участков неравномерного утолщения стенки желчного пузыря (до 4–8 мм) с эхопозитивными включениями в виде пунктирной линии (от точечных до 4 мм в диаметре). К признакам, характерным для сетчатой формы, относят и регионарное повышение эхогенности стенок желчного пузыря. При очаговом процессе холестериновые включения визуализируются в виде точечных гиперэхогенных структур, при диффузном – в виде участков повышенной эхогенности протяженностью от 5 до 25 мм и, как правило, при утолщении стенки в этих местах. Выявление участков холестероза улучшается в условиях снижения интенсивности ультразвукового сигнала, при полипозиционном и межреберном сканировании, при сокращении желчного пузыря после желчегонного завтрака.

Визуализация подобных изменений зависит от многих факторов: состояния подкожно-жировой клетчатки, подготовки пациента, степени выраженности самого холестероза, характера содержимого желчного пузыря, сопутствующих воспалительных изменений или отека его стенок (табл. 3).

Наиболее чувствительным методом, позволяющим диагностировать сетчатую форму холестероза не только желчного пузыря, но и общего желчного протока, является эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУИ).

Таблица 3

Дифференциальная диагностика при сетчатой форме холестероза желчного пузыря (ЖП).

| Нозология | Основные клинические признаки | Основные УЗИ -признаки |
|--|---|---|
| Сетчатая форма холестероза ЖП | Бессимптомное течение – 5% Диспепсические жалобы – 30% Болевой синдром – 25% Сочетание болей и признаков диспепсии – 40% | Множественные мелкие (до 1–4 мм) гиперэхогенные вкрапления в толще стенки ЖП. Они не смещаются, не дают акустическую тень, возможно наличие эффекта реверберации («хвост кометы» позади наиболее крупных включений холестерина) |
| Хронический холецистит | Часто в анамнезе острый холецистит Длительное прогрессирующее течение с обострениями, проявляющимися болевым и диспепсическим синдромом. При обострении – лейкоцитоз, повышение СОЭ, гипербилирубинемия | Изменение размеров ЖП (как увеличение, так и уменьшение) Изменения стенки ЖП (неоднородное и неравномерное утолщение 0,8–1,5 мм до 7–15 мм, иногда слоистость) Изменение полости ЖП (конкременты, эхогенная взвесь, замазкообразная желчь) Изменения в окружающих тканях (аномальное расположение и смещение к ЖП петель кишки, повышение эхогенности ложа ЖП) |
| Аденомиоматоз | Специфических клинических проявлений нет. Дифференцируется с хр. холецистом, карциномой ЖП | Значительное утолщение стенки ЖП с мелкими эхонегативными включениями (синусами), реже гиперэхогенными включениями. |
| Рак желчного пузыря | У 80% – камни ЖП. Клинические признаки варьируют от боли в брюшной полости до необъяснимой потери веса и желтухи | Неравномерное утолщение (≥8–15 мм) неоднородной структуры При доплерографии – нарушение структуры сосудистого рисунка (не характерны для ХЖП) |
| Кальцинированный (фарфоровый желчный пузырь) | Всегда ассоциируется с ЖКБ развивается при длительном хроническом воспалительном процессе | Гиперэхогенная криволинейная структура, повторяющая по форме (замещающая собой) обращенную к датчику стенку ЖП с акустической тенью, не позволяющая изучить состояние полости и других стенок |

Полипозная форма ХЖП является наиболее легко диагностируемой и характеризуется наличием одиночного или множественных пристеночных несмещаемых образований повышенной эхогенности, с неровным зернистым контуром или структурой, без дистальной акустической тени. Холестериновые полипы нередко имеют причудливую форму, часть их располагается на ножках, за счет чего они могут несколько смещаться. В ряде случаев холестериновые полипы сочетаются с сетчатой формой ХЖП.

Следует отметить, что эхографическое понятие «полип» желчного пузыря носит собирательный характер, так как соответствует различным по морфологической структуре доброкачественным и злокачественным опухолям. Эхографическое заключение «полип желчного пузыря» может соответствовать всевозможным гистологическим типам: холестериновым, аденоматозным, фиброзным, смешанным полипам, аденокарциноме, аденомиоматозу и ряду других патологических процессов, макроскопически определяемых как очаговое образование на стенке желчного пузыря. Литературные данные свидетельствуют о преобладании доброкачественных образований (75%), но при этом необходимо помнить, что полиповидными разрастаниями могут быть также представлены до 80% ранних карцином, а аденомы имеют склонность к малигнизации.

В эхографической картине полипоза необходимо выявлять ряд постоянно присутствующих признаков, характерных для всех вариантов полипов: а) наличие солидного образования, расположенного пристеночно и имеющего непосредственную связь со стенкой желчного пузыря; б) отсутствие акустической тени и других артефактов.

Рис. 4.

Ультразвуковые критерии холестероза желчного пузыря



Холестероз желчного пузыря, сетчатая диффузная форма (увеличение): внутривисцеральные гиперэхогенные включения с эффектом реверберации



Холестероз желчного пузыря, сетчато-полипозная форма, увеличение плотности и неоднородность стенки ЖП, внутривисцеральные гиперэхогенные вкрапления с эффектом ревербераций. Холестериновый полип желчного пузыря с неровными контурами



Холестероз желчного пузыря, полипозно-сетчатая форма. Неравномерное увеличение плотности стенки ЖП. Полипы желчного пузыря

Исследования, проведенные японскими авторами, показали, что частота выявления полипов желчного пузыря холестеринового генеза зависит от их размеров (табл. 4).

Таблица 4

Вероятность холестеринового происхождения полипов в зависимости от их размеров

| Размер полипа | Вероятность холестеринового генеза |
|-----------------------------|---|
| ≤ 3 мм | Все полипы холестериновые |
| ≥ 4 мм и ≤ 10 мм | Холестириновые полипы в 60–98% случаев |
| ≥ 10 мм и ≤ 20 мм | Холестириновые полипы в 50% случаев |
| ≥ 20 мм | Все полипы не холестериновые |

Морфологически при ХЖП полипы желчного пузыря являются гиперпластическими образованиями со скоплением ксантомных клеток без признаков клеточной пролиферации, что позволяет трактовать холестериновые полипы как ложные или псевдополипы, связанные лишь с накоплением холестерина в клетках и не относящиеся к доброкачественным новообразованиям желчного пузыря.

Дифференциальный диагноз полипозной формы ХЖП проводится с фиброзно-аденоматозными полипами (ФАП). Размер ФАП, как правило, больше холестериновых. В эхографической картине в зависимости от преобладания железистого или фиброзного компонента полипа меняется его эхогенность (повышается за счет фиброзного компонента), во всех случаях отмечаются четкие ровные или волнистые контуры образования. Темпы роста таких полипов, как правило, выше холестериновых.

Учитывая нередкое сочетание полиповидной формы ХЖП с холецистолитиазом при проведении УЗИ все «пристеночные» образования любого генеза, в первую очередь, следует дифференцировать с мелкими конкрементами, фиксированными к стенке желчного пузыря. В качестве дифференциально-диагностического теста можно использо-

вать короткие курсы лечения препаратами УДХК.

И все же в ходе УЗИ при выявлении множественных или одиночных полиповидных образований основной задачей исследования является исключение неопластического процесса. Допплеровские методики исследования в связи с трудностью правильной интерпретации сонографической картины при локальных формах гиперпластических холецистопатий не облегчают задачу исследователей. При этом одним из важных дифференциально-диагностических признаков можно считать отсутствие видимой васкуляризации доброкачественных пристеночных образований. Внедрение в клиническую практику эндоскопической сонографии значительно облегчило дифференциально-диагностические задачи при полипозных формах ХЖП.

Дуоденальное зондирование позволяет получить желчь – важнейший биологический субстрат, дающий представление о биохимическом составе печеночной и пузырной желчи, а при применении этапного хроматического дуоденального зондирования (ЭХДЗ) и сведения о состоянии сфинктерного аппарата желчных путей. По данным Р. А. Иванчевой, нарушение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря в сочетании с дистонией сфинктера Одди имеется у 76,2% больных ХЖП.

Для оценки сократительной функции желчного пузыря рекомендуется проведение УЗИ с желчегонным завтраком (200 мл сливок 20%). Сократимость желчного пузыря определяется по формуле $V1/V2 \times 100\%$, где V1-объем желчного пузыря натощак, V2-объем желчного пузыря после желчегонного завтрака.

Динамическая холесцинтиграфия дает возможность оценить в динамике перераспределение радиофармпрепарата в билиарном тракте и получить представление о функциональном состоянии желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчных путей при ХЖП.

Тактика ведения больных с ХЖП

Внедрение в широкую клиническую практику ультразвуковых аппаратов с высокой разрешающей способностью позволило добиться не только существенных успехов в диагностике ХЖП, но, главное, дало возможность выявить особенности клинического течения заболевания и установить, что длительное существование холестериновых полипов не приводит к изменению их морфологической структуры. Это послужило основанием для разработки выжидательной тактики ведения больных ХЖП.

Главенствующими принципами ведения больных с ХЖП являются длительная липидокорригирующая терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты, динамическое ультразвуковое наблюдение и своевременная холецистэктомия при выявлении быстрого роста образований или возникновения подозрения на неопластический процесс.

Контрольные ультразвуковые исследования с оценкой макроскопических изменений в стенке желчного пузыря и характера внутрипузырного содержимого проводятся один раз в 6 месяцев. При наличии отрицательной динамики (увеличение числа полипов и их размеров и структуры) должен решаться вопрос об оперативном лечении. Ультразвуковая картина, не позволяющая исключить неопластический процесс, или отсутствие положительного эффекта от консервативной терапии на протяжении 6–12 месяцев также являются показаниями к проведению холецистэктомии. (табл. 5). Рекомендуются также мониторинг трансаминаз, липидного профиля: общий холестерин, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, триглицериды.

Таблица 5

Тактика ведения пациентов с холестерозом желчного пузыря

| Показания к консервативному лечению | Показания к холецистэктомии |
|---|--|
| Сетчатые и полипозно-сетчатые формы | Полипозная форма с множественными полипами и распространением процесса на все стенки желчного пузыря |
| Размер «полипов» не более 10 мм | Размер полипов более 10 мм |
| Коэффициент опорожнения желчного пузыря более 30% | Коэффициент опорожнения желчного пузыря менее 30% |
| Неосложненные формы | ХЖП, осложненный холецистолитиазом (множественные конкременты, суммарным объемом более ¼ объема желчного пузыря, или одиночные конкременты ≥ 10 мм) Сопутствующий холецистит Сопутствующий панкреатит |
| Положительный эффект от консервативной терапии | Отсутствие эффективности от консервативной терапии в течение 6–12 месяцев |
| Отсутствие отрицательной динамики по данным УЗИ | Отрицательная динамика по данным УЗИ |

Длительное время единственным методом лечения при ХЖП была холецистэктомия. Это обстоятельство объяснялось тем, что основным методом диагностики заболевания было рентгенологическое исследование, не отличающееся достаточно высокой информативностью и, в лучшем случае, позволявшее выявлять полипозные формы ХЖП. Сложности интерпретации таких полиповидных образований с помощью рентгеноконтрастного исследования желчного пузыря не всегда позволяли трактовать выявленные патологические изменения как доброкачественные, в связи с этим мнение врача практически всегда склонялось в сторону оперативного вмешательства. Прогресс в изучении многих аспектов патогенеза холестероза желчного пузыря позволил разработать принципы консервативного лечения этого страдания.

Консервативная терапия при ХЖП должна начинаться с диетических рекомендаций, советов по перестройке навыков и культуры питания, выработке адекватных пищевых поведенческих реакций, с контроля массы тела, отказа от вредных привычек.

Больным с ХЖП рекомендуется дробное питание с ограничением калорийности пищевого рациона (при избыточной массе тела). Рекомендуются про-

дукты, обогащенные растительными волокнами (все свежие и замороженные овощи и фрукты), растительные масла, морская рыба, содержащая омега-3 полиненасыщенные аминокислоты. Такая диета приводит к снижению в сыворотке крови уровня липопротеинов «тяжелых» классов, являющихся источником холестерина, поступающего в желчь, увеличению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, окисляющегося в печени до желчных кислот. Результатом этих изменений можно ожидать увеличение соотношения желчных кислот и холестерина желчи, преобладание мицелярной формы холестерина желчи, что должно приводить к уменьшению абсорбции липидов в стенку желчного пузыря.

Основным средством патогенетического лечения при ХЖП являются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Оптимальным лекарственным препаратом УДХК является Урсофальк® – референтный препарат, обеспечивающий высокую стабильность действующего вещества с доказанной клинической эффективностью.

Среди общего пула желчных кислот доля УДХК составляет 1%. При регулярном пероральном приеме УДХК в суточной дозе 10–15 мг/кг ее процентное содержание возрастает до 40–50%. Концентрационное доминирование УДХК поддерживается, во-первых, тем, что она вытесняет токсичные желчные кислоты из энтерогепатической циркуляции за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке, а во-вторых, УДХК стимулирует бикарбонатный холерез, что приводит к усиленному выведению гидрофобных желчных кислот. Систематический прием УДХК восполняет дефицит желчных кислот при дислипидемии, увеличивает соотношение желчных кислот к холестерину, уменьшает процентное содержание токсичных гидрофобных желчных кислот в полости желчного пузыря, следствием чего является улучшение процессов солюбилизации холестерина в желчи, снижение их абсорбции в стенке желчного пузыря. Повышение концентрации гидрофильной УДХК замедляет осаждение холестерина в желчи, облегчает

формирование фазы жидких кристаллов, в том числе образование жидких кристаллов с холестерином, содержащихся в билиарном сладже и камнях.

Таким образом, препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) – Урсофальк® – позволяют проводить коррекцию местных липидных нарушений, выявляемых в полости (желчи) и в стенке желчного пузыря (табл. 6). В терапевтических концентрациях УДХК оказывает регулирующее влияние на общий обмен липидов. Впервые способность Урсофалька снижать уровень общего холестерина сыворотки крови была обнаружена R. Poupon и соавт. (1987) при применении УДХК в течение 2 лет у пациентов с первичным билиарным циррозом. В дальнейшем гиполипидемический эффект Урсофалька был подтвержден в многочисленных клинических исследованиях при лечении пациентов с гиперхолестеринемией и холестерозом желчного пузыря и/или ЖКБ.

Считается, что основные механизмы влияния УДХК на липидный обмен состоят в подавлении синтеза холестерина в печени путем торможения ГМК-КоА-редуктазы, облегчении выведения холестерина из желчи в кишку в составе желчных мицелл и уменьшении кишечной абсорбции холестерина (табл. 6).

Таблица 6

Применение препарата Урсофальк® при холестерозе желчного пузыря

| Механизм действия УДХК | Клинический эффект |
|--|---|
| Бескаменный холестероз желчного пузыря | |
| Умеренное подавление синтеза холестерина в печени Снижение экскреции холестерина в желчь Уменьшение абсорбции холестерина в тонкой кишке Замещение дефицита желчных кислот | Нормализация показателей липидного метаболизма Снижение плотности и уменьшение толщины стенок ЖП по данным УЗИ Регресс холестериновых полипов (по данным УЗИ) |
| Индукция бикарбонатного холереза вытеснение пула токсичных гидрофобных желчных кислот | Ликвидация клинической симптоматики в результате устранения вторичных дисфункций желчного пузыря и желчевыводящих путей |
| Калькулезный холестероз желчного пузыря | |
| Снижение индекса насыщения желчи холестерином Удлинение времени нуклеации Замедление осаждения холестерина в желчи Образование жидких и моногидратных кристаллов холестерина в пузырной желчи | Устранение билиарного сладжа; Литолиз холестериновых конкрементов |

Положительный эффект УДХК отмечен и при полипозной, и при сетчатых формах ХЖП. Применение Урсофалька при полиповидных образованиях желчного пузыря служит дифференциально-диагностическим тестом для разграничения холестериновых и истинных полипов (при применении препарата в дозе 250–500 мг на ночь через 3 месяца более чем у половины больных холестерозом отмечается уменьшение количества и величины полиповидных образований в желчном пузыре).

При назначении Урсофалька (в суточной дозе 15 мг/кг массы тела) наряду с уменьшением клинических проявлений отмечаются улучшение функционального состояния желчного пузыря, регресс и исчезновение холестериновых полипов, снижение индекса литогенности, билиарного сладжа и холестериновых конкрементов (табл. 7)

Таблица 7

Схемы терапии при различных формах холестероза желчного пузыря (ЖП)

| Формы холестероза ЖП | Схема применения препарата Урсофальк® |
|---|--|
| Сетчатая форма (диффузная и очаговая) – СФ Полипозная форма – ПФ Полипозно-сетчатая форма | 10–15 мг на кг массы тела в сутки, всю дозу однократно на ночь Длительность лечения 3–6 месяцев при СФ) и 10–12 месяцев при ПФ Поддерживающая терапия: 5–8 мг/кг курсами по 3 месяца 1–2 раза в год |
| Сочетание ХЖП и билиарного сладжа | 10–15 мг на кг массы тела в сутки, всю дозу однократно на ночь Длительность лечения 6–12 месяцев до полного растворения сладжа с продолжением приема поддерживающей дозы 5–8 мг/кг массы тела в течение 1–3 месяцев Поддерживающая терапия: 5–8 мг/кг курсами по 3 месяца 1–2 раза в год |
| Сочетание ХЖП и конкрементов | 10–15 мг на кг массы тела в сутки, всю дозу однократно на ночь Длительность лечения 6–12 (иногда до 18) месяцев до полного растворения конкрементов с продолжением приема поддерживающей дозы 5–8 мг/кг массы тела в течение 12 месяцев (при необходимости неограниченно долго) |

Препараты желчных кислот при холестерозе желчного пузыря назначают в тех же дозировках, что и для растворения холестериновых желчных камней, 10–15 мг на 1 кг массы тела.

В многочисленных клинических исследованиях доказана эффективность Урсофалька при сетчатой и полипозной формах заболевания. По данным А.А. Ильченко, при наличии однородной желчи в желчном пузыре эффективность урсотерапии в сроки лечения до 1 года является наиболее высокой и составляет 95,8% (полное растворение всех холестериновых полипов в 12,5%, части полипов – в 41,7%, уменьшение их размеров – в 41,7%, не получено эффекта лишь в 4,1%). При сопутствующем наличии неоднородной желчи и взвеси микролитов эффективность урсотерапии составила 80%, при присутствии сгустков или густой неоднородной желчи – 54,2%, при замазкообразной желчи – 37,5%.

Частота растворения холестериновых полипов возрастает при увеличении сроков лечения и достигает максимальной величины после 10–12 месяцев лечения. При сочетании ХЖП с холецистолитиазом холестериновые камни растворяются быстрее по сравнению с холестериновыми полипами.

Отдаленные результаты консервативной терапии при ХЖП изучены мало. По отдельным сообщениям частота рецидивов холестериновых полипов составляет примерно 10% в год. Проводимые в этих случаях повторные курсы терапии препаратами УДХК позволяют добиться положительного эффекта в значительно более короткие сроки по сравнению с предыдущим лечением.

Назначение препаратов УДХК при холестерозе желчного пузыря оправдано также и с точки зрения их гипохолестеринемического действия. В контролируемых рандомизированных исследованиях зарубежных и отечественных авторов показано, что на фоне урсотерапии достигается достоверный подъем уровня ХС-ЛПВП и снижение ХС-ЛПНП, липопротеидов высокой плотности. Назначение пациентам с ХЖП липидкорректирующей терапии в виде статинов или фибратов нецелесообразно, ввиду того что их применение увеличивает перенасыщение желчи холестерином и тем самым ускоряет темпы роста уже имеющихся полипов и образование новых.

С гипополидемической целью рационально назначение препарата Мукофальк® (растительного происхождения гидрофильные волокна из внешней оболочки семян *Plantago ovate*). При приеме Мукофалька (псиллиума) образующаяся в тонкой кишке гель-формирующая фракция связывает желчные кислоты, ингибируя их реабсорбцию. Потеря желчных кислот активизирует внутригепатоцитарную 7- α гидроксилазу холестерина, что приводит к повышенному образованию из холестерина желчных кислот и уменьшению его запасов внутри клеток. По механизму обратной связи повышается активность рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов и увеличивается экстракция ХС-ЛПНП из крови, что приводит к снижению уровня холестерина в плазме крови.

Гипополидемическое действие гидрофильных волокон из оболочки семян подорожника овального (псиллиума) было доказано во многих исследованиях. Метаанализ клинических исследований показал прямо пропорциональную зависимость между длительностью приема и дозой Мукофалька и уменьшением уровня общего холестерина, ХС-ЛПНП, индекса ХС ЛПНП/ХС ЛПВП. Эффективность гипохолестеринемического действия семян *Plantago ovate* была зафиксирована в целом ряде (более 50) рандомизированных клинических исследований. В среднем уровень холестерина при монотерапии Мукофальком снижался на 10–15%, уровень ХС-ЛПНП – на 20%, соотношение ЛПНП/ЛПВП улучшалось на 14,8% по сравнению с исходными значениями. В 1998 году Управление по контролю за продуктами и лекарственными средствами США (FDA) подтвердило, что пищевые волокна, такие как псиллиум, могут достоверно снижать уровень холестерина и рекомендовало их назначение в качестве компонента лечебно-диагностических мероприятий при легкой и умеренной гиперхолестеринемии. В 2003 году данная рекомендация была также подтверждена и Европейским медицинским агентством (EMA).

Гипополидемическое действие псиллиума выражено в большей степени при приеме во время еды,

чем при употреблении между приемами пищи. Рекомендованная доза для снижения уровня холестерина соответствует 10–20 г псиллиума в день (соответствует 3–6 пакетикам Мукофалька в день). Гидрофильные волокна из внешней оболочки семян подорожника безопасны для длительного применения, хорошо переносятся. Мукофальк® можно применять одновременно с препаратами урсодексихолевой кислоты (ингибиторами ГМК-КоА-редуктазы).

Для купирования диспепсических расстройств пациентам с ХЖП необходимо применять препараты, нормализующие моторно-эвакуаторную функцию верхнего отдела пищеварительного тракта и желчных путей. Ведущую роль в терапии диспепсических расстройств занимают прокинетики (метоклопрамид, домперидон, мебеверин и др.). Препараты этой группы улучшают двигательную функцию, главным образом проксимальных отделов ЖКТ.

Причиной формирования болей при ХЖП являются вторичные дисфункции желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчных путей. Для купирования желчных коликов и абдоминальной боли используют различные релаксанты гладкой мускулатуры – миотропные спазмолитики: дюспаталин, тримедат, бускопан.

Прогноз при своевременной диагностике неосложненного холестероза благоприятный и определяется своевременным началом лечения и мероприятий, направленных на профилактику осложнений.

Литература

1. Ардатская М. Д. Клиническое применение пищевых волокон. Методическое пособие – М.: 4 ТЕ Арт. – 2011. – 48 с.
2. Звенигородская Л. А., Овсянникова О. Н., Самсонова Н. Г. Особенности клинического течения и лекарственной терапии холестероза желчного пузыря у больных с ИБС // *Consilium medicum, экстравыпуск*. – 2005. – с. 13–14.
3. Иванченкова Р. А., Свиридов А. В., Озерова И. Н., Перова Н. И. Липопротеиды высокой плотности при холестерозе желчного пузыря // *Клиническая медицина*. – 2000. – с. 27–31.
4. Иванченкова Р. А., Свиридов А. В. Патогенез холестероза желчного пузыря: обзор // *Клиническая медицина*. – 2002. – 2. 14–19.
5. Ильченко А. А., Орлова Ю. Н. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты при холестерозе желчного пузыря // *Тер. Архив*. – 2003. – 2: 35–38.7.
6. Ильченко А. А., Морозов И. А., Хомерики С. Г., Орлова Ю. Н. Холестероз желчного пузыря – М.: ГЭОДАР–Медиа. – 2007. – 232 с.
7. Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В. Метаболический синдром: принципы лечения // *РМЖ*. – 2005. –13: 7: 451–458.
8. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Метаболический синдром и органы пищеварения. – М.: Анахаркис. – 2009. –184 с.
9. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Егорова Е. Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // *РМЖ*. – 2005. –13: 26: 1706–1712.
10. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР–МЕД. – 2001. – 264 с.
11. Метаболический синдром // Под ред Г. Е. Ройтберга. – М.: Мед-пресс-информ I. – 2007. – 223 с.
12. Минушкин О. Н., Прописнова Е. П. Холестероз желчного пузыря (обзор) // *Кремлевская медицина*. – 2000. – 1: 55–57.
13. Минушкин О. Н. Возможности консервативного лечения холестероза желчного пузыря // *Медицинский совет*. – 2010. – с. 5–6.
14. Новицкий В. А., Гордиенко А. В. и др. Сравнительная клинико-эхографическая характеристика атеросклероза магистральных сосудов и холестероза желчного пузыря // *Актуальные проблемы практической медицины. Материалы научно-практической конференции*. – СПб. – 2000. – с. 163–164.
15. Орлова Ю. Н. Холестероз желчного пузыря. Клинико-сонографическое исследование. Дисс... канд. мед. наук. – М.: – 2004. 188 с.

16. Савельев В. С., Петухов В. А., Каралкин А. В., Фомин Д. К. Внепечёночные билиарные дисфункции при липидном дистресс-синдроме: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения. – РМЖ. – 2002. № 9. – с. 56–62.
17. Савельев В. С., Петухов В. А., Болдин Б. В. Холестероз желчного пузыря.-М.; ВЕДИ,2002,–192 с
18. 17. Jutras J. A., Longtin J. M., Levesque H. P. Hiperplastic cholecistoses // Amer. J. Roentgenol. 1960; 83: 795–827.
19. Shiffman ML? et al. Prophylaxis agonist gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-l-colorie diet program. Ann.intern men. Med 122\$ 899–05, 1995.
20. Ventura P. et.al. A double-blind trial of the efficacy and safety of taurohyodexycolic acid in the treatment of dyspeptic distrurbances associated with gallstones or other hepatic disorders Cln.Drug in-vevest 11^ 77–83,1996.
21. Fiber. American Heart Association. Available at: www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4574. Accessed April 11, 2006.
22. Talk Paper FDA. FDA allows whole barley foods to make health claim on reducing the risk of heart disease. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01375.html>. Accessed Feb 26, 2008.

