



Желчно-каменная болезнь в XXI в.: лечение или профилактика?

Е.И.Вовк

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет

В последней четверти XX в. распространенность желчно-каменной болезни (ЖКБ) в промышленно развитых странах и России увеличивалась настолько быстро, что превратилась не только в медицинскую, но и в социальную проблему. Прежде всего потому, что симптомные формы ЖКБ – хронический калькулезный холецистит и холедохолитиаз (35% больных с ранее диагностированной ЖКБ) являются наиболее распространенной причиной острой хирургической патологии у жителей мегаполисов, особенно – пациентов пожилого возраста, больных с отягощенным коморбидным фоном и высокой частотой осложнений оперативного вмешательства (R.Sandler и соавт., 2007). Например, в Москве обострение калькулезного холецистита служит причиной около 30% всех вызовов скорой медицинской помощи (СМП) в связи с острой болью в животе.

Патогенез

С самого начала научного изучения механизмов ЖКБ существовало два направления в объяснении причин холелитиаза. Сторонники первого считали, что при ЖКБ печень секретирует патологически измененную желчь, что и приводит к выпадению в осадок ее плотных составных частей, в частности холестерина (ХС). Представители другого направления считали причиной заболевания патологические изменения (воспаление, стаз) в желчном пузыре.

Как показали фундаментальные исследования конца XX в., для образования желчных камней требуется в той или иной степени включение двух указанных, а также влияние целого ряда других факторов, значение которых было установлено лишь недавно (рис. 1). Оказалось, что высокая растворимость ХС в желчи возможна только при условии нормального содержания желчных кислот (ЖК) и фосфатидилхолина (ФХ), с которыми ХС желчи образует смешанные мицеллы и не кристаллизуется (холатохолестериновый коэффициент нормальной желчи равен около 25). При уменьшении холатохолестеринового коэффициента и/или увеличении молярного соотношения ХС/ФХ до критических значений возникает ее перенасыщение ХС, в желчи начинают преобладать не мицеллы, а везикулы – начинается процесс нуклеации. Моноламеллярные везикулы сливаются с образованием мультламеллярных везикул и жидких кристаллов ХС, в результате возникает возможность появления истинных кристаллов ХС и их выпадения в осадок. По данным исследований, даже незначительное увеличение доли насыщенной арахидоновой жирной кислоты в составе ФХ с 8 до 12% провоцирует нуклеацию ХС вследствие уменьшения пропорции везикулы/мицеллы. Незаменимая арахидоновая жирная кислота (16:0–20:4) у человека должна составлять не более 10–15% пула жирных кислот в составе ФХ желчи, значительную роль в образовании стабильных мицелл играют полиненасыщенные линолевая и линоленовая жирные кислоты. Нуклеация также потенцируется воспалением в желчном пузыре.

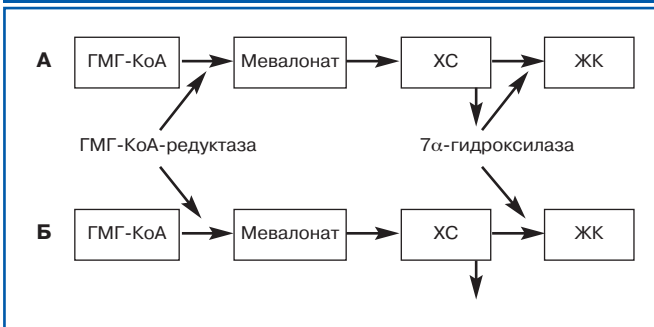
Содержание в желчи ХС тесно связано с обменом ЖК и увеличивается при ожирении и переедании животной пищей: увеличение массы жира тела на 1 кг приводит к приросту экскреции ХС приблизительно на 20 мг/сут. Важнейшей причиной увеличения секреции эндогенного синтезированного в печени холеретика является сопутствующая пожилому возрасту и прогрессирующему атерогенезу иррегуляция гена, кодирующего активность ключевого фермента синтеза ХС, – редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А (ГМГ-КоА-редуктазы) (рис. 2).

У представителей некоторых рас и этнических групп возможно также генетически детерминированное увеличение активности ГМГ-КоА-редуктазы. Увеличение синтеза ХС может также происходить путем ауторегуляции активности другого ключевого фермента синтеза ЖК из ХС – CYP7A1. Установлено, что активность CYP7A1 увеличивается при увеличении содержания ХС > 2% от суммарного рациона и происходит посредством активации ядерных рецепторов LXR, регулирующих экспрессию гена, кодирующего активность этого фермента. Однако приоритетным путем регуляции обмена ХС у человека является тесная зависимость синтеза, транспорта и экскреции ХС от энтерогепатической циркуляции ЖК. При энтерогепатической циркуляции конъюгированные или деконъюгированные ЖК поступают в гепатоцит повторно. Их транспорт из портальной крови происходит активно при помощи мембранных белков OATP (SLC21) и NTCP (SLC10A1), ассоциированных с синусоидальной мембраной гепатоцита. В цитозоле ЖК конъюгируются с глицином или таурином, что обеспечивает их растворимость в воде даже при кислых значениях pH и уменьшения токсичности для гепатоцитов и холангиоцитов. Перенос солей ЖК через каналикулярную мембрану гепатоцита в первичные желчные каналы также обеспечивает активный белок-переносчик BSEP (ABCB11). Суточная потеря с фекалиями в процессе энтерогепатической циркуляции составляет около 5% (около 500 мг/сут) от общего пула ЖК, и это количество ежедневно синтезируется в печени заново. Синтез ЖК более активно протекает в гепатоцитах III зоны печеночной доли. Напротив, ЖК, реабсорбируемые из кишечника и плазмы, концентрируются в гепатоцитах перипортальной зоны (G.Groothuis и соавт., 1987). ЖК синтезируются в организме двумя основными путями. Классический «нейтральный» путь: 7 α -гидроксилирование ХС ферментом CYP7 α цитохрома P-450 касается только синтеза первичных хенохоловой кислоты (ХХК) и хенодезоксиколовой кислоты (ХДК) и возможен только в цитозоле, пероксисомах и митохондриях гепатоцитов. Альтернативный «кислотный» путь окисления ХС приводит к образованию только ХДК и составляет не более 10% от пула первичных ЖК. Этот путь может включаться в разных тканях (головной мозг, яичники), поэтому приобретает особое значение при патологии печени с нарушением печеноч-

Рис. 1. Патологофизиологические механизмы холелитиаза.



Рис. 2. Содержание ЖК в желчи здоровых людей (А) и пациентов с ЖКБ (Б) [6].



но-клеточной функции. При активной реабсорбции ЖК из кишечника и холестаза происходит торможение нейтрального пути синтеза по механизму отрицательной обратной связи.

Изучение молекулярных механизмов ауторегуляции синтеза ЖК недавно привело к открытию их регулирующего влияния на метаболизм XС и триглицеридов (ТГ). В 1999 г. (M.Makishima и соавт.; H.Wang и соавт.) были опубликованы результаты исследований, впервые показавших, что ЖК являются прямыми активаторами ядерных рецепторов FXR α (NR1H4), регулирующих экспрессию генов, участвующих в секреции, транспорте и метаболизме первичных ЖК, XС и ТГ в гепатоцитах и плазме. Подавление синтеза новых ЖК в цитозоле гепатоцита происходит посредством активации FXR при высокой концентрации ЖК, поступающих из энтерогепатической циркуляции. Активация FXR приводит к синтезу вещества-посредника SHP (small heterodimer partner), подавляющего синтез CYP7 α цитохрома Р-450, а значит, уменьшающего активность всего «нейтрального» пути синтеза ЖК. Стимуляция FXR также увеличивает скорость захвата ЖК из плазмы посредством OATP (SLC21) и NTCP (SLC10A1) и активирует экскрецию солей ЖК в первичные желчные каналцы переносчиком BSEP (ABCB11) (рис. 3). Одновременно стимуляция активирует переносчик MDR3, секретирующий в желчь ФХ. Таким образом, активация FXR обеспечивает включение многокомпонентного механизма защиты гепатоцитов и холангиоцитов от избыточного накопления и детергентного действия ЖК, а

Режим дозирования

Фестал®

Препарат следует принимать внутрь, не разжевывая, во время или сразу после еды, запивая небольшим количеством жидкости. Взрослым по 1–2 таблетки 3 раза в сутки. Более высокие дозы назначает врач. Применение препарата у детей по назначению врача. Продолжительность лечения может варьировать от нескольких дней (при нарушении процесса пищеварения вследствие погрешностей в диете) до нескольких месяцев или лет (при необходимости постоянной заместительной терапии). По 2 таблетки 2–3 раза в сутки в течение 2–3 дней перед рентгенологическим или ультразвуковым исследованием.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

также в отсутствии существенной перегрузки рациона животной пищей уменьшает сатурацию XС в желчи и риск образования желчных камней.

Активация FXR модифицирует обмен липидов в направлении предотвращения накопления ТГ и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени, висцеральной клетчатке и плазме (рис. 4). При этом в печени действительно накапливается XС, который в данный момент «не нужен» для синтеза ЖК: этот процесс реализуется посредством уменьшения экспрессии сквендер-рецепторов к ЛП низкой плотности – ЛПНП (scavenger receptor V1) на внешней мембране гепатоцита и приводит к замедлению утилизации печенью циркулирующих ЛПНП. Стимуляция FXR одновременно активирует экскрецию не этерифицированного XС в желчь при помощи переносчика ABCG5/8. Позднее было установлено, что ЖК также являются сигнальными молекулами для рецепторов TGR5 к G-протеину, стимуляция которых приводит к увеличению энергетического обмена организма путем активации тиреоидных гормонов. В эксперименте на мышах оказалось, что добавление холевой кислоты к высококалорийному рациону позволяет предотвратить ожирение и развитие инсулинрезистентности путем увеличения липолиза в бурой жировой клетчатке.

Таким образом, активная физиологическая энтерогепатическая циркуляция ЖК в условиях сбалансированного рациона питания служит надежной профилактикой образования желчных камней, развития жировой болезни печени (ЖБП) с липидным квартетом и инсулинрезистентностью (S.Fiorucci, 2009; Ke Ma и соавт., 2006). Предполагают, что у пациентов с инсулинрезистентностью и сахарным диабетом (СД) типа 2 сигнальная эндокринная функция ЖК может быть нарушена изначально. Тонкие механизмы этих нарушений пока не установлены. Очевидно одно: развивающаяся при инсулинрезистентности ЖБП и растровенные в популяции генетически детерминированные дефекты липидного обмена являются сегодня причиной более высокой частоты ЖКБ у пациентов с СД и метаболическим синдромом, чем у больных с простым экзогенно-конституциональным ожирением. Так, в США среди больных с морбидным ожирением частота метаболического синдрома и ЖКБ составляет 20%, а в Мексике – 60% (N.Mendez-Sanchez и соавт., 2005).

таться продуктами, созданными новыми пищевыми технологиями и не обладающими заявленной биологической ценностью. Этот рацион богат рафинированными углеводами и насыщенными жирами в ущерб незаменимым жирным кислотам, фосфолипидам, антиоксидантам и растительной клетчатке. Таким образом, среди признанных экзогенных предикторов ЖКБ сегодня имеет значение внезапное изменение питания и образа жизни, обусловленное географическими, национальными или экономическими причинами и приводящее к срыву генетически детерминированных механизмов активного транспорта и поддержания растворимости ХС в желчи.

Среди факторов городской жизни существует еще один триггер ЖКБ – экологическое загрязнение. Патогенез и физиологический механизм увеличения литогенности желчи при хронической интоксикации аналогичен таковому при хронической алкогольной или воспалительной интоксикации. Это – билиарная недостаточность, приводящая при хронической интоксикации к уменьшению количества циркулирующих ЖК, развитию ЖБП и холелитиаза, при котором растворимость ХС в желчи нарушается вследствие дисбаланса всех трех составляющих смешанных мицелл. Среди бытовых токсинов наиболее патогенными веществами считаются органические соединения хлора и вещества, входящие в автовыхлопы: диоксид азота, оксид углерода, диоксид серы, тетраэтилсвинец, оксиды мышьяка. По данным Мосэкомониторинга, 100% жителей столицы живут в условиях «высокого и очень высокого» загрязнения воздуха: в 1 м³ содержится 6–7 мг диоксида азота, диоксида серы, формальдегида и органических соединений хлора, ртути и свинца. После Пекина и Мехико Москва находится на 3-м месте по частоте летальных исходов, ассоциированных с экологическим загрязнением: ежегодно в Москве от грязного воздуха умирают 3–3,5 тыс. горожан – в 4 раза больше, чем от автоаварий (С.Авалиани, Б.Ревич, 2009).

В патогенезе ЖБП особенно важна роль органических соединений свинца, в частности – тетраэтилсвинца, важнейшим источником которого является этилированный бензин. Россия отказалась от его использования в 2001 г. Попадая внутрь организма с воздухом и водой, органические со-

единения свинца включаются в энтерогепатическую циркуляцию и накапливаются в наружных мембранах и органеллах клеток печени, почек, головном мозге, костном мозге и клетках крови. В печени органические соли свинца нарушают синтез гема и снижают активность микросомальных оксидаз – ферментов I фазы метаболизма ксенобиотиков: С-редуктазы и СYP450, в частности СYP1A2 и 3A4, находящихся в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов и ответственных за окисление субстратов из окружающей среды, а также СYP2A6, 2C19, 2D6, 2E6, 2D6, участвующих в окислении около 30 лекарств. Посредством блокады митохондриальной феррохелатазы свинец также способен вызывать митохондриальную цитопатию, приводящую к нарушению трансмембранного транспорта веществ и снижению уровня метаболической активности в гепатоците. Кроме того, соли свинца способны прямо нарушать детоксикацию токсинов, ЖК и продуктов перекисного окисления липидов, поскольку они истощают гепатоцит по содержанию глутатионпероксидазы и сульфотрансферазы – ферментов II фазы метаболизма ксенобиотиков. Однако важнейшим механизмом, реализующим особую роль соединений свинца в развитии ЖБП, служит его универсальная способность избирательно накапливать в печени ХС и липиды, уменьшая при этом синтез ЖК.

Последствия хронической интоксикации особенно опасны для пациентов групп риска:

- беременных и применяющих пероральные контрацептивы женщин;
- злоупотребляющих алкоголем;
- людей, работающих во вредных условиях;
- больных СД и метаболическим синдромом;
- длительно принимающих гепатотоксичную лекарственную терапию (туберкулостатики, нестероидные противовоспалительные препараты, фибраты, кетоконазол, пероральные контрацептивы и др.).

Лечение

Эволюция методов лечения ЖКБ в течение последнего полувека как в зеркале отражает накопление знаний о проблеме и ее эпидемиологию. Широкое внедрение техники эндоскопической холецистэктомии позволило

радикально улучшить исходы осложнений ЖКБ, однако нисколько не приблизили к решению проблемы в целом: частота ЖКБ у жителей мегаполисов продолжает быстро увеличиваться. Более того, реальная распространенность ЖКБ у людей белой расы в старшей возрастной группе достигает 30% и находится в тесной корреляции с эпидемическим ростом других «болезней цивилизации», протекающих с глубокими метаболическими нарушениями: атеросклерозом, метаболическим синдромом и СД типа 2.

Эпидемический рост предикторов и распространенности предикторов ЖКБ требует признать, что какой бы метод лечения холелитиаза ни обсуждался, он должен рассматриваться через призму его длительного бессимптомного течения у подавляющего большинства пациентов. На практике у большинства пациентов ЖКБ приводит к развитию синдрома тонкокишечной диспепсии, отражающего билиарную недостаточность и сопутствующее нарушение гидролиза пищевых жиров. С распространением эндоскопической холецистэктомии применение ЖК для лечения и профилактики симптомной ЖКБ потеряло клиническое значение и тактика ведения пациентов с бессимптомными формами сегодня повсеместно принята как тактика ожидания с исключением воздействия факторов, провоцирующих развитие осложнений (как ни парадоксально, на практике это длительная диета с элиминацией жиров и растительных продуктов, которая является одним из триггеров ЖКБ) и определением групп риска с показаниями для хирургического лечения. Среди мер профилактики холелитиаза основное место занимает модификация управляемых факторов риска – прежде всего ожирения.

В клинической практике вопрос о возможности и показаниях к медикаментозному лечению и профилактике ЖКБ и сейчас продолжает обсуждаться почти исключительно в аспекте консервативного растворения камней назначением препаратов сначала ХХК, позднее – урсодезоксихолевой кислоты (УДК). Сегодня терапия холелитиаза ХХК потеряла клиническое значение вследствие гепатотоксичности. УДК, несмотря на существенно меньшую, чем у ХХК, эффективность, и сегодня продолжают применять для увеличения солюбилизации ХС и как



альтернативу при противопоказаниях к оперативному лечению калькулезного холецистита. Очевидно, что после выявления эндокринной функции ЖК проблема консервативной терапии препаратами ЖК приобретает совершенно другой ракурс:

1) в назначении препаратов нуждается очень широкая аудитория, по крайней мере пациенты из группы высокого риска холелитиаза с инсулинрезистентностью и СД;

2) режимы терапии известными препаратами ЖК: длительность и безопасность лечения в настоящее время не изучены в масштабных клинических исследованиях. Очевидно, что эти дозы будут существенно меньше и лечение безопаснее, чем при назначении ХХК;

3) УДК в рамках этой терапии применять нецелесообразно, так как эта ЖК эндокринной функцией не обладает и не влияет на обмен ХС и липидов в печени и плазме;

4) новые эффективные и безопасные препараты ЖК для регуляции липидного, углеводного обмена и профилактики ЖКБ находятся на стадии разработки или в процессе клинических исследований.

Без сомнения, такие исследования будут проведены в ближайшем будущем, но и сегодня препараты, содержащие бычью желчь, в медицинской практике присутствуют и могут безопасно применяться для лечения и профилактики ЖКБ, а также коррекции диспепсии, ассоциированной с билиарной недостаточностью (У.Лейшнер, 2001). В частности, терапия Фесталом, для которого доказано эффективное и безопасное холеретическое действие у больных с безболевым течением ЖКБ:

- обладает холеретическим и спазмолитическим действием;
- способствует коррекции дислипидемии и выведению ХС из организма;
- корректирует нарушение переваривания жиров, в том числе при переедании, длительной иммобилизации и в пожилом возрасте, на фоне поливалентной лекарственной терапии больных СД типа 2;
- нормализует обмен жирорастворимых витаминов и стероидов;
- улучшает качество жизни пациентов с ЖКБ, так как уменьшает потребности в соблюдении диеты с ограничением жиров;
- безопасен для больных с безболевым течением ЖКБ, так как не при-

водит к ухудшению течения холелитиаза и появлению абдоминальной боли (Е.И.Вовк, 2007).

У пациентов, злоупотребляющих алкоголем или испытывающих высокую нагрузку экотоксинами, профилактика холелитиаза должна включать длительную терапию эссенциальными фосфолипидами, способными компенсировать дефицит ФХ в рационе питания. В качестве источника ФХ с полиненасыщенными жирными кислотами может служить длительная терапия монокомпонентными препаратами, содержащими фосфолипиды сои, в частности Эссенциале форте Н. Доказано, что терапия Эссенциале

форте Н уменьшает перекисное окисление липидов и приводит к восстановлению фосфолипидов клеточных мембран всех клеток организма, вытеснению из них ХС и нормализации активности ферментов, ассоциированных с клеточными мембранами, а также увеличивает растворимость ХС в желчи посредством увеличения секреции в желчь ФХ. Возможность применения комбинированных препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды, для метаболической профилактики холелитиаза требует дополнительного изучения их безопасности и определения режима дозирования в рамках специализированных клинических исследований.