



Медицинский
институт
усовершенствования
врачей Московского
государственного
университета
пищевых производств,
кафедра хирургии

Холестаз в хирургии: современный взгляд на проблему

М.В. Костюченко

Адрес для переписки: Марина Владимировна Костюченко, boxmarina@ya.ru

В статье рассматриваются современные методы лечения патологии, осложненной холестазом. Обсуждаются вопросы выбора лечебной тактики, приводятся варианты лечебных мероприятий, включающие как хирургическое вмешательство, так и комплексную медикаментозную коррекцию. Наряду с препаратами выбора для терапии холестаза – урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) и адеметионином – в случае дисфункционального генеза холестаза рекомендуется использование спазмолитических препаратов. Оптимальным лекарственным средством для снятия билиарного спазма является селективный миотропный спазмолитик мебеверина гидрохлорид (Спарекс), который обладает быстрым эффектом и пролонгированным действием.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холестаз, острый холецистит, болевая желчная колика, желтуха, селективные миотропные спазмолитики, мебеверина гидрохлорид

Формы холестаза

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – одно из часто встречающихся заболеваний органов брюшной полости, сопровождающихся функциональными и органическими нарушениями в системе пищеварительного

тракта, в ряде случаев связанных с нарушениями оттока желчи. Для ЖКБ, вне зависимости от тяжести заболевания, характерно развитие холестаза. К вариантам клинических проявлений ЖКБ, осложненных холестазом, относятся следующие:

- желчная колика;
- водянка желчного пузыря;
- холецистит;
- эмпиема желчного пузыря;
- деструкция желчного пузыря;
- холецистохоледохолитиаз.

Несмотря на многообразие болевых ощущений, характерных для ЖКБ, по мнению ряда исследователей [1, 2], целесообразно выделять приступ болевой колики как отдельное заболевание, если он не сопровождается воспалительными явлениями в желчевыводящих путях. Как правило, причиной болевой колики является ущемление камня в пузырном протоке или шеечной части желчного пузыря, или функциональная дискинезия. Такие болезни, как острое воспаление желчного пузыря (острый холецистит), всегда сопровождаются изменением клинических и лабораторных показателей.

Сокращение стенки желчного пузыря вызывает сильную боль, если при этом не происходит выделение желчи из пузыря; затем внутрипузырное давление резко повышается и желчный пузырь растягивается. Спастическое сокращение мускулатуры желчных



путей, которое возникает как реакция на нарушение оттока желчи (препятствием могут служить и мелкие конкременты), а также раздражение рецепторов брюшины вызывают острую боль. Однако нельзя отрицать, что воспалительный процесс в желчном пузыре также может быть причиной нарушения оттока желчи и, соответственно, появления сильных болей. Боль чаще возникает на высоте пищеварения, то есть через 1–5 часов после приема пищи, может быть спровоцирована физическими и психическими нагрузками. Среди клинических признаков выделяют увеличенный напряженный желчный пузырь. Увеличение желчного пузыря связано с нарушением его опорожнения. Это происходит, например, при ущемлении камня в ампуле общего желчного протока или в области сфинктера Одди. Прохождение мелких камней через сфинктер Одди или отхождение камня в более широкую часть протока приводит к восстановлению оттока желчи и разрешению болевого приступа.

При ущемлении камня в шейечной части желчного пузыря или в пузырном протоке может развиваться острая водянка желчного пузыря. Приступ продолжается долго и заканчивается, когда желчный пузырь постепенно перестает сокращаться вследствие атонии и перерастяжения, превращаясь в фактически не функционирующий (отключенный) орган.

Острый холецистит является наиболее частым осложнением ЖКБ, этому способствуют застойные явления, связанные с нарушениями оттока желчи, развитие холестаза. В норме желчь в желчном пузыре стерильна, при дискинезиях в желчный пузырь лимфогенным или восходящим путем из двенадцатиперстной кишки попадают микробы. Застой желчи создает условия для ее инфицирования. В дальнейшем прогрессирующее воспаление и лейкоцитарной инфильтрации может приводить к переходу катарального

воспаления во флегмонозную (гнойную) форму. Исходом острого холецистита может быть инфицированная водянка желчного пузыря (в отличие от водянки, возникающей при закупорке пузырного протока без инфекции). Содержимое желчного пузыря становится мутным, гноевидным. Желчный пузырь растягивается, увеличивается в размерах, флегмонозно воспаленные стенки утолщаются. При прогрессировании воспаления в стенке желчного пузыря образуются участки некроза вплоть до перфорации, стенки желчного пузыря инфильтрируются, отток желчи еще более нарушается, желчный пузырь еще более растягивается, а его содержимое приобретает серозно-желчно-гнойный характер.

Холестаз проявляется, как правило, механической желтухой (симптом, возникающий не только при ЖКБ, но и при панкреатите, опухолях и ряде других заболеваний). Желтуха – это выраженное повышение содержания билирубина в крови и тканях. Если этот показатель увеличивается незначительно, то в желтый цвет окрашиваются только склера и слизистая оболочка мягкого нёба. При истинной желтухе окрашиваются не только кожа, но и внутренние ткани. Выделяют три вида желтухи: гемолитическую, печеночно-клеточную (паренхиматозную), механическую.

Наиболее частым осложнением желчнокаменной болезни является острый холецистит, этому способствуют застойные явления, связанные с нарушениями оттока желчи, развитие холестаза. Холестаз, как правило, проявляется механической желтухой.

При ЖКБ желтуха носит механический характер, в меньшей степени – паренхиматозный. Паренхиматозная желтуха развивается при длительном застое желчи, который приводит к нарушению функции печеночных клеток, в структуре острой дисфункции печени можно выделить симптомы холестаза, цитолиза и печеночно-клеточной недостаточности. Так, у больных панкреонекрозом, перитонитом, мезентериальным тромбозом первичные повреждения печени протекают по типу цитолиза, но в дальнейшем присоединяется синдром холестаза. Патогенетическим механизмом развития холедохолитиаза всегда является холестаз, а в большинстве случаев внепеченочный и внутрипеченочный холестаз ассоциирован с механической желтухой [3]. Однако описаны и безжелтушные формы. Наиболее сложен в плане

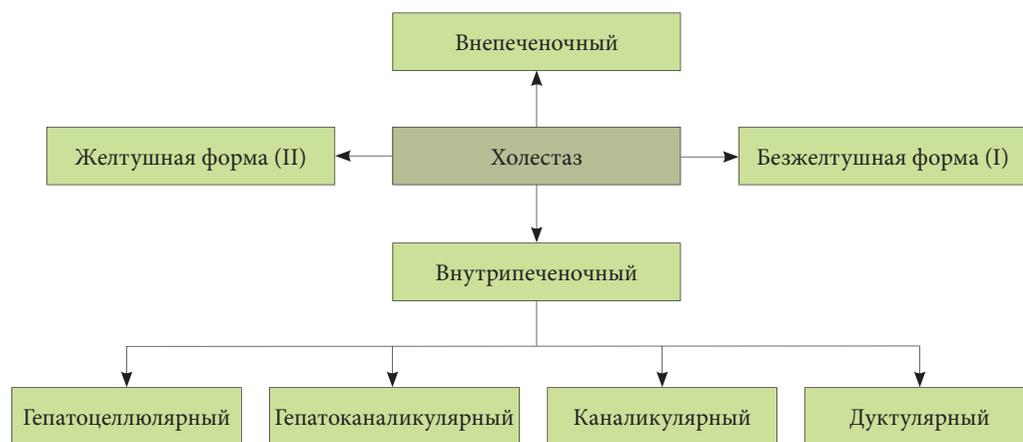


Рис. 1. Формы холестаза*

* Адаптировано по [7].



Таблица 1. Классификация внутрипеченочного холестаза по степени тяжести*

Степень тяжести внутрипеченочного холестаза	Лабораторные показатели					
	ЩФ, ед/л	ГТПП, ед/л	ЛАП, ед/л	ЖК, мкмоль/л	ХС, ммоль/л	Билирубин, мкмоль/л
I – легкая степень	до 300	до 300	до 60	до 40	до 6	до 80
II – средняя степень	300–600	300–600	60–90	40–80	6–8	80–150
III – тяжелая степень	более 600	более 600	более 90	более 80	более 8	более 150

* Адаптировано по [1].

ЩФ – щелочная фосфатаза; ГТПП – гамма-глутаминтранспептидаза; ЛАП – лейцинаминопептидаза; ЖК – желчные кислоты; ХС – холестерин.

лечения внутрипеченочный холестаза, запускающий каскад взаимосвязанных патофизиологических реакций, так называемый круг взаимного отягощения [2, 4–6]. Выделяют следующие формы холестаза (рис. 1) [7]:

- холестаза без желтухи с нормальным уровнем щелочной фосфатазы (ЩФ) и повышенным уровнем лейцинаминопептидазы (ЛАП) и гамма-глутаминтранспептидазы (ГТПП);
- холестаза без желтухи с повреждением гепатоцитов, повышением уровней ЩФ, ЛАП, ГТПП, глутаматдегидрогеназы (ГлДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ);
- холестаза с желтухой и повышением ЩФ и билирубина при нормальном уровне ГТПП;
- холестаза с желтухой и повреждением гепатоцитов с повышенным уровнем билирубина, ЩФ, ГТПП, ГлДГ, АЛТ, АСТ.

Степень тяжести холестаза определяется его формой, что чрезвы-

чайно важно для выбора тактики лечения (табл. 1) [1].

Холестаза средней степени тяжести выявляется, как правило, при субкомпенсированных нарушениях функции печени; частота его встречаемости составляет 87%, а частота случаев тяжелого холестаза – 11% [3]. На выраженность холестаза влияют биохимические и коллоидно-осмотические характеристики желчи, обусловленные хроническими заболеваниями печени.

Лечебная тактика

В настоящее время в соответствии с клиническими данными была разработана определенная лечебная тактика в отношении патологии ЖКБ, осложненной холестазом. Выбор тактики, метода и объема применяемых мероприятий зависит от типа холестатического нарушения и его тяжести. Если известен причинный фактор холестаза, возможно этиологическое лечение: удаление камня, резекция опухоли, своевремен-

ная отмена лекарственного препарата, дегельминтизация и др. При механической обструкции желчного тракта и невозможности радикального лечения необходимо восстановление дренажа желчи (баллонная дилатация стриктур, эндопротезирование, билиодигестивные анастомозы). Лечебные мероприятия при развитии подпеченочного холестаза заключаются в применении дренирующих методов, обеспечении естественного пути оттока желчи, усилении продукции желчи, введении детоксикационного компонента и др. В комплексной коррекции используют желчегонные средства, обладающие некоторым гепатопротективным эффектом. Хирургическое разрешение обтурационного холестаза на современном этапе может проводиться при помощи мини-инвазивных технологий. У пожилых больных или у пациентов с высоким операционным риском и низким функциональным резервом лимитирующих органов проводится двухэтапное лечение холестаза. Первый этап заключается в диагностике и коррекции патологии протоковой системы, а также разрешения холестаза при выполнении эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), являющейся общепризнанным методом исследования желчевыводящей системы и поджелудочной железы. По результатам ЭРХПГ решаются следующие вопросы: диагностика и определение уровня обтурации; выявление функциональных и анатомических изменений внепеченочных

Таблица 2. Препараты выбора для терапии внутрипеченочного холестаза*

Препарат выбора	Патогенетический механизм формирования холестатического синдрома
Урсодезоксихолевая кислота	Нарушение формирования мицелл желчи Повреждение эпителия протоков Нарушение проходимости желчных протоков Нарушение состава желчных кислот
Адеметионин	Снижение проницаемости базолатеральной и каналикулярной мембран гепатоцитов Ингибирование мембранных переносчиков Нарушение целостности канальцев (мембран микрофиламентов, клеточных соединений) Нарушение везикулярного транспорта Разрушение цитоскелета гепатоцитов

* Адаптировано по [3].



желчных путей и большого дуоденального сосочка; возможность эндоскопической коррекции нарушений [8]. Вторым этапом при необходимости выполняется холецистэктомия после ликвидации билиарной гипертензии и эндотоксикоза, а также коррекции гепаторенальной функции. Таким образом, у хирургических больных необходимо в случае выявления холестаза в первую очередь обеспечить ликвидацию препятствий току желчи. Учитывая двухфазность развития эндотоксикоза при механической желтухе и холестазе, некоторые авторы рекомендуют применение продленной энтеросорбции перед декомпрессией желчных протоков вплоть до купирования эндотоксикоза, печеночной дисфункции, а также стимуляцию желчеотведения [3]. На фоне желчной стимуляции нормализация биохимических показателей происходит быстрее, особенно у пациентов с механической желтухой.

При внутрипеченочном холестазе комбинация урсодезоксихолевой кислоты (УДХК – препарат Эсхол) в суточной дозе 13–15 мг/кг с адеметионином (в суточной дозе 800 мг парентерально в течение 14 дней, затем 1600 мг внутрь – 14 дней) является универсальной схемой для лечения холестаза любого генеза. Такое лечение за относительно короткий срок (примерно 28 дней) обеспечивает как максимальное снижение степени тяжести внутрипеченочного холестаза, так и улучшение качества жизни пациента (табл. 2).

Терапия спазмолитиками

В случае дисфункционального генеза холестаза для снятия билиарного спазма и обеспечения оттока желчи рекомендуется прием спазмолитических препаратов (табл. 3) [9].

Оптимальным решением для снятия билиарного спазма является применение селективного миотропного спазмолитика (табл. 4) – мебеверина гидрохлорида [10–12]. Этот препарат обладает быстрым эффектом

Таблица 3. Механизм действия основных мышечных релаксантов*

Этапы сокращения мышечного волокна (точки приложения лекарственных средств)	Препараты, блокирующие сокращение мышечного волокна
Активация М-холинорецепторов мышечного волокна	М-холиноблокаторы (атропин, метацин, платифиллин, гастроцепин и др.)
Открытие Na ⁺ -каналов и поступление Na ⁺ в клетку	Блокаторы Na ⁺ -каналов (мебеверин)
Открытие Ca ²⁺ -каналов и поступление Ca ²⁺ в клетку из внеклеточного пространства Мобилизация и поступление Ca ²⁺ из внутриклеточных депо в цитоплазму и выход K ⁺ из клетки (начало реполяризации)	Блокаторы кальциевых каналов (пинавериума бромид, отилиония бромид) Мебеверин предупреждает развитие длительной релаксации мышечного волокна
Активация фосфодиэстеразы, распад циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), обеспечение энергией сокращения мышечного волокна	Блокаторы фосфодиэстеразы (альверин, дротаверин, папаверин и др.)
Регуляция транспорта ионов кальция в клетку с участием серотониновых рецепторов	Антагонисты 5NT ₃ -рецепторов Антагонисты 5NT ₄ -рецепторов
Регуляция мышечного сокращения с участием опиоидных рецепторов	Блокаторы мю-рецепторов и дельта-рецепторов, активаторы каппа-рецепторов (тримебутин)

* Адаптировано по [9].

(через 20–30 минут после введения) и пролонгированным действием в течение 12 часов (препарат назначают два раза в день по 200 мг – 1 капсула). При необходимости по показаниям, определяемым отсутствием эффекта от консервативной терапии, выполняют эндоскопическую папиллотомию (ЭПСТ). При механической желтухе с холангиолитиазом и невозможности применения эндоскопической технологии целесообразно хирургическое вмешательство: операция из мини-доступа или традиционным открытым способом. Как вариант – микрохолецистостома, в случае невозможности применения эндоскопической методики как подготовительного этапа для последующей холедохолитомии открытым способом (по возможности из мини-доступа). Применение мебеверина гидрохлорида значительно снижает толщину стенки желчного пузыря по данным ультразвукового динамического контроля, способствует нормализации объема желчного пузыря, восстановле-

нию его моторно-эвакуаторной функции [10], устраняет патологический спазм сфинктеров билиарного дерева [12]. По данным Г.А. Хакамовой и соавт. (2011) [10], на фоне применения мебеверина гидрохлорида отмечается положительная динамика биохимических показателей пузырной и печеночной желчи: в пузырной порции желчи было отмечено снижение уровня холестерина (ХС) (6,43 ± 0,31 ммоль/л и 4,9 ± 0,32 ммоль/л), увеличение уровня холевой кислоты (14,9 ± 0,32 ммоль/л и 15,39 ± 1,28 ммоль/л) и холато-холестеринового коэффициента

Использование мебеверина гидрохлорида пролонгированного действия (Спарекс) показано в структуре лечения синдрома холестаза и профилактики прогрессирования печеночной дисфункции у хирургических больных.



Таблица 4. Сравнительная характеристика спазмолитических средств*

Критерий	М-холинолитики	Дротаверин, папаверин	Мебеверин
Селективность в отношении ЖКТ	Неселективные	Неселективные	Является миотропным спазмолитиком селективного действия Действует только на гладкомышечные клетки ЖКТ и желчевыводящих путей
Механизм действия	Блокируют центральные и периферические м-холинорецепторы	Ингибируют фосфодиэстеразу	Является блокатором Na ⁺ -каналов и оказывает следующие эффекты: <ul style="list-style-type: none"> ■ блокирует клеточные мембраны, поступление в клетку ионов натрия и кальция становится невозможным, при этом значительно уменьшается сила мышечного сокращения; ■ блокирует восполнение депо кальция из внеклеточного пространства, ограничивая тем самым выход калия из клетки и предотвращая развитие гипотонии
Фармакокинетика	Всасываются из ЖКТ Широко распределяются в тканях организма Проникают через гемато-энцефалический барьер	Всасываются из ЖКТ Широко распределяются в тканях организма	Не обладает системным действием Метаболизируется до неактивных метаболитов в стенке тонкой кишки и печени и действует только на ЖКТ
Фармакологические эффекты	Понижают тонус гладкой мускулатуры внутренних органов (ЖКТ, желчевыводящих путей, бронхов, сосудов) Снижают секрецию соляной кислоты (HCl) в желудке, уменьшают количество выделений других экскреторных желез (слюнных, слизистых, потовых) Увеличивают число сердечных сокращений (ЧСС) Вызывают мидриаз, паралич аккомодации и повышение внутриглазного давления	Понижают тонус гладких мышц Уменьшают двигательную активность внутренних органов Расширяют кровеносные сосуды Способствуют увеличению кровотока, в том числе церебрального	Оказывает прямое расслабляющее действие на гладкую мускулатуру ЖКТ Не оказывает влияния на нормальную перистальтику кишечника
Тропность в отношении сфинктера Одди	Не обладают избирательным действием в отношении сфинктера Одди	Не обладают избирательным действием в отношении сфинктера Одди	Обладает избирательным действием в отношении сфинктера Одди В 20–40 раз эффективнее папаверина по способности релаксировать сфинктер Одди



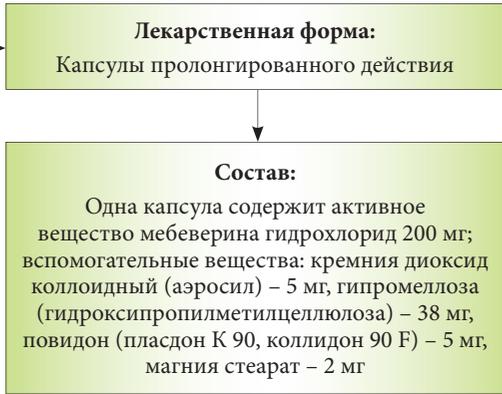
Критерий	М-холинолитики	Дротаверин, папаверин	Мебеверин
Схема приема	По требованию (до недели)	По требованию	Курсовая терапия (месяц и более)
Побочные эффекты	<p>Сухость во рту</p> <p>Снижение остроты зрения</p> <p>Повышение внутриглазного давления</p> <p>Тахикардия</p> <p>Задержка мочеиспускания</p> <p>Атонический запор</p> <p>Застой желчи (нередко)</p> <p>Психическое возбуждение, галлюцинации, эйфория, головокружение (иногда)</p>	<p>Аллергические реакции</p> <p>Атриовентрикулярная (AV) блокада</p> <p>Желудочковая экстрасистолия</p> <p>Снижение артериального давления</p> <p>Тошнота</p> <p>Запор</p> <p>Сонливость</p> <p>Повышение активности печеночных трансаминаз</p> <p>Эозинофилия</p> <p>Головная боль, головокружение, бессонница, учащенное сердцебиение (редко)</p> <p>Гипотензия (очень редко)</p>	<p>Аллергические реакции (редко, в отдельных случаях)</p>
Противопоказания	<p>Глаукома</p> <p>Аденома предстательной железы</p> <p>Атония мочевого пузыря</p> <p>Запор</p> <p>Гипокинетическая дискинезия желчных путей</p> <p>Рефлюкс-эзофагит</p> <p>Ахалазия пищевода</p>	<p>AV-блокада</p> <p>Глаукома</p> <p>Выраженная печеночная, почечная и сердечная недостаточность</p> <p>Пожилой возраст (риск развития гипертермии)</p> <p>Кардиогенный шок</p> <p>Артериальная гипотензия</p> <p>Пациенты с выраженным атеросклерозом коронарных артерий (с осторожностью)</p> <p>Пациенты с аденомой предстательной железы (с осторожностью)</p>	<p>Гиперчувствительность к компонентам препарата</p>

* По данным ГУ «Научный центр биомедицинских технологий РАМН».

($2,41 \pm 0,19$ и $3,99 \pm 0,37$; $p < 0,05$), а в печеночной порции желчи отмечалось также снижение уровня ХС ($2,63 \pm 0,22$ ммоль/л и $2,02 \pm 0,16$ ммоль/л), увеличение уровня холевой кислоты ($1,36 \pm 0,12$ ммоль/л и $2,92 \pm 1,17$ ммоль/л; $p < 0,05$) и холатохолестеринового коэффициента ($0,51 \pm 0,11$ и $1,51 \pm 0,79$; $p < 0,05$). Согласно полученным данным, использование мебеверина гидрохлорида показано в структу-

ре лечения синдрома холестаза и профилактики прогрессирования печеночной дисфункции у хирургических больных. В настоящее время в России выпускается препарат мебеверина гидрохлорида пролонгированного действия – Спарекс («Канон-фарма продакшн»), являющийся биоэквивалентным препарату Дюспаталин («Солвей Фармасьютикалз Б.В.», Нидерланды). Спарекс производится в капсулах по 200 мг, это препарат пролонгиро-

ванного действия, что определяет удобство применения (рис. 2). При приеме внутрь Спарекс подвергается пресистемному гидролизу и не обнаруживается в плазме. Препарат метаболизируется в печени до вератровой кислоты и мебеверинового спирта; выводится в основном почками в виде метаболитов, в небольших количествах – желчью. После многократного приема препарата Спарекс не наблюдается значительной кумуляции.



Заключение

Спарекс не только обеспечивает эффект при спазме органов желудочно-кишечного тракта, но и может использоваться при желчной колике, а также в структуре комплексного лечения холестаза, осложняющего целый ряд хирургических заболеваний. Комплексное лечение, направленное на стабилизацию функционального состояния печени, позволяет получить хорошие результаты при холестатических заболеваниях в неотложной абдоминальной хирургии. ☺

Рис. 2. Лекарственная форма выпуска препарата Спарекс

Литература

1. Голованова Е.В. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени: дис. ... докт. мед. наук. М.: ЦНИИГ, 2008. 236 с.
2. Бабак О.Я. Синдром холестаза: что нужно знать каждому врачу // Украинський терапевтичний журнал. 2005. № 3. С. 4–22.
3. Дибиров М.Д., Костюченко М.В. Гепаторенальная дисфункция в неотложной абдоминальной хирургии. М., 2011. 130 с.
4. Кубышкин В.А., Сергеева О.Н. Дюспаталин в практике абдоминальной хирургии // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 8. С. 1–2.
5. Мельникова Д.В. Функциональные и структурные нарушения сердца и их коррекция при остром обтурационном холестазах на фоне декомпрессии холедоха (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск, 2011. 23 с.
6. Вялов С.С. Синдром холестаза: тактика диагностики и ведения пациентов // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012. № 6. С. 10–15.
7. Ларионова В.Б., Рябухина Ю.Е., Косухина Н.В. Возможности лечения и профилактики печеночной токсичности у онкологических больных // Сопроводительная терапия в онкологии. 2006. № 2. С. 2–13.
8. Бойко В.В., Криворучко И.А., Тищенко А.М. и др. Современные подходы к хирургическому лечению обтурационного холестаза доброкачественной этиологии // Вісник Харківського національного університету. 2004. № 614. С. 24–28.
9. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Эффективность мебеверина гидрохлорида в коррекции моторных нарушений кишечника // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. 2005. Т. 7. № 2. С. 101–104.
10. Хакамова Г.А., Хисматуллина Г.Я., Волевач Л.В. и др. Современная терапия заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей у лиц молодого возраста с избыточной массой тела // Лечащий врач. 2011. № 7. С. 83–86.
11. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н. Холестаз: руководство для врачей. М., 2012. 175 с.
12. Шифрин О.С. Дюспаталин® в современном лечении постхолецистэктомического синдрома // Медицинский вестник. 2012. № 27 (604). С. 11.

Current approach to cholestasis in surgery

M.V. Kostyuchenko
 Moscow National University of Food Production, Institute of advanced medical education, Department of surgery
 Contact person: Marina Vladimirovna Kostyuchenko, boxmarina@ya.ru

The authors discuss current treatment of cholestasis-associated diseases. Treatment strategy may include surgery and/or comprehensive medical therapy. In cases of dysfunctional cholestasis therapy of choice with ursodeoxycholic acid and ademethionin may be complemented by spasmolytic drugs. Myotropic spasmolytic mebeverine hydrochloride (Sparex) is characterized by rapid onset of effect and prolonged action, and is regarded as optimal drug for treatment of biliary spasm.

Key words: cholelithiasis, cholestasis, acute cholecystitis, painful biliary colic, jaundice, selective myotropic spasmolytics, mebeverine hydrochloride