



Холестероз желчного пузыря и атерогенная дислипидемия: этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение

Д.м.н., проф. Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, к.м.н. О.Н. ОВСЯННИКОВА,
д.м.н., проф. С.Г. ХОМЕРИКИ

В статье изложены современные представления о механизмах патогенеза холестероза желчного пузыря (ХЖП), приводятся данные исследования, целями которого были выявление специфических морфологических признаков поражения печени у больных с ХЖП и оценка эффективности различных методов лечения. Установлено, что лечение больных препаратом Урсосан (урсодезоксихолевая кислота) приводит к достоверному снижению уровня общего холестерина и печеночных ферментов, ослаблению болей и дискомфорта в правом подреберье, уменьшению ощущения горечи во рту, тошноты. Урсосан является препаратом выбора в лечении ХЖП у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и атерогенной дислипидемией. Препарат обладает уникальным гепатопротективным действием, восстанавливает структуру гепатоцитов, нормализует липидный обмен, незаменим при лечении холестатических заболеваний печени.

История изучения холестероза желчного пузыря (ХЖП) охватывает несколько десятилетий исследований зарубежных и отечественных ученых. Отложение липидов в стенке желчного пузыря (ЖП) впервые описано патоморфологами более 145 лет назад [1, 2]. Было предложено много терминов для обозначения этой патологии, что свидетельствует как о значительном интересе к этой проблеме, так и о разнообразии взглядов на симптоматику,

патогенез и морфологию ХЖП, например, такие термины, как «землянично-ягодный желчный пузырь» [3], «крапчатый», «чешуйчатый» [4], «холестериновый полипоз» [5], «рыбье-чешуйчатый», «медовый», «малиновый», «липоидный желчный пузырь», «холестеатоз», «холестеролоз», «липоидоз», «ксантомный холецистит», «катаральный папилломатозный холецистит» [6, 7]. До настоящего времени сохранился термин «холестероз», предложенный в 1925 г. S.H. Mentzer [8].

Классификация и клинические проявления

Морфологические проявления холестероза наблюдаются в виде желтоватой сетки на слизистой оболочке, а также мелких полиповидных разрастаний за счет отложения липидов. В основу классификации ХЖП положены макроскопические изменения слизистой оболочки ЖП. Выделяют следующие формы ХЖП: очаговая сетчатая, диффузная сетчатая, смешанная сетчато-полиповидная и полиповидная [9–13].



Четкие критерии для постановки клинического диагноза «холестероз желчного пузыря» не определены. Многие авторы считают, что ХЖП дает о себе знать только при развитии холецистита, желчнокаменной болезни (ЖКБ) [9, 14]. Другие полагают, что ХЖП может проявляться самостоятельной симптоматикой в виде коликообразных болей в правом подреберье в течение длительного времени, диспепсических явлений [15, 16]. По данным Р.А. Иванченковой и соавт., основанным на наблюдении 180 больных с ХЖП, характерными клиническими признаками заболевания были астеноневротический синдром, диспепсический синдром, боль ноющего характера в эпигастрии или в правом подреберье. Были выделены 3 варианта клинического течения ХЖП: бессимптомный, неосложненный, осложненный [9].

Распространенность

Анализ литературы свидетельствует о широкой распространенности ХЖП: встречается во всех возрастных группах (от 13 до 94 лет), при этом наибольший процент заболеваемости приходится на лиц молодого и среднего возраста (20–40 лет) [17, 18]. По заключению У. Лейшнера, ХЖП выявляется у 5–45% оперированных больных [19]. По данным ряда авторов, частота встречаемости ХЖП колеблется от 4,6 до 40,1%; в 39% случаев ХЖП выявляется при холецистэктомии и в 46% случаев – при аутопсии [20–23]. Существуют разные мнения о частоте поражения ЖП холестерозом у мужчин и женщин: одни авторы утверждают, что ХЖП чаще встречается у женщин [6, 14, 24], другие полагают, что ХЖП одинаково часто выявляется как у женщин, так и у мужчин [9, 10, 19, 25–27]. Подобная разница в выводах, возможно, связана с отсутствием четких диагностических критериев ХЖП и улучшением диагностики с появлением методов высокого разрешения, в том числе эндоскопической ультрасонографии. По результатам последних исследова-

ний установлено, что среди пациентов с заболеваниями ЖП холестероз встречается в 40,3% случаев, причем чаще среди мужчин (44,3%), чем среди женщин (38,5%), в возрасте от 40 до 59 лет [28]. Представляют интерес приводимые в литературе сведения о наибольшей распространенности ХЖП в Чили, а наименьшей – в странах Средней Азии, что связывают с особенностями питания в этих регионах [29–31].

Патогенез

Среди причин развития ХЖП чаще всего выделяют нарушение метаболизма холестерина в организме и локальные изменения со стороны ЖП [8, 32, 33].

За последние десятилетия появилось много новых данных о механизмах регуляции обмена холестерина. В настоящее время гиперхолестеринемия уже не может рассматриваться в качестве основного критерия нарушения обмена липидов. Концепция формирования ХЖП вследствие гиперхолестеринемии не отражает современных представлений об основных патогенетических механизмах его развития. Нормальный уровень холестерина сыворотки крови не исключает возможности нарушений в системе его внутриклеточного транспорта, а именно в концентрации различных фракций липопротеидов (ЛП), количестве и соотношении аполипопротеинов сыворотки крови (транспорт холестерина в организме регулируется соединениями белковой природы – аполипопротеинами А и В) [9, 17, 34, 35]. Аполипо-

«Золотым стандартом» лечения ХЖП является применение урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан). Препарат назначается в дозе 15 мг на 1 кг веса – 750–1000 мг/сут на протяжении 6–12 месяцев. Урсосан является препаратом выбора в лечении ХЖП у больных с НАЖБП и атерогенной дислипидемией.

протеины А1 и А2 входят в состав плазменных антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). АпоВ-содержащие липиды выполняют функцию доноров или резервуара холестерина, транспортируемого из печени, где синтезируется основное его количество. АпоА-содержащие липопротеиды являются средством обратного транспорта холестерина в печень, причем не только из клеток, но и из апоВ-содержащих липопротеидов [36–39]. В формировании холестероза имеет значение также всасывательная способность стенки ЖП. Установлено, что помимо солей и воды в норме стенка ЖП абсорбирует определенное количество свободного холестерина желчи и его циклических предшественников (свободных жирных кислот) [36, 40]. Треть абсорбированного холестерина поступает в слизистую оболочку ЖП, две трети возвра-

Таблица 1. Факторы риска развития стеатогепатита (n = 150)

Основные факторы риска	Количество больных, %
Атерогенная дислипидемия	100
Нарушение толерантности к глюкозе	59,33
Абдоминальный тип ожирения	54,66
Наследственные факторы	42,66
Пол	Женский, постменопаузальный период, соотношение ж : м – 4,17 : 1
Возраст	Средний возраст 64 ± 4,2 года



Таблица 2. Изменения биохимических проб печени у пациентов с холестерином желчного пузыря и стеатогепатитом (n = 77)

Показатель	Нормальные значения	Средние значения
Билирубин, мкмоль/л	5,0–19,0	28,44 ± 6,46
АЛТ, Ед/л	5,0–32,0	48,1 ± 19,21
АСТ, Ед/л	5,0–31,0	43,92 ± 16,07
ЩФ, Ед/л	100–290,0	315,07 ± 60,7
ГГТП, Ед/л	11,0–50,0	67,94 ± 34,28

Таблица 3. Изменения липидного спектра крови у больных с холестерином желчного пузыря и стеатогепатитом (n = 77)

Показатель	Средние значения, ммоль/л	Нормальные значения, ммоль/л
Холестерин	6,69 ± 1,56*	3,1–5,2
ЛПНП	4,3 ± 1,52*	2,1–3,4
ЛПВП	1,08 ± 0,3	1,1–2,3
ТГ	2,74 ± 1,55	0,0–1,7

* p < 0,05 вычислено по отношению к нормальным значениям.

щается в желчь, таким образом, депонирования липидов в стенке желчного пузыря не происходит [39]. Ряд авторов считают, что существует предел насыщения желчи холестерином, после которого начинается развитие холестероза, если сохранена способность желчи сольubilизировать холестерин, или – при снижении этой способности – холелитиаза. Исходя из этой гипотезы, можно предположить, что сольubilизация холестерина желчи зависит от баланса между активностью пронуклеаторов и ингибиторов нуклеации, изучению которых в последнее время уделяется особенно пристальное внимание [17, 34, 36, 41–46]. Поскольку транспорт воды осуществляется через поверхность слизистой, концентрация различных составляющих желчи будет выше в слоях, прилегающих к слизистой оболочке, чем в просвете ЖП. Вследствие этого градиент концентрации липидов желчи способствует дальнейшему наслоению и преципитации, что объясняет отложение холестерина преимущественно на по-

верхности слизистой оболочки [44, 47, 48]. Холестерин поглощается клетками эпителия ЖП и эстерифицируется в эндоплазматическом ретикулуме. В дальнейшем эфиры связываются с аполипопротеинами, которые служат для транспортировки холестерина по лимфатическим сосудам в общий кровоток и печень [49]. При нарушении транспорта липидов из эндотелия в кровь (вследствие ингибирования или недостаточного синтеза аполипопротеинов) эпителиальные клетки накапливают холестерин в виде липидных капель, располагающихся преимущественно в подъядерной части

цитоплазмы [40]. Далее эти липидные конгломераты выходят в межклеточное пространство, фагоцитируются макрофагами, которые трансформируются таким образом в пенные клетки, подобно тому как это происходит в артериях при атеросклерозе. Есть мнение, что ХЖП является местным проявлением атеросклероза вследствие нарушения липидного обмена [50]. Макрофаги увеличиваются до такой степени, что не могут пройти через эндотелий лимфатических сосудов, блокируют лимфатические капилляры, что приводит к их деструкции. Этот механизм в значительной степени объясняет накопление пенных клеток и эфиров холестерина в подслизистом слое по ходу лимфатических сосудов [51–53]. Таким образом, в патогенезе ХЖП можно выделить следующие звенья:

- нарушение метаболизма холестерина;
- уменьшение ХС ЛПВП, появление модифицированных ЛПВП;
- снижение акцепции свободного холестерина с мембран периферических клеток;
- изменение фосфолипидного состава поверхностного монослоя ЛП-частиц;
- модификация апобелков (изменение соотношения АпоВ/АпоА1 – увеличение поступления холестерина в клетку);
- усиление пассивного и активного (в составе везикул с модифицированным и немодифицированным апобелком) транспорта холестерина из перенасыщенной желчи в цитоплазму эпителиальной клетки слизистой желчного пузыря;

Таблица 4. Нарушения моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря (ЖП) у больных с холестерином желчного пузыря и стеатогепатитом (n = 77)

Тип дискинезии ЖП	Количество пациентов	
	%	абс. число
Гипомоторный	77,9	60
Гипермоторный	22,1	17



- интенсивное поглощение липидов макрофагами в результате модификации их апобелкового компонента. Уровень АпоС3 – маркер метаболизма липопротеидов (ЛП), богатых триглицеридами. Апобелки Е3/3, Е4/4 ответственны за модификацию белков-переносчиков и их рецепторов, что приводит к перенасыщению липопротеидами макрофагов, превращая их в пенные клетки [9];
- трансформация макрофагов в пенные клетки → накопление в слизистой ЖП → замедленное выведение холестерина из стенки ЖП;
- нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖП.

До недавнего времени основным методом лечения ХЖП являлась холецистэктомия [7]. Попытки воздействия на липидный обмен с помощью гиполипидемических препаратов у больных с нарушением функции печени приводили к развитию гепатотоксических реакций. Хорошие результаты получены при применении препаратов урсодезоксихолевой кислоты [28]. Показаны также препараты, улучшающие моторику желчного пузыря. Поскольку основным органом, в котором осуществляется синтез холестерина и формируются основные нарушения метаболизма липидов, является печень, необходимо продолжать изучение механизмов развития ХЖП на уровне гепатоцита.

Цель, материалы и методы исследования

Целью исследования, проведенного в ЦНИИ гастроэнтерологии (Москва), было выявление спе-

Таблица 6. Динамика биохимических показателей плазмы крови после 3-месячного курса терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты (n = 30)

Показатель	До лечения	После лечения
АЛТ, Ед/л	68,7 ± 17,48	36,4 ± 12,73*
АСТ, Ед/л	52,6 ± 15,84	34,9 ± 11,66*
ГГТП, Ед/л	88,2 ± 15,4	61,3 ± 19,72*
Билирубин общ., мкмоль/л	19,5 ± 7,1	17,4 ± 8,3
ЩФ, Ед/л	193,7 ± 15,62	187,6 ± 17,68
ХС общ., ммоль/л	6,52 ± 1,47	5,31 ± 1,12*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,24 ± 1,52	3,11 ± 0,92*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,18 ± 0,30	1,21 ± 0,26
ТГ, ммоль/л	2,65 ± 1,02	1,21 ± 0,26*

* p < 0,05, достоверное отличие в сравнении с показателями до лечения.

цифических морфологических признаков поражения печени у больных с ХЖП на фоне стеатогепатита.

Обследовано 150 пациентов со стеатогепатитом в возрасте от 35 до 68 лет, из них 121 женщина (средний возраст 63,3 ± 4,7 лет) и 29 мужчин (средний возраст 59,2 ± 3,6 лет). Обследование включало сбор анамнеза, осмотр, лабораторные методы: биохимический анализ крови (общий белок, холестерин, билирубин, аспаратаминотрансаминаза (АСТ), аланинаминотрансаминаза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутаминтранспептидаза (ГГТП), глюкоза, тест на толерантность к глюкозе, липидный спектр крови (общий холестерин (ХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ)),

анализ методом ПЦР на гепатит В, С, ТТ, G; инструментальные методы: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с измерением сократительной функции желчного пузыря (СФЖП); морфологические исследования: гистологическое исследование печени и ЖП.

ХЖП диагностирован на основании данных УЗИ, критерием являлось сочетание двух и более признаков: увеличение плотности стенки ЖП, неоднородность стенки ЖП, утолщение стенки ЖП, повышение плотности пузырной желчи (билиарный сладж), снижение сократимости ЖП (менее 50%).

При обследовании пациентов с нарушением обмена холестерина было отмечено, что у многих больных с атерогенной дислипидемией выявляется стеатогепатит. При обследовании больных (150 пациентов) с атерогенной дислипидемией и стеатогепатитом в 51,33% случаев был выявлен ХЖП. Высокий процент ХЖП у больных со стеатогепатитом является поводом для дальнейшего изучения проблемы с точки зрения взаимосвязи патологии печени, атерогенеза и ХЖП. Последовательность событий можно представить следующим образом: патология гепатоцита →

Таблица 5. Формы холестероза желчного пузыря (ХЖП) у обследуемых пациентов (n = 77)

Форма ХЖП	Количество пациентов, %
Диффузно-сетчатая	22,07
Очагово-сетчатая	44,15
Полипозно-сетчатая	33,76

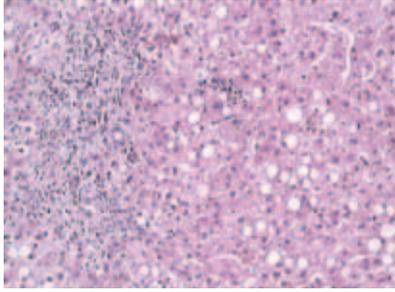


Рис. 1. Стеатогепатит с портальной и внутридольковой лимфоцитарной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии, окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 300 раз

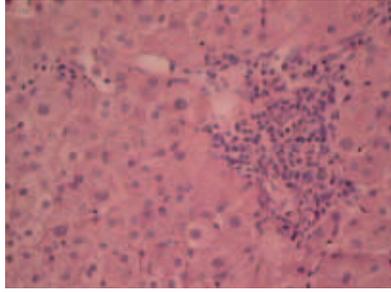


Рис. 3. Лобулярный гепатит, окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 500 раз

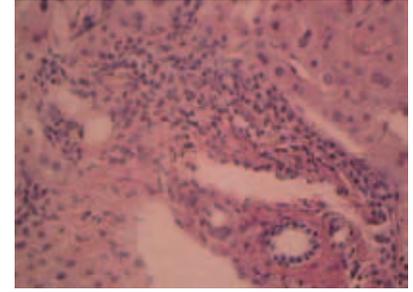


Рис. 5. Перидуктулярный фиброз, пролиферация дуктул, окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 500 раз

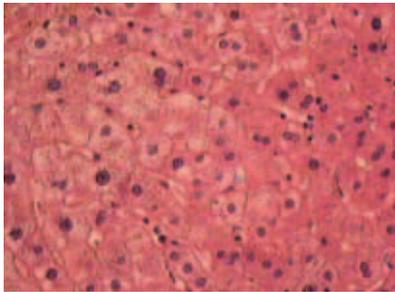


Рис. 2. Гидропическая дистрофия гепатоцитов, двуядерные гепатоциты, окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 500 раз



Рис. 4. Фиброз портальных трактов, окраска по Ван Гизону, увеличение в 250 раз

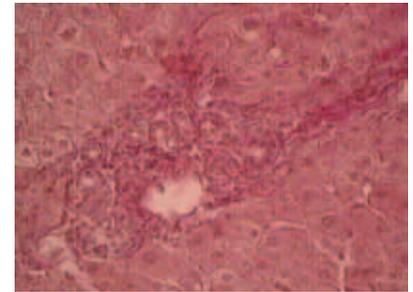


Рис. 6. Проплиферация дуктул, окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 500 раз

атерогенная дислипидемия → стеатоз печени → ХЖП.

Следует отметить, что у больных с ХЖП наиболее часто встречается дислипидемия IIa и IIb типа, что соответствует типам атерогенной дислипидемии (по классификации Фредриксона).

На основании анамнестических данных было установлено, что длительность заболевания (проявление клинических симптомов ХЖП) превышала в среднем 6 лет ± 2,1 года.

Основные клинические симптомы у больных с ХЖП: боли, тяжесть в правом подреберье, диспепсические расстройства: горечь во рту, тошнота, снижение аппетита, метеоризм, нарушения стула (запоры, чередование поноса и запоров, диарея).

Выявлены факторы риска: атерогенная дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, абдоминальное ожирение, наследственность, пол, возраст (табл. 1). В биохимическом анализе крови

отмечалось повышение уровня трансаминаз, ЩФ, ГГТП и билирубина в среднем в 1,5–2 раза относительно нормы (табл. 2).

Нарушения в липидном спектре крови представлены в таблице 3. У всех пациентов выявлен атерогенный тип дислипидемии.

Из нарушений моторно-эвакуаторной функции ЖП преобладал гипомоторный тип дискинезии (табл. 4).

По данным УЗИ выявлено преобладание очагово-сетчатой формы ХЖП (табл. 5).

У всех пациентов было выявлено нарушение сократительной функции ЖП, коэффициент сокращения ЖП был снижен в среднем до 38%.

При гистологическом исследовании печени выявлены следующие изменения: жировая инфильтрация – 90%, портальная и внутридольковая инфильтрация – 83,33% (рис. 1), гидропическая дистрофия, двуядерные гепатоциты – 43,33% (рис. 2), лобуляр-

ный гепатит – 76,66% (рис. 3), фиброз портальных трактов – 63,33% (рис. 4), перидуктулярный фиброз – 53,33% (рис. 5), пролиферация дуктул, отслойка эпителия дуктул – 33,33% (рис. 6, 7).

Данные гистологического исследования желчного пузыря: выявлены пенистые клетки в слизистом и подслизистом слое (рис. 8), аналогичные изменения выявляются в стенке печеночной артерии (рис. 9). Обнаружены холестериновые полипы, деструкция эпителия (рис. 10). В одном из случаев впервые были обнаружены пенистые клетки в строме папиллярной аденомы (рис. 11).

Результаты и их обсуждение

Восьми пациентам была проведена лапароскопическая холецистэктомия в связи с полипозной формой ХЖП и произведена интраоперационная биопсия печени с последующей гистологической верификацией полученных материалов. 22 пациентам проведена

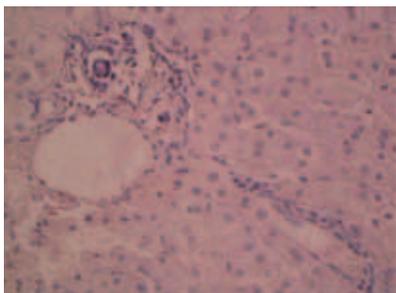


Рис. 7. Проплиферация дуктул, отслойка эпителия, окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 500 раз

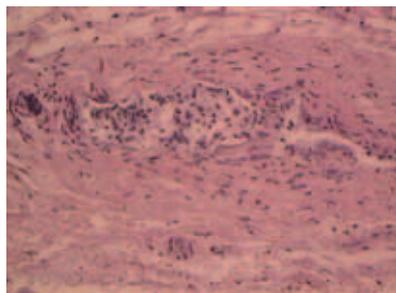


Рис. 9. Стенка печеночной артерии с явлениями атеросклероза (скопление пенистых клеток в подслизистом слое), окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 300 раз

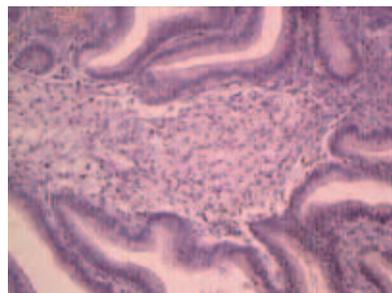


Рис. 11. Пенистые клетки в строме папиллярной аденомы, окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 300 раз

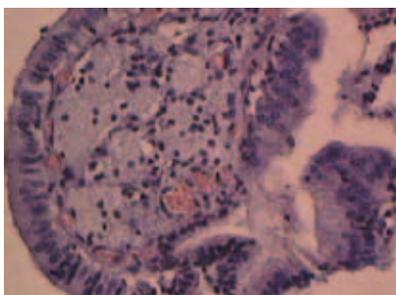


Рис. 8. Пенистые клетки в подслизистом слое стенки желчного пузыря, окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 500 раз



Рис. 10. Холестериновый полип, окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 500 раз

Урсосан обладает уникальным гепатопротективным действием, восстанавливает структуру гепатоцитов, нормализует липидный обмен, незаменим при лечении холестатических заболеваний печени.

чрескожная пункционная биопсия печени под местной анестезией по стандартной методике одноразовым набором. 30 больным проводилась терапия препаратом урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан, PRO.MED.CS) в стандартной дозировке 15 мг/кг однократно в течение 3 месяцев с последующим контролем биохимического анализа крови и УЗИ желчного пузыря.

В результате лечения больных препаратом Урсосан улучшение самочувствия отметили 26 больных: ослабление болей и дискомфорта в правом подреберье, уменьшение ощущения горечи во рту, тошноты. У 2 пациентов препарат был отменен из-за появления болевых ощущений в правом подреберье, усиления болей в эпигастральной области и диареи. На основании анализа изменений биохимических показателей крови после 3-месячной терапии отмечено снижение уровня общего холестерина кро-

ви на 8,6% от исходных значений (в основном за счет уровня ХС ЛПНВ: уменьшение на 10,1%), достоверное снижение уровня печеночных ферментов (АСТ – на 33,7%; АЛТ – на 47%; уменьшение уровня ГГТП – на 30,5%), показатели общего билирубина и ЩФ оставались в пределах нормальных значений как до, так и после лечения, уровень ХС ЛПВП достоверно не изменялся (табл. 6).

Заключение

На основании полученных данных можно заключить, что ХЖП не может рассматриваться как самостоятельное заболевание. По-видимому, ХЖП следует рассматривать как цепь последовательных событий: нарушение липидного метаболизма на уровне гепатоцита, развитие стеатоза, стеатогепатита, фиброза, вовлечение в патологический процесс всех анатомо-морфологических структур печени, в том числе билиарного тракта (пролиферация

дуктул и последующий перидуктулярный фиброз), ХЖП.

ХЖП – патология, которая в первую очередь связана с нарушением липидного метаболизма в печени, изменением литогенных свойств желчи и нарушением моторно-эвакуаторной функции ЖП.

«Золотым стандартом» лечения ХЖП является применение урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан). Препарат назначается в дозе 15 мг на 1 кг веса – 750–1000 мг/сут на протяжении 6–12 месяцев. По требованию применяются билиарные прокинетики, спазмолитики, ферменты. Урсосан является препаратом выбора в лечении ХЖП у больных с НАЖБП и атерогенной дислипидемией. Препарат обладает уникальным гепатопротективным действием, восстанавливает структуру гепатоцитов, нормализует липидный обмен, незаменим при лечении холестатических заболеваний печени. ☺

*Литература
→ С. 65–66*