



## ГЕПАТОБИЛИАРНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И МЕТОДЫ ИХ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Григорьева Г. А., Мешалкина Н. Ю.

НИЦ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Мешалкина Наталья Юрьевна,

тел 8 (916) 6755260,

email: nat1636@yandex.ru, vascastro@yandex.ru

Поражения печени и желчевыводящих путей при болезни Крона неоднородны и имеют разные патогенетические механизмы формирования. Они варьируют от метаболических нарушений до первичного склерозирующего холангита.

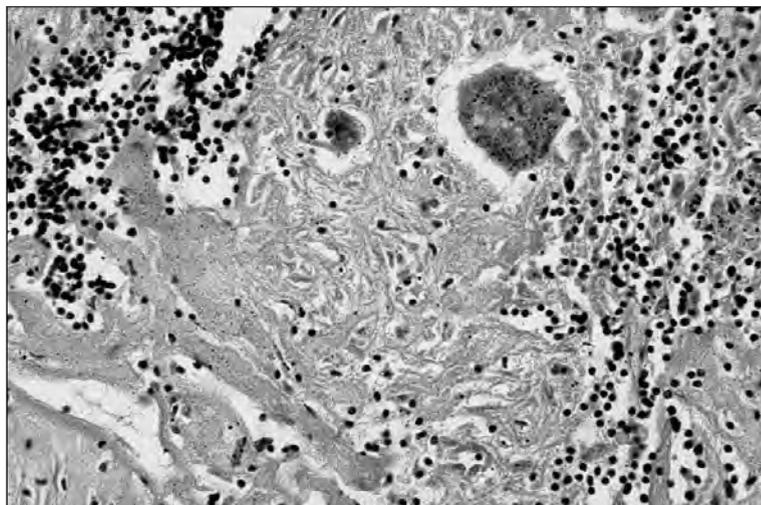
К настоящему времени частота гепатобилиарных поражений при БК четко не определена, хотя внимание на поражение печени у больных воспалительными заболеваниями кишечника было обращено еще в XIX веке, когда впервые была описана большая «жирная печень» у больного, умершего от язвенного колита (ЯК) [1].

В последние годы по мере совершенствования диагностических методов отмечается рост заболеваемости и распространенности жирового гепатоза как среди населения в целом, так и среди пациентов с БК [2]. Считается, что жировой гепатоз, связанный с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), обычно отличается стабильным течением и благоприятным прогнозом. Однако, по мнению исследователей, его наличие увеличивает уязвимость печени и может привести к прогрессирующим заболеваниям печени с развитием печеночной недостаточности, что подтверждается данными клинических и гистологических исследований [3]. В связи с указанными выше данными БК можно считать фактором риска развития жирового гепатоза с последующим прогрессированием процесса в печени. Поскольку жировой гепатоз чаще всего обнаруживался при аутопсии или во время операции на кишечнике, то первоначально был сделан вывод, что жировая инфильтрация — осложнение самых тяжелых форм ВЗК. Однако дальнейшие исследования показали, что это поражение связано не столько с тяжестью заболеваний кишечника, сколько с их хроническим непрерывным течением, сопровождающимся нарушением обменных процессов, питания и токсемией. Согласно нашим

наблюдениям, в клинической картине жирового гепатоза преобладали умеренно выраженная гепатомегалия (50% случаев) и незначительная иктеричность склер (10% случаев). Изменений функциональных печеночных проб отмечено не было, состояние печени оставалось стабильным.

Гранулематозный гепатит встречается в 1% случаев при БК [4]. Мы располагаем лишь 2 случаями этого редкого поражения печени. По мнению Ш. Шерлок и Дж. Дули [4], наличие гранулем в печени свидетельствует о генерализации патологического процесса и отражает клеточный иммунный ответ организма. При морфологическом исследовании отмечается четкое отграничение гранулем и отсутствие изменений печеночной архитектуры за их пределами. Гистологически гранулемы подобны тем, что обнаруживаются в кишечной стенке или стенке желудка (рис. 1). Течение заболевания либо асимптомно, либо возможна незначительная дисфункция печени. Регресс гранулем отмечается после хирургического лечения БК, когда иссекается пораженный участок кишечника. Выявление гранулем в печени требует дифференциации с заболеваниями, проявляющимися гранулематозом, такими как саркоидоз, туберкулез, бруцеллез, и требующими специфического лечения.

В ряде случаев при биопсии печени у больных БК выявлялся перихолангит. В последние годы перихолангит рассматривается исследователями как часть спектра клинических проявлений первичного склерозирующего холангита (ПСХ), в отличие от которого при перихолангите происходит поражение только внутрипеченочных протоков. В связи с этим, перихолангит получил название — «первичный склерозирующий холангит малых протоков». При этом заболевании изменений данных холангиографии не наблюдается, поэтому для уточнения диагноза необходимо проведение биопсии печени.



**Рис. 1.** Болезнь Крона. Саркоидоподобная гранулема в собственной пластинке слизистой оболочки пищеводно-кардиальной зоны, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$  (цветная иллюстрация — на вклейке в журнал).

Гистологическая картина заболевания хорошо изучена. Характерным является наличие концентрических колец соединительной ткани вокруг желчных протоков («кольца лука») [5]. К менее специфичным изменениям относятся расширение портальных триад; явления перипортального воспаления, отека и пролиферации желчных протоков. По сравнению с первичным склерозирующим холангитом ПСХ малых протоков имеет более благоприятный прогноз, о чем свидетельствуют данные средней выживаемости пациентов (29,5 года против 17 лет при классическом ПСХ) [5]. Полученные нами данные проспективного наблюдения показали, что ПСХ малых протоков со временем прогрессирует либо в ПСХ с поражением внутрипеченочных и внепеченочных протоков, либо в цирроз печени.

В спектре изменений гепатобилиарной системы при ВЗК особое место занимает ПСХ. Установлено, что частота возникновения ПСХ при ВЗК составляет 12–15%, в то время как у 70–80% пациентов, наблюдающихся по поводу ПСХ, диагностируются язвенный колит или болезнь Крона. Улучшение диагностики привело к увеличению частоты выявления этого поражения, и в настоящее время факт сочетания ПСХ и ВЗК сомнений не вызывает. При этом, по данным исследований, ПСХ чаще встречается при язвенном колите, чем при БК [5; 6]. В случае же его сочетания с БК отмечается толстокишечная или толсто/тонкокишечная форма заболевания, что подтверждается и данными наших исследований [7]. Считается, что частота встречаемости ПСХ до сих пор недооценивается [8]. Из числа наблюдающихся нами больных ВЗК ПСХ развился в 16,9% случаев и при прогрессировании определял неблагоприятный прогноз. Об этом свидетельствуют отдаленные результаты наших наблюдений. К настоящему времени из числа пациентов с ВЗК, имеющих ПСХ, у 38% заболевание продолжало прогрессировать и в 13 случаях привело к летальному исходу, причинами которого были:

в 2 случаях — холангиокарцинома; в 9 — печеночно-клеточная недостаточность; 2 пациента погибли после трансплантации печени. Стабильное течение процесса отмечалось в 49,3% случаев, в 13% — отдаленные результаты проследить не удалось. Для диагностики ПСХ использовались биохимический, эндоскопический (ЭРХПГ) и морфологический методы. Биохимический метод давал возможность выявить признаки холестаза (повышение АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ) и заподозрить заболевание до появления клинической симптоматики. ЭРХПГ способствовала диагностике ПСХ в 92,9% случаев, морфологический метод (биопсия печени) — в 36,8%.

В последние годы к гепатобилиарной патологии при ВЗК кроме вышеописанных заболеваний стали относить и поражения желчного пузыря. Считается, что желчнокаменная болезнь (ЖКБ) у пациентов с БК встречается в 2 раза чаще, чем в общей популяции. Несмотря на то что контролируемых исследований, посвященных этому вопросу, практически нет, накоплены малые серии наблюдений, показывающие, что абсолютное число резекций, длина резецированного участка кишки, послеоперационная гипотония желчного пузыря с развитием сладжа и последующим образованием конкрементов могут рассматриваться как основные факторы риска развития холелитиаза. При этом выяснилось, что ЖКБ развивается как у пациентов, перенесших резекцию значительного участка тонкой кишки по поводу БК, так и у больных с обширным воспалительным процессом в тонкой или в тонкой и толстой кишке, находящихся на длительном консервативном лечении.

К настоящему времени патогенез поражения желчного пузыря при БК остается неясным. Наиболее четкой представляется гипотеза [9; 10], которая предполагает, что в основе камнеобразования в данной ситуации лежат: билиарная недостаточность, приводящая к нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот; усиление процессов деконъюгации желчных кислот

в дистальном отделе тонкой кишки, обусловленное воспалительными изменениями в тонкой кишке или ее резекцией; увеличение поступления желчных кислот в толстую кишку, где они солюбилизируют неконъюгированный билирубин, способствуя его абсорбции.

Среди наблюдаемых нами больных с БК (240) изменения желчевыводящих путей были выявлены у 98 (40,8%). Среди обнаруженных изменений обращали на себя внимание билиарный сладж, холестероз желчного пузыря и ЖКБ. На долю этой патологии пришлось 37% выявленных изменений. Спектр липидов крови достоверно не отличался от такового в группе сравнения. В то же время было отмечено перенасыщение желчи холестерином у всех больных, при нормальном или сниженном уровне холестерина крови. Был подтвержден тот факт, что ЖКБ у больных БК развивается при поражении обширных участков тонкой (тонкой/толстой) кишки ( $n = 44$ ) или в случае резекции этих отделов ( $n = 6$ ).

Таким образом, анализ проспективного 20 летнего наблюдения за группой больных БК с использованием современных диагностических средств (УЗИ, ЭРХПГ, МРХГ) свидетельствует, что одним из системных проявлений заболевания кишечника является гепатобилиарная патология, патогенез которой неоднозначен и требует дифференцированного подхода к лечению.

Жировой гепатоз и гранулематозный гепатит диктуют необходимость коррекции обменных нарушений, а также агрессивного лечения основного заболевания.

Особого внимания заслуживают ПСХ и изменения желчевыводящих путей (билиарный сладж, холестероз, ЖКБ) в силу малоизученности данной патологии и необходимости проведения дополнительной терапии. В последние два десятилетия при обнаружении этих заболеваний стали использоваться препараты желчных кислот. С их помощью удается добиться уменьшения активности процесса в печени у части больных, но только в случаях применения препарата на ранних стадиях заболевания. При прогрессировании ПСХ единственным методом лечения является трансплантация печени. В нашей группе наблюдения трансплантация печени проведена в 9 случаях. Использование урсофалька при данном заболевании дало возможность стабилизировать процесс в печени и увеличить число пациентов со стабильным течением этого заболевания (36,8% в 1995 г., 52,8% в 2011 г.).

Патогенетический механизм действия препарата обусловлен свойствами урсодезоксихолевой кислоты. Считается, что урсодезоксихолевая кислота замещает собой токсичные желчные кислоты, стабилизирует клеточные мембраны и оказывает иммуномодулирующее действие. Урсофальк нормализует коллоидную стабильность желчи, улучшает тонус желчного пузыря, что обусловлено снижением токсического воздействия холестерина вследствие уменьшения его концентрации в желчи, а также его

количества в стенке [11]. Назначаются препараты урсодезоксихолевой кислоты (урсофальк) в суточной дозе 15–20 мг/кг при ПСХ и 12 мг/кг при билиарном сладже и холестерозе желчного пузыря. Лечение начинается с небольшой дозы препарата (250 мг/сут) с последующим постепенным ее увеличением в случае удовлетворительной переносимости. В процессе лечения пациентам показано динамическое обследование, включающее контрольное УЗИ каждые 2 месяца и контроль биохимических показателей крови каждые 3 месяца. При этом следует отметить, что такие пациенты должны получать урсофальк пожизненно. Особого внимания требует подбор дозы препарата, т. к. у данного контингента больных возможно развитие диареи.

В последние годы в комплексном лечении пациентов с БК в случае сочетанной патологии желчного пузыря нами использовался Холит, который содержит растительные компоненты, обладающие противовоспалительным, спазмолитическим, умеренным желчегонным, протеолитическим действием. Среди фитокомпонентов препарата следует отметить Папайю, известную содержанием комплекса протеолитических ферментов; Филлантус ниури, обладающий наряду с Плодами перца кубебы и Императой цилиндрической сильным антимикробным и спазмолитическим действием; Шелковочашечник курчавый и Ортосифон тычинковый, способствующие разрыхлению конкрементов желчного пузыря. Препарат назначался в начальной дозе по 1 капсуле 2–3 раза в день с постепенным увеличением дозы до 2 капсул 3 раза в день после еды. Такое постепенное увеличение дозы приема препарата позволило избежать появления диареи, возможной у данного контингента больных. При наличии билиарного сладжа и холестероза желчного пузыря Холит назначался в дополнение к базисной терапии в указанной дозе сроком на 1 месяц. При отсутствии изменений при контрольном УЗИ терапия дополнялась урсофальком в дозе 12 мг/кг. В процессе наблюдения отмечены лизис сладжа (рис. 2) и улучшение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря. При биохимическом анализе крови имели место нормализация уровня общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП а также снижение уровня трансаминаз, что свидетельствовало об улучшении функционального состояния печени.

Итак, при обнаружении гепатобилиарной патологии у пациентов с БК базисная терапия должна дополняться рядом лекарственных средств. При ПСХ необходим обязательный прием урсофалька в общепринятых дозах. При патологии желчного пузыря наряду с известными к настоящему времени препаратами урсодезоксихолевой кислоты возможно применение фитокомплекса Холит по вышеизложенной схеме.





а



б

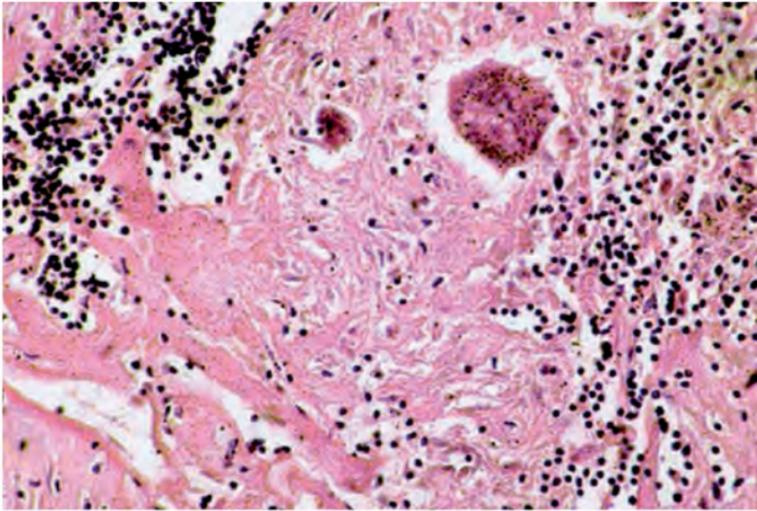
**Рис. 2.** а — больная Л, 58 лет. Болезнь Крона. УЗИ. Билиарный сладж, холестероз желчного пузыря (сетчато-полипозная форма), конкремент желчного пузыря; б — тот же случай. УЗИ. Динамика через 2 мес. — уменьшение явлений сладжа, лизис формирующегося полипа и конкремента желчного пузыря

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болезнь Крона / Г.А. Григорьева, Н.Ю. Мешалкина. — М.: Медицина, 2007. — 184 с.
2. McGowan, C. E. Changing shape of disease: nonalcoholic fatty liver disease in Crohn's disease—a case series and review of the literature / C. E. McGowan, P. Jones, M. D. Long, A. S. Barriitt 4th // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2012. — Vol. 18, No. 1. — P. 49–54.
3. Canbay, A. Crohn's disease-induced non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) sensitizes for severe acute hepatitis B infection and liver failure / A. Canbay, L. P. Bechmann, J. Best, C. Jochum, U. Treichel et al. // *Z. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 44, No. 3. — P. 245–248.
4. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули; пер. с англ. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1989. — 859 с.
5. Saich, R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease / R. Saich, R. Chapman // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14, No. 3. — P. 331–337.
6. Trivedi, P. J. PSC, AIH and overlap syndrome in inflammatory bowel disease / P. J. Trivedi, R. W. Chapman // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* — 2012. — No. 2.
7. Мешалкина, Н. Ю. Осложненные формы неспецифического язвенного колита и болезни Крона (тактика диагностики и лечения): дис.... канд. мед. наук. — М., 2002. — 119 с.
8. Гепатологи о значительном продвижении в диагностике и терапии холестатических заболеваний печени. Холестатические заболевания печени: современные тенденции в диагностике и терапии / К. Ветер, С. Ситкин, В. Голофеевский. — Гейдельберг: (Германия): Expetr Meeting, 2007.
9. Brink, M. A. Enterogepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease / M. A. Brink, J. F. Slors, Y. C. Keulemans et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94, No. 5. — P. 1261–1266.
10. Lapidus, A. Gallbladder bile composition in patients with Crohn's disease / A. Lapidus, J.-E. Akerlund, C. Einarsson // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, No. 1. — P. 70–74.
11. Иванченкова, Р. А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. — М.: Атмосфера, 2006. — 415 с.

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ

## ГЕПАТОБИЛИАРНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И МЕТОДЫ ИХ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ



**Рис. 1.** Болезнь Крона. Саркоидоподобная гранулема в собственной пластинке слизистой оболочки пищеводно-кардиальной зоны, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$