

ГЕПАТОБИЛИАРНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И МЕТОДЫ ИХ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И.М.Сеченова, Сектор консервативной колопроктологии НИЦ,

Григорьева Г.А.

email: grigorgalina@yandex.ru, vasgastro@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 преобладала 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 гранул в печени свидетельствует о генерализации патологического процесса и отражает клеточный иммунный ответ организма. При морфологическом исследовании отмечается четкое отграничение гранул и отсутствие изменений печеночной архитектуры за их пределами. Гистологически гранулемы подобны

тем, что обнаруживаются в кишечной стенке или стенке желудка (рис. 1 на цветной вклейке). Течение заболевания либо асимптомно, либо возможна незначительная дисфункция печени. Регресс гранулем отмечается после хирургического лечения БК, когда иссекается пораженный участок кишечника. Выявление гранул 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 внутripеченочных 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. 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 лет, 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 внутripеченочных 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 желчно-каменная 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 её резекцией; увеличение поступления желчных кислот в толстую кишку, где они солибилизируют 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 2 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 (250мг/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



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.

дозе сроком на 1 месяц. При отсутствии изменений при контрольном УЗИ терапия дополнялась урсофальком в дозе 12 мг/кг. В процессе наблюдения отмечены лизис слажда (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 урсодезоксихолиевой кислоты возможно применение фитокомплекса Холит по вышеизложенной схеме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Болезнь Крона. М.: Медицина, 2007. – 184 с.
2. McGowan CE, Jones P, Long MD, Barritt AS 4th. Changing shape of disease: nonalcoholic fatty liver disease in Crohn's disease—a case series and review of the literature // *Inflamm Bowel Dis.* — 2012.—18(1).—P.49-54.
3. Canbay A, Bechtmann LP, Best J, Jochum C, Treichel U et al. Crohn's disease-induced non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) sensitizes for severe acute hepatitis B infection and liver failure. // *Z Gastroenterol.* — 2006.— 44(3). — P.245-248.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей (пер. с английского), —М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1989. —859.
5. Rebecca Saich and Roger Chapman. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. // *World J Gastroenterol.* — 2008. — 14(3).—P. 331–337.
6. Trivedi PJ, Chapman RW. PSC, AIH and overlap syndrome in inflammatory bowel disease. // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* — 2012. — 2
7. Мешалкина Н.Ю. Осложненные формы неспецифического язвенного колита и болезни Крона (тактика диагностики и лечения). Дисс.....к.м.н.—М., 2002.—119С.
8. Веттер К., Ситкин С., Голофеевский В. Гепатологи о значительном продвижении в диагностике и терапии холестатических заболеваний печени. Холестатические заболевания печени: современные тенденции в диагностике и терапии. Expetr Meeting: Гейдельберг (Германия), 2007.
9. Brink M. A., Slors J. F., Keulemans Yc, et al. Enterogepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease // *Am. J. Gastroenterol.*—1999.—94(5): 1261-1266.
10. Lapidus A., Akerlund J-E, Einarsson C. Gallbladder bile composition in patients with Crohn's disease // *World J Gastroenterol.*—2006.—jan.7; 12(1):70-74.
11. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М.: Атмосфера, 2006. – 415 с.



ГЕПАТОБИЛИАРНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И МЕТОДЫ ИХ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

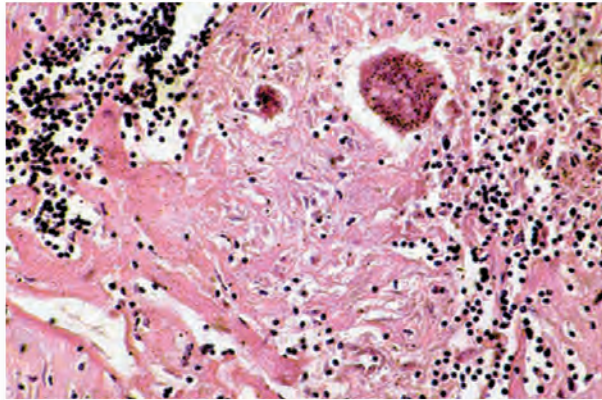


Рис. 1. Болезнь Крона. Саркоидоподобная гранулема в собственной пластинке слизистой оболочки пищеводно-кардиальной зоны, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.