

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ И КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХОЛЕЦИСТОКИНИНА ПРИ БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

НЕМЦОВ Л.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

В обзоре представлены исследования по патофизиологическому и клинико-диагностическому значению холецистокинина при билиарной патологии, включая данные исследований автора данной статьи. Холецистокинин (ССК) является наиболее мощным гуморальным стимулом сокращения желчного пузыря и релаксации сфинктера Одди с выделением желчи в просвет тонкой кишки.

Сведения об уровне ССК в плазме крови при билиарной патологии (билиарной дисфункции, холелитиазе, хроническом холецистите) достаточно противоречивы, однако у определенной части пациентов имеет место резистентность желчного пузыря к ССК, проявляющаяся повышением стимулированной концентрации ССК в плазме крови при уменьшении эффективности эвакуаторной функции желчного пузыря.

Возможные механизмы резистентности желчного пузыря и сфинктера Одди к ССК включают снижение количества ССК-рецепторов, дефекты ССК-А рецепторов и передачи сигнала в сочетании с аномальными ответами на окислительный стресс и воспалительные медиаторы, токсическое действие концентрированных растворенных желчных веществ, лейомиопатию желчного пузыря и сфинктера Одди.

Изменения концентрации ССК в плазме крови при билиарной патологии неспецифичны и имеют ограниченное диагностическое значение, так как необходимо учитывать возможность другой патологии, возникающей в результате чрезмерной или недостаточной секреции ССК. В клинических целях синтетический аналог ССК-8 может быть использован для оценки сократимости желчного пузыря во время холесцинтиграфии ^{99m}Tc , в качестве стимулятора при манометрическом исследовании функции сфинктера Одди, а также для получения дуоденального аспирата образца концентрированной желчи и его анализа на микрокристаллы (билиарный сладж) и биохимическое исследование (холестерин, соли желчных кислот, фосфолипиды).

Ключевые слова: билиарная патология, диагностика, холецистокинин.

Abstract.

This review presents the studies on pathophysiological and clinical-diagnostic value of cholecystokinin (CCK) in biliary pathology, including research data of the author of this article. CCK is the most potent humoral stimulus of the gallbladder contraction and relaxation of the sphincter of Oddi with the release of bile into the lumen of the small intestine.

Information about the blood plasma level of CCK in biliary pathology (biliary dysfunction, cholelithiasis, chronic cholecystitis) is rather controversial, but in a certain part of patients there is the gallbladder resistance to CCK, manifested by the increase of stimulated blood plasma CCK concentration and decreased effectiveness of the evacuation function of the gallbladder.

Possible mechanisms of the gallbladder and sphincter of Oddi resistance to CCK include reducing the number of CCK-receptors, defects of CCK-A receptors and signal transduction in combination with abnormal response to oxidative stress and inflammatory mediators, toxic effect of concentrated dissolved bile substances, leiomyopathy of the gallbladder and sphincter of Oddi.

Changes of the blood plasma CCK concentration in biliary pathology are nonspecific and their diagnostic value is limited, since it is necessary to consider the possibility of other pathology resulting from excessive or inadequate secretion of CCK. For clinical purposes synthetic analogue CCK-8 can be used to assess the gallbladder contractility during cholescintigraphy with ^{99m}Tc , and as a stimulator in manometric study of the sphincter of Oddi function, as well as for obtaining duodenal aspirate of concentrated bile sample and its microcrystals analysis (biliary sludge) and biochemical study (cholesterol, bile salts, phospholipids).

Key words: biliary pathology, diagnosis, cholecystokinin.

Холецистокинин (ССК, устаревшее название панкреозимин) представляет собой группу сходных пептидов, осуществляющих до некоторой степени специфическую гормональную активность в пищеварительном тракте, связанную со стимулированием опорожнения желчного пузыря (ЖП) и секреции ферментов поджелудочной железы, и функции нейротрансмиттеров в центральной нервной системе (ЦНС) [1].

Э.К. Айви (A.C. Ivy) и Е. Олдберг (E. Oldberg) в 1928 г. обнаружили у собак в экстракте слизистой оболочки тонкого кишечника регуляторный пептид, вызывающий сокращение ЖП и выброс желчи в двенадцатиперстную кишку. Этот пептид, исходя из его свойств, исследователи назвали «холецистокинин» (от греч. choly – желчь, kýstis – пузырь и kiev – двигать). А.А. Харпер (A.A. Harper) и Х.С. Рапер (H.S. Raper) в 1943 г. выделили из слизистой оболочки тонкой кишки пептид, способный стимулировать панкреатическую секрецию и назвали его за эту способность «панкреозимином». В 1964 г. из слизистой оболочки тонкого кишечника был выделен высокоочищенный пептид, состоящий из 33 аминокислотных остатков и обладающий активностью ССК и панкреозимина [1, 2].

Исследования, посвященные ССК, сохраняют актуальность и в настоящее время в связи с широкой распространенностью и медико-социальной значимостью панкреатобилиарной патологии, и с открывшимися фактами о роли ССК в регуляции моторики желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта, в контроле аппетита и приема пищи, участием ССК в качестве нейромедиатора в контроле боли и поведения, применением препаратов ССК в целях диагностики и научных исследованиях [3].

Химическое строение

ССК представляет собой семейство гормонов, определенных по количеству аминокислот, например ССК-58, ССК-33 и ССК-8 [4]. Получают ССК и его биологически активные фрагменты путем химического синтеза или выделяют из слизистой оболочки тонкого кишечника животных. Молекулярные формы размером от 4 до 83 аминокислот были идентифицированы в тканях и крови с преобладающей молекулярной формой ССК-58 ,

реже ССК-8 и ССК-33. В слизистой оболочке кишечника выявлены 3 молекулярные формы ССК, различающиеся по числу аминокислотных остатков (ССК-8, ССК-12 и ССК-33). Из них 60-70% приходится на ССК-8 [5, 6].

Все формы ССК продуцируются одним и тем же геном посттрансляционный модификации прегормона ССК – прехолецистокинина, состоящим из 95 аминокислотных остатков. Все молекулярные формы ССК обладают активным участком, расположенным в пределах первых восьми аминокислот с карбоксильным концом и с сульфатной группой на седьмом остатке тирозина. Весьма сходны по структуре ССК и гастрин, еще один из гастроинтестинальных гормонов, имеющие одни и те же пять аминокислот в карбоксильных окончаниях. Полная биологическая активность сохраняется в ССК-8 (8 аминокислот), но пептиды из 33, 38 и 59 аминокислот также биологически активны. Во всех этих пептидах ССК остаток тирозина в 7-м положении от конца является сульфатированным, что необходимо для биологической активности. Десульфирование приводит к потере биологической активности пептида. С-концевые декапептидный и октапептидный фрагменты, полученные синтетически, обладают соответственно в 10-15 и 5-7 раз большей биологической активностью, чем ССК [4, 7].

Распределение ССК в организме и концентрация в крови

В желудочно-кишечном тракте ССК продуцируется эндокринными I-клетками слизистой оболочки тонкой кишки, главным образом, в двенадцатиперстной кишке - 11–30 клеток-продуцентов ССК на мм² [4]. Распределение ССК в органах пищеварительной системы: наибольшее - в двенадцатиперстной и тощей кишке - до 26,5 пмоль/г; ниже - в позадодной кишке и антральном отделе желудка - 2,5-3,0 пмоль/г; и значительно ниже - в поджелудочной железе, пищеводе, фундальном отделе желудка, толстой кишке – около 0,6 пмоль/г [8].

Концентрация ССК по содержанию пептида ССК-26-33 в плазме крови у здоровых людей натошак в зависимости от использованного метода составляет от $1,13 \pm 0,10$ пмоль/л (ИФА) [5] до $8,0 \pm 6,3$ пмоль/л (РИА) [6]. Преоб-

ладающей формой ССК в плазме крови является ССК 26-33 [9].

Установлено, что нет значимых половых различий концентрации ССК в плазме крови, а также нет различий концентрации ССК у женщин в различные периоды менструального цикла [10, 11]. Старение человека связано с повышением базальной и стимулированной приемом жирной пищи концентраций ССК в плазме крови [12]. Из крови ССК может попадать через почки в мочу, сохраняя при этом биологическую активность (урохолецистокин) [4].

ССК продуцируется в нейронах энтеральной нервной системы, в частности в энтероэндокринных клетках STC-1. ССК синтезируется также в нейронах центральной и периферической нервной системы, где играет роль нейромедиатора и модулятора [13].

Рецепторы к ССК

ССК и гастрин связываются на ССК-рецепторах конкурентно. Основываясь на их связывании, ССК-рецепторы классифицированы на три основные группы [3]. ССК-А-рецепторы (alimentary type, ССК-1-рецепторы) обнаружены в гладких мышцах ЖП и желудочно-кишечного тракта, ацинарных клетках поджелудочной железы, D-клетках желудка, нервных клетках ЖКТ, непосредственно в блуждающем нерве также, как и в различных отделах ЦНС. Сродство этих рецепторов к ССК значительно более тесное (в 500-1000 раз), чем сродство к гастрину [14].

ССК-В-рецепторы (brain type, мозговой тип, ССК-2-рецепторы) имеют сродство к ССК в 10 раз более выраженное, чем сродство к гастрину. Они являются преобладающей формой в головном мозге и ЖКТ, а также представлены и в гладкой мускулатуре ЖП. Третий тип рецепторов является рецептором гастринина и находится в париетальных и гладкомышечных клетках желудка. Его способность связывания с ССК не столько тесная, чем с гастрином. ССК-В-рецепторы и рецепторы гастринина часто называют совместно как ССК-В-рецепторы гастринина из-за значительной генетической гомологии [3, 4, 7].

Связывание с ССК-А-рецепторами требует, чтобы остаток тирозина гептапептидного амида был сульфатированным, тогда как

ССК-В-рецепторы не различают сульфатированные ССК и несulfатированные пептиды, то есть пептиды ССК и гастрин [5].

Секреция и физиологические эффекты ССК в билиарной системе

Основными стимуляторами продукции ССК I-клетками в верхней трети тонкого кишечника являются белки и жиры пищи, поступающей в виде химуса в тонкую кишку из желудка, а также гормон гастрин-рилизинг пептид. Одним из эндогенных факторов, стимулирующих секрецию ССК, является трипсин-чувствительный ССК-рилизинг пептид, высвобождающий в сок поджелудочной железы, известный также как монитор-пептид (Monitor peptide, MP). Этот пептид взаимодействует непосредственно с I-клетками, сигнализируя о выделении ССК за счет увеличения внутриклеточного кальция [15].

I-клетки высвобождают ССК в кровоток, когда химус с высоким содержанием частично переваренных жиров и белков достигает их, особенно длинноцепочные жирные кислоты, составные компоненты желчегонных растений (алкалоиды - протопин, сангвинарин; эфирные масла), кислоты. ССК из крови быстро поступает в ЦНС, желудок, печень, ЖП и поджелудочную железу. ССК побуждает ЖП к сокращению и выделению желчи в тонкую кишку, а поджелудочную железу – к выделению ферментов. Ферменты поджелудочной железы и желчь через протоки выделяются в двенадцатиперстную кишку, что приводит к перевариванию и всасыванию тех самых молекул, которые стимулируют секрецию ССК. Таким образом, когда всасывание будет завершено, секреция ССК прекращается [4].

ССК вызывает остановку опорожнения желудка посредством сокращения пилорического сфинктера, но снижает тонус кардиального сфинктера. Затем он выступает в качестве нейромедиатора в ЦНС, вызывая ощущение сытости. ССК сигнализирует печени об усилении желчеобразования и поджелудочной железе о выделении пищеварительных ферментов [4, 7, 11, 13]. Кроме того, ССК стимулирует моторику кишечника и содействует росту поджелудочной железы [4, 7].

Прием пищи вызывает опорожнение ЖП на 75% исходного объема (и более) под влиянием

янием ССК с участием нервных механизмов (центральный и местный гастродуоденальный рефлекс), реализующихся через холинэргические нервы [16, 17]. У здоровых людей существует корреляция между концентрацией ССК в плазме крови и объемом ЖП. Выявлена линейная зависимость между стимулированным уровнем ССК и скоростью выделения пузырной желчи [11].

Неадренергические нехолинэргические нервы вызывают релаксацию сфинктера Одди (СО), выделяя вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и оксид азота, действующие как постганглионарные нейротрансмиттеры [4, 12, 18]. По другим данным [19], ССК вызывает релаксацию СО через механизм, связанный с выделением оксида азота, увеличивая внутриклеточную концентрацию цАМФ и цГМФ.

Менее выраженным, чем у ССК, холекинетическим действием обладают гастрин, секретин, глюкагон, мотилин, бомбезин, гистамин, эстрогены; в то же время, нейротензин, ВИП, энкефалины, соматостатин, ангиотензин, дистальный кишечный гормон пептид YY (РYY) тормозят сокращение ЖП [20].

В нервной системе ССК играет роль нейромедиатора или модулятора. Иннервацию билиарного тракта обеспечивают вагусные эфферентные нервы, выделяющие ацетилхолин; симпатические волокна, выделяющие норадреналин; и чувствительные (сенсорные) нервы. ССК оказывает влияние на различные вегетативные нейроны в ЖП и СО. В ЖП ССК действует пресинаптически на холинэргические нейроны. Обнаружены рецепторы ССК-А типа непосредственно в блуждающем нерве так же, как и в ЖП. Полагают, что постпрандиальное ССК-индуцированное сокращение ЖП вызывается через ССК-А-рецепторы на блуждающем нерве путем стимуляции выделения ацетилхолина и в ЖП при непосредственной стимуляции мышечного сокращения [14].

В то же время, в ЖП и СО обнаружены 11 типов пептидергических нервных волокон, в том числе, ССК /гастрин-, а также соматостатин-, РР- (панкреатический полипептид), РYY- (пептид YY), НPY- (нейропептид Y), VIP- (ВИП), GIP- (желудочный ингибиторный пептид), нейротензин-, субстанция P-, серотонин- и галанин- иммунореактивные нервные волокна. ССК также активирует непосредственно нехолинэргические неадренэр-

гические ингибирующие пути (NANC, non-adrenergic non-cholinergic inhibitory pathways) в СО, снижая как тонические, так и фазовые перистальтические сокращения [16, 21].

Таким образом, следующие физиологические эффекты ССК в билиарной системе являются ЦНС-опосредованными - сокращение ЖП посредством ССК-индуцированного высвобождения ацетилхолина, и релаксация СО опосредована ССК-индуцированным высвобождением ВИП [4, 16, 17, 18, 20, 21].

Клиническое значение изменений уровней ССК в плазме крови у пациентов с билиарной патологией

С. Ruixin и соавторы (2004) установили [22], что уровни ССК-8 в плазме крови у пациентов с холелитиазом значительно выше, по сравнению с контролем ($42,91 \pm 2,88$ пмоль/л vs $31,50 \pm 1,62$ пмоль/л, $p < 0,05$). После холецистэктомии уровни ССК снизились до $34,21 \pm 2,56$ пмоль/л ($p < 0,05$).

По другим данным [20], у пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) с нормальной эвакуаторной способностью ЖП обнаружено снижение стимулированной секреции ССК, при этом выявлена повышенная чувствительность гладкой мускулатуры ЖП к стимулированной концентрации ССК в плазме крови. У пациентов с холелитиазом со сниженной эвакуаторной способностью ЖП даже при нормальной стимулированной секреции ССК моторика ЖП была снижена, что свидетельствует о снижении чувствительности гладкомышечного аппарата ЖП к ССК.

Изменения сывороточной концентрации ССК-8 (снижение) и ВИП (подъем) в сыворотке крови могут быть важными причинами дисфункции СО и играть роль в формировании конкрементов ЖП [23]. Исследования выявили возможность парадоксальной реакции сфинктерного аппарата желчевыводящих путей на инфузию физиологических доз ССК в виде спазма СО, либо стойкого сокращения пузырного протока [24]. ССК вызывает сокращение ЖП, в то же время его высокая концентрация в плазме крови тормозит опорожнение ЖП [20].

Для возникновения функциональных расстройств ЖП и СО могут иметь значение изменения стимулированной секреции ССК [10] и

чувствительности к ССК нервно-мышечного аппарата желчевыделительной системы [24].

По собственным данным автора обзора [25, 26], во время холекинетической пробы с сорбитом к моменту максимального сокращения ЖП (в среднем через 30 минут после приема внутрь 20,0 г сорбита, растворенного в 100 мл воды) происходило статистически значимое ($p < 0,001$) повышение концентрации ССК в плазме крови как у обследованных пациентов с заболеваниями билиарной системы (ЖКБ, хронический некалькулезный холецистит, дисфункция ЖП), так и в контрольной группе. Показатели как базальной (утром натощак), так и стимулированной концентрации ССК в плазме крови не имели статистически значимых различий с контрольной группой и в подгруппах пациентов, сформированных как по диагнозу билиарной патологии, так и по характеру опорожнения ЖП. У пациентов с гипокинетической дискинезией ЖП обнаружено повышение стимулированной концентрации ССК в плазме крови в сочетании с повышением порога ответа ЖП к приросту концентрации ССК, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$) и пациентами с сохраненной моторно-эвакуаторной функцией ЖП ($p = 0,005$).

Чувствительность нейромышечного аппарата ЖП и сфинктерного аппарата ЖВП к ССК ассоциируется с вариантностью клинической манифестации билиарной патологии (ЖКБ, хронический некалькулезный холецистит, дисфункция ЖП). Для пациентов с симптомным вариантом клинической манифестации билиарной патологии, по сравнению с малосимптомным вариантом, характерны ($p < 0,05$) более высокая частота гипокинезии ЖП в сочетании с повышением стимулированной концентрации ССК в плазме крови и повышением порога ответа ЖП к повышению концентрации ССК в плазме крови [27]. Следовательно, у пациентов с симптомным вариантом клинической манифестации, как и у пациентов с гипокинетической дискинезией, возникает резистентность нейро-мышечного аппарата ЖП к повышению концентрации ССК в плазме крови [27, 28].

По данным кластерного анализа определены статистически значимые ассоциации ($p < 0,05$) ответа ЖП на увеличение концентрации ССК со следующими клинико-

лабораторными характеристиками пациентов с билиарной патологией (ЖКБ, хронический некалькулезный холецистит, дисфункция ЖП) - клинической симптоматикой (болевым синдром); эффективностью опорожнения ЖП; толщиной стенки ЖП; функциональной активностью надсегментарных и сегментарных уровней вегетативной регуляции [25, 26, 27].

Возможные механизмы резистентности ЖП к ССК проанализированы Portincasa P., Di Ciaula A., van Berge-Henegouwen G.P. (2004). Эпителий и гладкая мускулатура ЖП подвергаются воздействию концентрированных желчных растворенных веществ, в том числе холестерина и потенциально токсичных гидрофобных солей желчных кислот, которые способны влиять на мышечное сокращение. Нарушение сократимости гладкой мускулатуры и /или релаксации ЖП при холестериновых камнях указывают на лейомиопатию ЖП. Имеют место дефекты ССК-А рецепторов и передачи сигнала в сочетании с аномальными ответами на окислительный стресс и воспалительные медиаторы. Аномальная сократимость гладкой мускулатуры, нарушение моторики ЖП и увеличение застоя являются ключевыми факторами в патогенезе холестериновых желчных камней [29, 30].

Одним из механизмов ССК-резистентности ЖП является уменьшение количества рецепторов ССК. По результатам иммуногистологических исследований удаленных при холецистэктомии желчных пузырей установлена корреляция количества ССК-рецепторов в ЖП с его сократительной функцией у пациентов с ЖКБ. Уменьшение количества рецепторов ССК может быть ранним событием в патогенезе камней в ЖП, вызывая снижение моторики ЖП у пациентов [31].

Установлено снижение медиаторной функции простагландина F2 в реализации действия ССК на ЖП при гипокинетической дисфункции ЖП. Имеются также сведения о сенсibilизации лимфоцитов к ССК, которые могут сопровождаться накоплением антител к этому пептиду и приводить к его инактивации и формированию холецистокининовой недостаточности [26].

На уровень секреции ССК и характеристики билиарной дисфункции влияет патология органов панкреатодуоденальной зоны и состояние желудка — быстрота эвакуации его

содержимого, кислотность желудочного сока, состояние верхнего отдела тонкого кишечника и самого ЖП [2, 4, 6, 14, 20, 26]. Важная роль в становлении дисфункции ЖП и ЖВП принадлежит эндогенной недостаточности образования ССК, что наблюдается при пептической дуоденальной язве, целиакии, в некоторых случаях при дуодените. Нарушение выработки рилизинг-факторов при заболеваниях поджелудочной железы и проксимальных отделов тонкого кишечника может быть одним из механизмов развития моторной дисфункции билиарного тракта.

Влиянием повышенного уровня прогестерона на чувствительность ЖП к ССК и функцию СО можно объяснить значительное преобладание женщин среди пациентов с функциональными нарушениями билиарной системы [10, 26].

Следовательно, сведения о взаимосвязи секреции ССК и моторно-эвакуаторной функции ЖП и ЖВП у пациентов с билиарной патологией носят неполный характер и в определенной степени противоречивы [20, 22-26]. К изученным механизмам дисфункции ЖП относят как резистентность ЖП и СО к ССК за счет абсолютного снижения количества ССК-рецепторов [31], так и снижение чувствительности к ССК нейромышечного аппарата ЖП и СО [20, 25-30], а также эндогенную ССК-недостаточность за счет недостаточного образования гормона либо сенсibilизации с накоплением аутоантител к ССК [2, 4, 6, 10, 14, 20, 26].

Значение ССК в диагностике билиарной патологии

Повышенный уровень ССК-8 в плазме крови у пациентов с холелитиазом может быть дополнительным маркером при клинической диагностике. После холецистэктомии уровни ССК значительно снижаются (*vs* до операции, $p < 0,05$) [22].

Концентрация ССК $< 0,5$ нг/мл косвенно свидетельствует о наличии гипертонуса СО, а при сочетании этого показателя с характерными клиническими проявлениями, изменениями биохимических показателей крови во время приступа, отсутствии органической патологии по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и фиброзофагогастродуоденоскопии

(ФЭГДС) свидетельствует о наличии дисфункции СО функциональной природы [32, 33].

При оценке концентрации ССК в крови необходимо учитывать возможность другой патологии, возникающей в результате чрезмерной или недостаточной секреции ССК. Дефицит ССК был описан в организме человека как часть полигландулярного аутоиммунного синдрома I типа, проявляющегося клинически как синдром мальабсорбции вследствие экзокринной недостаточности поджелудочной железы [34]. Низкий уровень ССК описан при целиакии, у пациентов с атрофией слизистой оболочки кишечника и в случаях *bulimia nervosa* [20]. В других исследованиях [7, 35], при нарушениях пищевого поведения, включая нервную анорексию, и у пациентов в крови обнаружены повышенные уровни ССК.

Повышенные уровни ССК были обнаружены у некоторых пациентов с хроническим панкреатитом, предположительно, вследствие пониженной секреции ферментов поджелудочной железы и прерывания регуляции обратной связи с выделением ССК [4]. Концентрация ССК в плазме крови повышена при острых желудочно-кишечных инфекциях [36] и у пациентов с синдромом раздраженного кишечника [37].

Использование препаратов ССК в диагностике билиарной патологии

Синтетический аналог ССК-8 (синкалид, *sincalide*), по физиологическому действию соответствующий натуральному октапептиду ССК-8 [36], используется в клинических целях для оценки сократимости ЖП во время рентгенконтрастной холецистографии, ультразвукового исследования или холесцинтиграфии (гепатобилиарного сканирования) ^{99m}Tc , а также при получении дуоденального аспирата образца концентрированной желчи для микроскопии на микрокристаллы и биохимического анализа на холестерин, соли желчных кислот, фосфолипиды.

Для подтверждения связи болевого синдрома с билиарной патологией предлагали проведение в неясных случаях провокационной пробы с ССК, а также с использованием морфина в сочетании с простигнином (или без последнего) [39], однако такие тесты характеризуются низкой чувствительностью

и специфичностью [40, 41]. Для исключения заболеваний, вызывающих сходные с билиарной дисфункцией клинические симптомы, необходимо выполнение скрининговых исследований: проведение печеночных тестов, измерение уровня ферментов поджелудочной железы, проведение ультрасонографии брюшной полости, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, холесцинтиграфии ^{99m}Tc , эндоскопии желудочно-кишечного тракта [41].

Существует различный подход к оценке сократимости ЖП при введении ССК во время проведения ультразвукового или рентгеноконтрастного исследования ЖП и ЖВП, что связано, прежде всего, с отсутствием стандартов проведения холекинетической пробы с ССК при данных методах диагностики [26, 36, 42, 43, 44].

Если другие расстройства исключены у пациентов с типичной болью билиарного типа, соответствующей по описанию критериям Римского III консенсуса [41], то следует выполнить ССК-стимулированную холесцинтиграфию ^{99m}Tc , чтобы вычислить фракцию выброса желчного пузыря. Холесцинтиграфия ^{99m}Tc на фоне внутривенной инфузии ССК является наиболее точным методом оценки степени опорожнения ЖП. Нарушение опорожнения ЖП может быть связано со сниженной сократительной способностью ЖП или увеличенным сопротивлением, например, повышенным тонусом пузырного сфинктера и/или сфинктера Одди [41, 45]. После инфузии ССК невизуализируемый при холесцинтиграфии ЖП согласуется с острым холециститом, в то время как визуализация ЖП практически исключает этот диагноз [43, 45]. Пациенты, у которых отсутствует типичная боль билиарного типа (эпизоды болей в эпигастрии и/или правом верхнем квадранте живота 30 минут и более, не ежедневные, устойчивой интенсивности - от средней до высокой), не должны подвергаться ССК-стимулированной холесцинтиграфии [43, 45, 46].

ССК-стимулированная холесцинтиграфия позволяет рассчитать фракцию выброса ЖП (GBEF). По данным различных авторов [36, 41, 45, 46, 47], нормальная фракция выброса (GBEF) ЖП после 60-минутной инфузии ССК в дозе 0,02 нг/кг составляет не менее 35-40% - до 90% максимально. Если пациенты

имеют клинику типичной боли билиарного типа при низкой фракции выброса ЖП (GBEF <40%), то диагноз функционального расстройства ЖП следует считать вероятным.

Ложноположительные результаты ССК-стимулированной холесцинтиграфии могут быть при заболеваниях, связанных со снижением опорожнения ЖП - при сахарном диабете, целиакии, ожирении, циррозе печени, и приеме некоторых лекарств, включая блокаторы кальциевых каналов, оральные контрацептивы, прогестерон, H₂-блокаторы, опиаты, бензодиазепины, атропин, октреотид и теофиллин [46].

Воспроизведение билиарной боли во время ССК-стимулированной холесцинтиграфии при фракции выброса ЖП менее чем 40% делает диагноз дисфункции ЖП и СО весьма вероятным. Наличие болевого синдрома сопутствующего внутривенной инфузии ССК указывает на необходимость проведения манометрии СО и ретроградной холангиопанкреатографии [48].

ССК-стимулированная холесцинтиграфия позволяют определить показания к холецистэктомии у пациентов с болью билиарного типа. Пациенты являются кандидатами на холецистэктомию, если они удовлетворяют клиническим критериям функционального расстройства ЖП, если альтернативные объяснения их симптомов были исключены и если фракция выброса их ЖП (GBEF) снижена (<40%) (уровень рекомендаций - 2B). Кроме того, некоторые пациенты с нормальным опорожением ЖП и болью билиарного типа могут также извлечь пользу из операции. При этом необходимо отличать боль билиарного типа от ощущений при спазме гладкой мускулатуры ЖП, которые могут возникать при слишком быстрой инфузии ССК и прекращаются при замедлении либо остановке инфузии [43, 45, 46, 47].

Воспроизведение клинических симптомов, следующих за ССК-провокацией, превосходит по значению снижение фракции выброса (GBEF) для диагностики хронического холецистита и обоснования показаний к холецистэктомии [48]. Холецистэктомия рассматривается как возможный вариант лечения у пациентов с типичной болью билиарного типа и нормальной фракцией выброса ЖП, при условии, что никакие другие вероятные диагно-

зы не были определены, эмпирические методы лечения других заболеваний (например, терапия подавляющая желудочную кислотную секрецию) не эффективны, и боль воспроизводится при инфузии ССК [47, 48].

Lindholm E.В. и соавторы (2013) показали в своем исследовании [49], что и при гиперкинетическом ЖП ($G\text{BEF} > 80\%$) у пациентов с воспроизведением типичной билиарной боли во время ССК-стимулированной холесцинтиграфии, холецистэктомия является высокоэффективным методом лечения.

ССК применяется в качестве стимулятора при манометрическом исследовании СО, которое считается «золотым стандартом» при диагностике дисфункции СО. У здоровых пациентов следствием введения ССК должно быть уменьшение частоты и амплитуды фазовых манометрических волн, а также базального давления СО. Иная реакция на тест с ССК является признаком дисфункции СО [33, 39]. Однако парадоксальное увеличение давления в сфинктере на введение ССК или его аналогов возникает далеко не во всех случаях, и это снижает информативность данного метода [39].

Значение ССК для разработки методов лечения

ССК обладает наиболее быстрым и мощным желчегонным холекинетическим действием – начало сокращения ЖП через 1-2 минуты, максимум – 5-15 минут, длительность действия – 2 часа. Однако препараты ССК не нашли применения в клинической практике при лечении билиарной патологии ввиду особенностей фармакологического действия, так как необходима длительная внутривенная инфузия, и наличия побочных эффектов – абдоминальные боли и/или дискомфорт, тошнота. Эти эффекты более выражены после быстрой инфузии [38].

На основе изученных механизмов действия ССК в качестве мощного ССК-антагониста был предложен локсиглумид (*loxiglumide*), эффективность которого при приступе билиарной колики была продемонстрирована [3, 50].

Разработаны и описаны фармакологические свойства многих лигандов ССК-А-рецепторов, однако их клинический потен-

циал еще полностью не изучен. Исследуют пептидные аналоги ССК (JMV180, OPE, Ас-ССК-7 и другие), действующие как агонисты ССК-А-рецепторов, а также непептидные агонисты ССК-рецепторов, тиозоловые производные (SR14613), производные 1,5-бензодиазепина. Важны разработки более селективных частичных агонистов и аллостерических модуляторов этих рецепторов, которые могут иметь важную роль в преодолении ССК-резистентности ЖП и СО при лечении билиарной патологии [3].

Заключение

ССК представляет собой наиболее мощный гуморальный стимул сокращения ЖП и релаксации СО с выделением желчи в просвет тонкой кишки. Сведения об уровне ССК в крови при билиарной патологии достаточно противоречивы, однако у значительной части пациентов имеет место резистентность ЖП к ССК, проявляющаяся повышением стимулированной концентрации ССК в плазме крови при уменьшении эффективности эвакуаторной функции ЖП. К изученным механизмам дисфункции ЖП и СО относят резистентность к ССК за счет абсолютного снижения количества ССК-рецепторов и/или снижения чувствительности нейромышечного аппарата ЖП и СО, а также эндогенную недостаточность образования ССК, не исключена сенсibilизация с накоплением аутоантител к ССК.

Синтетический аналог ССК-8 может быть использован для оценки сократимости ЖП во время холесцинтиграфии ^{99m}Tc , в качестве стимулятора при манометрическом исследовании функции СО, а также для получения дуоденального аспирата образца концентрированной желчи и его анализа на микрокристаллы (билиарный сладж) и биохимического исследования (холестерин, соли желчных кислот, фосфолипиды).

Литература

1. Кравец, А. В. Исторические представления о поджелудочной железе / А. В. Кравец, В. П. Кравец // Вісник Сумського держ. ун-ту. Сер. Медицина. – 2008. – № 1. – С. 26-31.
2. Ramus, N. I. Cholecystokinin metabolism in normal man and patients with duodenal ulcer / N.

- I. Ramus // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 1982 Nov. – Vol. 64, N 6. – P. 383-390.
3. Cawston, E. E. Therapeutic potential for novel drugs targeting the type 1 cholecystokinin receptor / E. E. Cawston, L. J. Miller // *British Journal of Pharmacology.* – 2010 Mar. – Vol. 159, N 5. – P. 1009-1021.
 4. Liddle, R. A. Cholecystokinin / R. A. Liddle // *Gut Peptides: Biochemistry and Physiology* / eds J. H. Walsh, G. J. Dockray. – New York : Raven Press, 1994. – P. 175.
 5. Rehfeld, J. F. Accurate measurement of cholecystokinin in plasma / J. F. Rehfeld // *Clinical Chemistry.* – 1998 May. – Vol. 44, N 5. – P. 991-1001.
 6. Plasma cholecystokinin levels after vertical banded gastroplasty: effects of an acidified meal / D. Foschi [et al.] // *Obesity surgery.* – 2004 May. – Vol. 14, N 5. – P. 644-647.
 7. Sayegh, A. I. The role of cholecystokinin receptors in the short-term control of food intake / A. I. Sayegh // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2013. – Vol. 114. – P. 277-316.
 8. Identification of cholecystokinin-secreting cells / J. M. Polak [et al.] // *Lancet.* – 1975 Nov. – Vol. 2, N 7943. – P. 1016-1018.
 9. The Predominant Cholecystokinin in Human Plasma and Intestine Is Cholecystokinin-33 / J. F. Rehfeld [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2001 Jan. – Vol. 86, N 1. – P. 251-258.
 10. Comparison of cholecystokinin released gallbladder emptying in men and women at estrogen and progesterone phases of the menstrual cycle / G. M. Fried [et al.] // *Surgery.* – 1984 Mar. – Vol. 95, N 3. – P. 284-288.
 11. Release of cholecystokinin in response to food and intraduodenal fat in pigs, dogs and man / P. Lilja [et al.] // *Surgery Gynecology et Obstetrics.* – 1984 Dec. – Vol. 159, N 6. – P. 557-661.
 12. Effects of age on concentrations of plasma cholecystokinin, glucagon-like peptide 1, and peptide YY and their relation to appetite and pyloric motility / C. G. MacIntosh [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1999 May. – Vol. 69, N 5. – P. 999-1006.
 13. Acute and chronic effects of dietary fatty acids on cholecystokinin expression, storage and secretion in enteroendocrine STC-1 cells / K. V. Hand [et al.] // *Molecular Nutrition and Food Research.* – 2010 May. – Vol. 54, S. 1. – P. S93-S103.
 14. Owyang, C. New insights into neurohormonal regulation of pancreatic secretion / C. Owyang, C. D. Logsdon // *Gastroenterology.* – 2004 Sep. – Vol. 127, N 3. – P. 957-969.
 15. Nakajima, S. Calcium-sensing receptor mediates dietary peptide-induced CCK secretion in enteroendocrine STC-1 cells / S. Nakajima, T. Hira, H. Hara // *Molecular Nutrition and Food Research.* – 2012 May. – Vol. 56, N 5. – P. 753-760.
 16. Functional disorders of the biliary tract and pancreas / E. Corazziari [et al.] // *Gut.* – 1999 Sep. – Vol. 45, S. 2. – P. 1148-1154.
 17. Control of gallbladder contractions by cholecystokinin through cholecystokinin-A receptors in vagal pathway and gallbladder in the dog / K. Sonobe [et al.] // *Regul. Pept.* – 1995 Dec. – Vol. 60, N 1. – P. 33-46.
 18. Ballal, M. A. Physiology of the sphincter of Oddi: the present and the future? - part 2 / M. A. Ballal, P. A. Sanford // *Saudi Journal of Gastroenterology.* – 2001 Jan. – Vol. 7, N 1. – P. 6-21.
 19. Nitric oxide mediates cerulein-induced relaxation of canine sphincter of Oddi / Y. Shima [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1998 Mar. – Vol. 43, N 3. – P. 547-553.
 20. Humoral mechanisms and clinical aspects of biliary tract motility / J. Lonovics [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* – 1998. – Vol. 228. – P. 73-89.
 21. El-Salhy, M. Peptidergic innervation of the human gallbladder / M. El-Salhy, R. Stenling, L. Grimelius // *Ups. J. Med. Sci.* – 1996. – Vol. 101, N 1. – P. 87-96.
 22. Clinical significance of changes of plasma CCK-8 levels in patients with cholelithiasis / C. Ruixin [et al.] // *Journal of Radioimmunology.* – 2004 Oct. – Vol. 17, N 5. – P. 336-337.
 23. Roles of sphincter of Oddi motility and serum vasoactive intestinal peptide, gastrin and cholecystokinin octapeptide / Z. H. Zhang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014 Apr. – Vol. 20, N 16. – P. 4730-4736.
 24. Krishnamurthy, S. Biliary dyskinesia: role of the sphincter of Oddi, gallbladder and cholecystokinin / S. Krishnamurthy, G. T. Krishnamurthy // *J. Nucl. Med.* – 1997 Nov. – Vol. 38, N 11. – P. 1824-1830.
 25. Немцов, Л. М. Секретция холецистокинина при нарушениях моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря / Л. М. Немцов // *Здравоохранение.* – 2003. – № 3. – С. 9-11.
 26. Немцов, Л. М. Дисмоторика желчного пузыря при билиарной патологии : (клинико-патологическая характеристика и коррекция) / Л. М. Немцов. – Витебск : ВГМУ, 2004. – 183 с.
 27. Гирса, В. Н. Характеристика вариантности билиарной патологии / В. Н. Гирса // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 60-72.
 28. Гирса, В. Н. Сравнительная характеристика вариантов клинической манифестации билиарной патологии / В. Н. Гирса, Л. М. Немцов // *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 68-й науч.*

- сес. сотр. ун-та. – Витебск, 2014. – С. 88-89.
29. CCK receptor dysfunction in muscle membranes from human gallbladders with cholesterol stones / Z. L. Xiao [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1999 Jun. – Vol. 276, N 6 (Pt. 1). – P. G1401-1407.
 30. Portincasa, P. Smooth muscle function and dysfunction in gallbladder disease / P. Portincasa, A. Di Ciaula, G. P. van Berge-Henegouwen // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2004 Apr. – Vol. 6, N 2. – P. 151-162.
 31. Correlation of cholecystokinin receptors with gallbladder contractility in patients with gallstones / J. R. Upp [et al.] // *Ann. Surg.* – 1987 Jun. – Vol. 205, N 6. – P. 641-648.
 32. Cholecystokinin - postcholecystectomy syndrome marker / Yu. S. Vinnik [et al.] // *International Journal of Advanced Studies.* – 2012 Sep. – Vol. 2, N 2. – P. 26-27.
 33. Диагностические критерии дисфункции сфинктера Одди после холецистэктомии / Ю. С. Винник [и др.] // *Анналы хирургии.* – 2012. – № 6. – С. 5-9.
 34. Creutzfeldt, W. Malabsorption due to cholecystokinin deficiency in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type I / W. Creutzfeldt // *N. Engl. J. Med.* – 2001 Jul. – Vol. 345, N 1. – P. 64-65.
 35. Feed intolerance in critical illness is associated with increased basal and nutrient-stimulated plasma cholecystokinin concentrations / N. Q. Nguyen [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2007 Jan. – Vol. 35, N 1. – P. 82-88.
 36. Plasma cholecystokinin concentrations are elevated in acute upper gastrointestinal infections / F. C. Leslie [et al.] // *QJM.* – 2003 Nov. – Vol. 96, N 11. – P. 870-871.
 37. Correlation of gut hormones with irritable bowel syndrome / H. Zhang [et al.] // *Digestion.* – 2008. – Vol. 78, N 2/3. – P. 72-76.
 38. Comparison of gallbladder function obtained with regular CCK-8 and pharmacy-compounded CCK-8 / S. Krishnamurthy [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2003 Apr. – Vol. 44, N 4. – P. 499-504.
 39. Битти, А. Д. Диагностические тесты в гастроэнтерологии / А. Д. Битти. – М. : Медицина, 1995. – 222 с.
 40. A requiem for the cholecystokinin provocation test? / A. Smythe [et al.] // *Gut.* – 1998 Oct. – Vol. 43, N 4. – P. 571-574.
 41. Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders / J. Bechar [et al.] // *Gastroenterology.* – 2006 Apr. – Vol. 130, N 5. – P. 1498-1509.
 42. Correlation Between Gallbladder Size and Release of Cholecystokinin After Oral Magnesium Sulfate in Man / K. Inoue [et al.] // *Ann Surg.* – 1983 Apr. – Vol. 197, N 4. – P. 412-415.
 43. Пиманов, С. И. Римский III Консенсус: избранные разделы и комментарии : пособие для врачей / С. И. Пиманов, Н. Н. Силивончик. – Витебск, 2006. – 152 с.
 44. Variability of gallbladder emptying after oral stimulation / P. Schiedermaier [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997 Jul. – Vol. 32, N 7. – P. 719-724.
 45. Duncan, C. B. Evidence-based current surgical practice: calculous gallbladder disease / C. B. Duncan, T. S. Riall // *J. Gastrointest. Surg.* – 2012 Nov. – Vol. 16, N 11. – P. 2011-2025.
 46. Sincalide-stimulated cholescintigraphy: a multicenter investigation to determine optimal infusion methodology and gallbladder ejection fraction normal values / H. A. Ziessman [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2010 Feb. – Vol. 51, N 2. – P. 277-281.
 47. Laparoscopic cholecystectomy for biliary dyskinesia: Which patients have long term benefit? / C. A. Wybourn [et al.] // *Surgery.* – 2013 Oct. – Vol. 154, N 4. – С. 761-767.
 48. The cholecystokinin provocation HIDA test: recreation of symptoms is superior to ejection fraction in predicting medium-term outcomes / G. Morris-Stiff [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2011 Feb. – Vol. 15, N 2. – P. 345-349.
 49. Hyperkinetic gallbladder: an indication for cholecystectomy? / E. B. Lindholm [et al.] // *Am. Surg.* – 2013 Sep. – Vol. 79, N 9. – P. 882-884.
 50. CCK-1 receptor blockade for treatment of biliary colic: a pilot study / A. Malesci [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003 Aug. – Vol. 18, N 3. – P. 333-337.

Поступила 27.08.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Немцов Л.М. – д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210027, г. Витебск, пр-т Черняховского, д.20, корп. 4, кв.51. E-mail: lineae@tut.by – Немцов Леонид Михайлович.