# Стеатогепатит и холестероз желчного пузыря у больных с метаболическим синдромом

Л.А. Звенигородская, О.Н. Овсянникова

ЦНИИ Гастроэнтерологии, Москва

## Введение

Метаболический синдром представляет собой комплекс многих взаимосвязанных между собой факторов: инсулинорезистентность с относительной гиперинсулинемией, нарушение углеводного обмена, абдоминальное висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, микропротеинурия, гиперкоагуляция, гиперурикемия и/или подагра, стеатогепатит (или неалкогольная болезнь печени) [1, 7, 11, 15].

По определению Американской Ассоциации клинических эндокринологов (AACE) от 2003 г., диагноз метаболический синдром правомочен при наличии одного и более из следующих критериев:

1. ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертония (АГ), синдром поликистозных яичников, неалкогольная жировая болезнь печени, акантокератодермия;
2. сахарный диабет (СД) 2 типа, АГ или ИБС в семейном анамнезе;
3. гестационный диабет в анамнезе или нарушение толерантности к глюкозе;
4. неевропейская раса;
5. малоподвижный образ жизни;
6. индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/мВ и/или объём талии более 40 дюймов (более 100 см) у мужчин, и более 35 дюймов (87,5 см) у женщин;
7. возраст более 40 лет.

А также двух и более из нижеперечисленных критериев:

1. триглицериды (ТГ) более 1,7 ммоль/л;
2. липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин;
3. артериальное давление более 130/85 мм рт. ст.;
4. глюкоза натощак 110–125 мг/дл (6,05–6,87 ммоль/л) и 140–200 мг/дл (7,7–11,0 ммоль/л) через 2 часа после нагрузки (при исключённом СД).

В настоящее время сформировалось чёткое мнение о связи развития метаболического синдрома с функциональным состоянием органов пищеварительного тракта: органы пищеварения имеют непосредственное отношение к развитию метаболического синдрома и сами становятся органами мишенями. Так, патология билиарного тракта у больных с метаболическим синдромом составляет 41,9 %. Патология печени – 64 %. Печень является одним из главных органов мишеней при метаболическом синдроме. Эти пациенты имеют максимальный риск развития жировой болезни печени и, как следствие, стеатогепатита. Он выявляется в 37,5 % случаев у больных с метаболическим синдромом [9].

Как известно, стеатогепатит не имеет чёткой клинической симптоматики и диагноз устанавливается на основании пункционной биопсии печени при совокупности трёх признаков: гистологическая характеристика, отсутствие злоупотребления алкоголем, исключение других хронических заболеваний печени [16]. Так как не всегда есть возможность провести пункцию печени, истинная распространённость этого заболевания в популяции неизвестна.

В литературе представлены многочисленные данные о возможных патогенетических механизмах повреждения печени при метаболическом синдроме, а также о значении самой печени в возникновении и прогрессировании метаболического синдрома. Накопление в печени свободных жирных кислот приводит к нарушению проницаемости клеточных мембран, в т. ч. для глюкозы, к нарушению использования глюкозы в гепатоцитах, что способствует повышению резистентности тканей к инсулину, а также поддерживает гипергликемию. В условиях инсулинорезистентности печень переполняется липидами и начинает синтезировать большое количество липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), которые быстро модифицируются в липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), и, окисляясь под действием свободных радикалов, являются ведущим фактором развития атеросклероза [1, 15]

Необходимо отметить, что ключевая роль в нарушении липидного обмена принадлежит печени, так как изменения липидного спектра крови и нарушение холестеринового обмена начинаются на уровне гепатоцита. Печень является единственным органом, где осуществляется синтез желчных кислот. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот является одним из механизмов холестеринового гомеостаза. При гиперхолестеринемии повышается секреция свободного холестерина (ХС) в желчь, что может приводить к отложению его компонентов в стенке желчного пузыря, и при ряде других причин – к развитию холестероза желчного пузыря (ХЖП) [3, 5, 18].

Таким образом, желчный пузырь также включается в патологический процесс при метаболическом синдроме в виде ХЖП, причём часто эту патологию можно наблюдать до того, как выявляется стеатогепатит. ХЖП встречается у 55,8 % больных с метаболическим синдромом [9].

До сих пор нет однозначного ответа на вопросы патогенеза ХЖП – пути транспорта и механизма депонирования ХС в стенке желчного пузыря. Ранее считалось, что ведущая роль в развитии ХЖП принадлежит процессам резорбции. Однако в связи с активным изучением дислипопротеидемических состояний интерес к метаболической теории не ослабевает. В результате обследования больных холестерозом желчного пузыря, подвергшихся холецистэктомии – уровень ХС, ТГ, ЛПНП значительно превышал нормальные показатели, отмечалась низкая концентрация антиатерогенных ЛПВП. А у 32 % больных впоследствии развивался холестероз холедоха [3–5, 19].

В литературе встречается много различных определений ХЖП: заболевание невоспалительной природы, характеризующееся отложением липидов в слизистой оболочке [10, 12]; поражением стенки желчного пузыря, проявляющимся в отложении липидов в виде свободного ХС, его эфиров и циклических предшественников, преимущественно в слизистой оболочке, а при прогрессировании процесса – в подслизистом и мышечном слоях [14]; гиперпластическим холецистозом, представляющим собой доброкачественные дегенеративные и пролиферативные изменения нормальных тканевых

**Рис. 1. Гистологические проявления ХЖП**

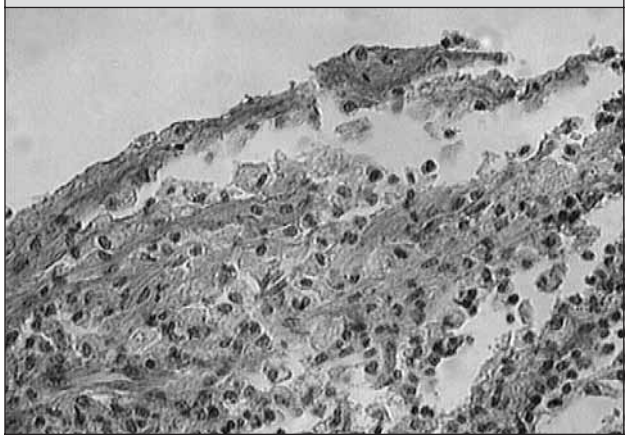
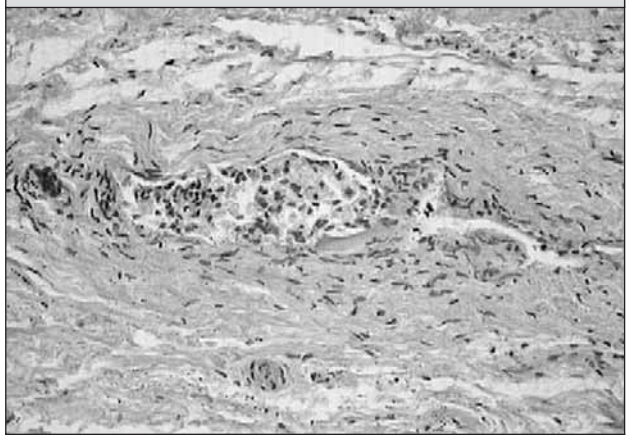


**Рис. 2. Стенки аорты с атеросклеротическими изменениями**



элементов стенки желчного пузыря, не связанные с воспалительным процессом [20]. Объединяя всё вышесказанное можно утверждать, что ХЖП – это патология, которая в первую очередь связана с нарушением липидного метаболизма в печени, приводящего к абсорбции и накоплению в стенке желчного пузыря липидов из желчи и сопровождающаяся изменением его функции.

В патогенезе ХЖП можно выделить следующие механизмы:

1. нарушение липидного обмена (гиперхолестеринемия);
2. изменение концентрации и соотношения аполипопротеинов сыворотки крови;
3. увеличение концентрации ХС в желчи;
4. увеличение абсорбции ХС слизистой желчного пузыря;
5. нарушение моторно-эвакуационной функции желчного пузыря.

Гистологические проявления ХЖП: отложение эфиров ХС происходит преимущественно в слизистой оболочке в так называемых «пенистых» клетках (рис. 1).

В процессе изучения ХЖП было обращено внимание на то, что он часто встречается в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ), коронарным атеросклерозом, атерогенной дислипидемией, ожирением и более чем у половины больных с неалкогольным стеатогепатитом, что позволяет рассматривать желчный пузырь как орган-мишень при метаболическом синдроме и атерогенной дислипидемии и говорить о его поражении не как о самостоятельном заболевании, а как о системном проявлении вследствие нарушенного метаболизма ХС в печени [2, 9, 13].

Большой интерес представляет то, что развитие холестероза желчного пузыря по отдельным звеньям этиопатогенеза аналогично другому широко распространённому заболеванию – атеросклерозу, основу которого также составляет нарушение липидного метаболизма.

В стенке аорты с атеросклеротическими изменениями видно скопление пенистых клеток, которые так же, как и при ХЖП представляют собой эфиры ХС (рис. 2).

Подобные изменения позволяют рассматривать ХЖП как аналогичное атеросклерозу заболевание, отличающееся только локализацией. Частое сочетание ХЖП с различными проявлениями атеросклероза позволяет утверждать о их этиопатогенетической общности. Характерной особенностью является также сходство в нарушении липидного обмена.

Клинически диагноз «холестероз желчного пузыря» у больных с метаболическим синдромом можно только предположить, так как симптомы, свойственные этому заболеванию, неспецифичны. Они такие же, как при любой другой патологии желчевыделительной системы: это боли и тяжесть в правом подреберье, диспепсические расстройства в виде горечи во рту, тошноты, снижения аппетита, метеоризма, нарушения стула.

До недавнего времени основным методом лечения при выявлении ХЖП являлась холецистэктомия [8, 17]. Попытки воздействия на липидный обмен с помощью гиполипидемических препаратов у больных с нарушением функции печени приводили к гепатотоксическому эффекту последних. Хорошие результаты получены при применении препаратов урсодезоксихолевой кислоты [6]. Также надо отметить препараты, усиливающие моторику желчного пузыря, среди них – препарат растительного происхождения – гепабене, который мы применяли в нашем исследовании.

## Фармакотерапия при гипофункции желчного пузыря

Препараты, усиливающие моторику желчного пузыря:

а) холеретики:
- препараты, содержащие желчь или желчные кислоты (аллохол, дегидрохолевая кислота, холензим, лиобил);
- синтетические препараты (оксафенамин, никодин, циквалон);
- препараты растительного происхождения (фламин, холагогум, гепабене, гепатофальк).

б) холекинетики:
- домперидон, холецистокинин, сульфат магния, оливковое масло, сорбит, ксилит, холосас).

Препараты, уменьшающие висцеральную гиперчувствительность или воспаление.

Цель работы: оценить состояние печени и желчного пузыря у больных с метаболическим синдромом, стеатогепатитом и ХЖП до и после 1 месяца лечения гепабене.

## Материал и методы исследования

В исследование вошли больные с метаболическим синдромом, стеатогепатитом и ХЖП. Метаболический синдром был диагностирован на основании возраста старше 40 лет, умеренной АГ, ИМТ более 25 кг/мВ, гипертриглицеридемии и низкого содержания ЛПВП. Стеатогепатит ставился на основании исключения других заболеваний печени (вирусные гепатиты, алкогольный гепатит), а также с помощью ультразвукового («затухание» эхо-сигнала в дистальных отделах ткани печени) и

гистологического методов: крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, умеренная лобулярная инфильтрация, портальная инфильтрация, перигепатоцеллюларный и перипортальный фиброз, баллонная дистрофия гепатоцитов, двуядерные гепатоциты, накопление липофусцина. ХЖП выявлялся при ультразвуковом методе исследования желчного пузыря, он проявлялся утолщением и увеличением плотности его стенки (на 30–50 %), уменьшением однородности стенки желчного пузыря, снижением его сократимости (менее 50 %), повышением плотности пузырной желчи.

Обследованы 22 пациента в возрасте от 47 до 68 лет, из них 14 женщин и 8 мужчин. Они были разделены на 2 группы по 11 человек в каждой. Все больные соблюдали низкокалорийную диету (8 стол) и получали гипотензивную терапию (ИАПФ). Больные первой группы дополнительно к основному лечению получали гепабене по 1 капсуле 3 раза в день в течение месяца.

В план обследования больных входили сбор анамнеза, объективное обследование больного, лабораторные методы (такие как биохимический (б/х) анализ крови и липидный спектр) и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, включая сократительную функцию желчного пузыря (СФЖП). Критерием оценки СФЖП считали показатели коэффициента сокращения (КС), который в норме равен 50–75 %, он рассчитывался по формуле КС = объём эвакуированной желчи / начальный объём желчи × 100 %.

Мы пользовались классификацией Фредриксона при определении типа дислипидемии. Наиболее часто встречающимися типами у больных с атеросклерозом и ИБС являются второй а, б и третий типы. У больных с наличием ХЖП – чаще выявляются 2а и 2б типы дислипидемии.

## Результаты исследования и их обсуждение

При осмотре у большинства больных (40,9 %) преобладала локализация боли в правом подреберье, описываемая ими как ощущение дискомфорта и тяжести. У 9,1 % больных постоянная ноющая боль в правом подреберье и эпигастральной области. Из диспепсических расстройств наиболее частыми были горечь во рту по утрам (86,4 %) и тошнота (36,4 %). При пальпаторном обследовании преобладала локализация боли в точке проекции желчного пузыря.

УЗИ желчного пузыря выявило гипермоторную дискинезию у 9,1 % пациентов, гипомоторную дискинезию – у 90,9 % пациентов, диффузно-сетчатую форму ХЖП – у 18,2 % пациентов, очагово-сетчатую форму – у 54,5 % пациентов, полипозно-сетчатую форму – у 27,3 % пациентов.

**Таблица 1. Средние результаты биохимического анализа крови пациентов обеих групп до начала лечения**

| Показатели | Среднее значение (n = 22), M ± m |
|---|---|
| ОХ, ммоль/л | 6,77 ± 0,21 |
| ЛПНП, ммоль/л | 4,30 ± 0,13 |
| ЛПВП, ммоль/л | 0,84 ± 0,11 |
| ТГ, ммоль/л | 2,12 ± 0,15 |
| АсТ, Е/л | 49,40 ± 1,4 |
| АлТ, Е/л | 56,70 ± 1,2 |

**Таблица 2. Динамика показателей биохимических показателей анализа крови в 1- и 2-ой группах больных через месяц после лечения**

| Показатели | Среднее значение после лечения (n = 11), M ± m | |
|---|---|---|
| | 1 группа | 2 группа |
| ОХ, ммоль/л | 5,7 ± 0,81 | 6,4 ± 0,97 |
| ЛПНП, ммоль/л | 4,2 ± 0,79 | 4,3 ± 0,83 |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,6 ± 0,18 | 0,98 ± 0,26 |
| ТГ, ммоль/л | 1,7 ± 0,84 | 1,9 ± 0,98 |
| АсТ, Е/л | 36,4 ± 2,01 | 45,7 ± 1,85 |
| АлТ, Е/л | 39,2 ± 1,48 | 50,2 ± 1,92 |

Средние результаты исследования липидного спектра крови всех пациентов обеих групп до начала лечения были похожими: общий ХС – 6,77 ммоль/л, ЛПНП – 4,3 ммоль/л, ЛПВП – 0,84 ммоль/л и ТГ – 2,1 ммоль/л. Средние показатели трансаминаз: АлТ – 56,7 Е/л; АСТ – 49,4 Е/л (табл. 1).

Динамика изменений биохимических показателей крови после месячного курса лечения гепабене в первой группе больных: общий ХС снизился в среднем до 5,7 ммоль/л, ЛПНП – до 4,2 ммоль/л, ТГ – до 1,7 ммоль/л; среднее значение ЛПВП стало 1,6; АлТ снизилась до 39,2 МЕ, АСТ – до 36,4 МЕ.

Через месяц лечения больных второй группы отмечаем минимальную динамику: общий ХС снизился до 6,4 ммоль/л, ЛПНП – до 4,3 ммоль/л, ТГ – до 1,9 ммоль/л; АЛТ – 50,2 Е/л, АСТ – 45,7 Е/л, т. е. снижение уровня трансаминаз отмечалось в значительно меньшей степени, чем в первой группе больных (табл. 2).

Критериями оценки эффективности лечения также считали купирование болевого синдрома и устранение диспепсических явлений, кроме того, изучались результаты УЗИ в динамике. В первой группе больных: боли и тяжесть в правом подреберье исчезли полностью у 81,8 % пациентов, 18,2 % пациента отметили уменьшение интенсивности болей; горечь во рту перестала беспокоить 63,6 % пациентов, тошнота прошла у 90,9 % пациентов. Во второй группе: исчезли боли и тяжесть в правом подреберье у 45,5 % пациентов, горечь во рту – у 36,3 % пациентов, тошнота – у 27,3 % па-

**Информация о препарате**

**ГЕПАБЕНЕ (Германия, ratiopharm)**
**Экстракт дымянки 275,10 мг, сухой экстракт расторопши 83,10 мг**
**Желатиновые капсулы**

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**
Желчегонное, спазмолитическое, гепатопротективное.

**ФАРМАКОДИНАМИКА**
Нормализует количество секретируемой желчи, снимает спазм желчного пузыря и желчных протоков; нормализует тонус сфинктера Одди; связывает свободные радикалы в ткани печени, обладает антиоксидантной, мембраностабилизирующей активностью, стимулирует синтез белка, способствует регенерации гепатоцитов.

**ПОКАЗАНИЯ**
В составе комплексной терапии дискинезий желчевыводящих путей, в т. ч. после холецистэктомии; хронических гепатитов, хронических токсических поражений печени.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**
Внутрь, не разжёвывая, запивая небольшим количеством воды. Взрослым по одной капсуле три раза в сутки, при ночном болевом синдроме – дополнительно одну капсулу перед сном. При необходимости суточную дозу увеличивают до максимальной – 6 капсул (в 3–4 приёма).

**МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ**
Во время лечения следует соблюдать диету, воздерживаться от употребления алкоголя.

**Разделы:** Противопоказания, Побочные действия – см. в инструкции по применению препарата.

**Таблица 3. Динамика клинических проявлений ХЖП и стеатогепатита у пациентов 1- и 2-ой групп через месяц после лечения**

| Симптом | Исчезновение | Уменьшение | Исчезновение | Уменьшение |
|---|---|---|---|---|
| | количество пациентов | | | |
| | 1 группа | | 2 группа | |
| Боли и тяжесть в правом подреберье | 9 | 2 | 5 | 6 |
| Горечь во рту | 7 | 4 | 4 | 6 |
| Тошнота | 10 | 1 | 3 | 5 |

циентов, а у 36,4 % пациентов сохранились жалобы на горечь во рту и тошноту (табл. 3).

Динамика СФЖП в 1-й группе: до лечения 38 %, среднее значение через месяц после лечения – 56 %. Во второй группе среднее значение до лечения 40 %, после лечения – 45 %.

## Заключение

Желчный пузырь включается в патологический процесс при метаболическом синдроме в виде ХЖП, причём часто эту патологию можно наблюдать до того, как выявляется стеатогепатит.

ХЖП встречается у 55,8 % больных с метаболическим синдромом.

ХЖП – это патология, которая в первую очередь связана с нарушением липидного метаболизма в печени, приводящего к абсорбции и накоплению в стенке желчного пузыря липидов из желчи и сопровождающаяся изменением его функции.

При ХЖП преобладает снижение моторной функции желчного пузыря.

Отмечен положительный эффект от лечения препаратом гепабене больных с метаболическим синдромом, стеатогепатитом и ХЖП.

Гепабене эффективно устраняет основные клинические проявления дисфункции желчного пузыря, восстанавливает его моторно-эвакуаторную функцию, хорошо переносится больными и может быть использован в терапии пациентов с метаболическим синдромом.


Литература

1. *Бутрова С.А.* Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению// РМЖ. 2001; 2: 56–60.

2. *Звенигородская Л.А., Овсянникова О.Н., Самсонова Н.Г.* Особенности клинического течения и лекарственной терапии холестероза желчного пузыря у больных с ИБС // Consilium medicum, экстравыпуск. 2005; 13–14.

3. *Иванченкова Р.А., Измайлова Т.Ф., Мелькина О.Е., Соколова М.Н.* Липопротеиды сыворотки крови и желчи при холестерозе желчного пузыря // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. 1994; 4: 53–57.

4. *Иванченкова Р.А., Свиридов А.В., Озерова И.Н., Перова Н.И.* Липопротеиды высокой плотности при холестерозе желчного пузыря // Клиническая медицина. 2000; 4: 27–31.

5. *Иванченкова Р.А., Свиридов А.В.* Патогенез холестероза желчного пузыря: обзор // Клиническая медицина. 2002; 2: 14–19.

6. *Ильченко А.А., Орлова Ю.Н.* Эффективность урсодезоксихолевой кислоты при холестерозе желчного пузыря // Тер. Архив. 2003; 2: 35–38.

7. *Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В.* Метаболический синдром: принципы лечения // РМЖ. 2005; 13: 7: 451–458.

8. *Кузнецов М.Р., Истомин Д.Н., Петухов В.А.* Современные аспекты диагностики и лечения холестероза желчного пузыря // Анналы хирургии. 1998; 1: 18–23.

9. *Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Егорова Е.Г.* Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // РМЖ. 2005; 13: 26: 1706–1712.

10. *Лейшнер У.* Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001; 264.

11. *Либерман И.С.* Метаболический синдром в свете эволюционно-генетических закономерностей // Российский кардиологический журнал. 2002; 1.

12. *Минушкин О.Н., Прописнова Е.П.* Холестероз желчного пузыря (обзор) // Кремлевская медицина. 2000; 1: 55–57.

13. *Новицкий В.А., Гордиенко А.В. и др.* Сравнительная клинико-эхографическая характеристика атеросклероза магистральных сосудов и холе-



Печень и желчь – единая взаимозависимая система

ГЕПАБЕНЕ

Комбинированный гепатопротектор с желчегонным и спазмолитическим действием

- При широком спектре заболеваний гепатобилиарной системы
- Высокая эффективность, доказанная клинически
- Растительные компоненты

ratiopharm

Немецкое качество. Доступная цена.

стероза желчного пузыря // Актуальные проблемы практической медицины. Материалы научно-практической конференции, СПб, 2000; 163–164.

14. *Орлова Ю.Н.* Холестероз желчного пузыря. Клинико-сонографическое исследование. Дисс...канд. мед. наук М.: 2004; 188.

15. *Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г.* Метаболический синдром: патогенетические связи и направления коррекции // Кардиология 2001; 3; 4–9.

16. *Подымова С.Д.* Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение // РМЖ. 2005; 7: 2: 61–65.

17. *Рылло А.Г.* Клинико-морфологические особенности холестероза желчного пузыря, его диагностика и лечение. Дисс...канд. мед. Наук. СПб, 1994; 214.

18. *Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В., Фомин Д.К.* Внепечёночные билиарные дисфункции при липидном дистресс-синдроме: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения. РМЖ. 2002, № 9: 56–62.

19. *Трофимов В.М., Калашников С.А., Рылло А.Г.* Клинико-морфологические особенности холестероза желчного пузыря и возможности его диагностики у больных ЖКБ // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. 1994; 4: 40–47.

20. *Jutras J.A., Longtin J.M., Levesque H.P.* Hiperplastic cholecistoses // Amer. J. Roentgenol. 1960; 83: 795–827.