

Kamica żółciowa



dr n. med. **ŁUKASZ SZCZYGIEŁ**
Oddział Wewnętrzny
I ZOZ w Knurowie

Streszczenie:

Kamica żółciowa dotyka 15 proc. społeczeństwa. Złogi żółciowe zbudowane mogą być z cholesterolu, bilirubinianu wapnia, węglanu wapnia lub ze wszystkich tych substancji. Patogeneza kamieni żółciowych zależy od ich budowy, a w ich powstaniu znaczącą rolę odgrywają pierwiastki śladowe, działanie niepożądane leków i istniejące u pacjenta schorzenia endokrynologiczne.

Słowa kluczowe:

kamica żółciowa, pierwiastki śladowe, jądro krystalizacji

Summary:

Gallstones are observed in 15 percent of society. They consist of cholesterol, calcium bilirubinate or calcium carbonate. Pathogenesis of gallstones depends on their structure. Certain trace elements, drugs and endocrine diseases are related with increased risk of gallstones.

Key words:

gallstones, trace elements, nucleating factor

Kamica żółciowa to najczęściej spotykane schorzenie dróg żółciowych, a zwłaszcza pęcherzyka żółciowego, gdzie złogi osadzają się najczęściej. W dalszej kolejności złogi lokalizują się w drogach żółciowych zewnątrzwątrobowych i – najrzadziej – w drogach wewnątrzwątrobowych. Chirurgiczne leczenie za pomocą cholecystektomii nie likwiduje ryzyka kamicy żółciowej – kamienie żółciowe mogą nadal powstawać w drogach żółciowych.

Rozpoznawalność kamicy żółciowej niepomniernie wzrosła od momentu wprowadzenia ultrasonografii jamy brzusznej, jako elementu rutynowej diagnostyki dolegliwości brzusznych i wynosi w tym badaniu 99 proc.

W większości przypadków kamica żółciowa charakteryzuje się brakiem objawów. Wzrost kamieni żółciowych do momentu wystąpienia objawów jest powolny, rzędu 1-2 mm rocznie, przez okres 5-20 lat.

Epidemiologia

Kamica żółciowa jest szeroko rozpowszechniona. Szacuje się, że dotyka od 15 do 18 proc. osób dorosłych; w Polsce kamica żółciowa jest 2-3 razy częstsza u kobiet. W wieku powyżej 60 lat ponad 30 proc. kobiet posiada złogi w pęcherzyku żółciowym.

Dla szybkiego, mnemotechnicznego zapamiętania obrazu osoby zagrożonej kamicy żółciową wprowadzono proste skróty:

- angielski 4xF – *females, fatty, fertile, forty* – kobiety, otyłe, płodne, po 40 roku życia,
- polski 5xP – *pleć piękna, płodna, pulchna*, po czterdziestce.

Etiologia

Patomechanizm powstawania kamieni żółciowych jest złożony i różni się zasadniczo w zależności od typu złogów. Złogi powstające w drogach żółciowych złożone są głównie z cholesterolu, barwników żółciowych, fosfolipidów, soli kwasów żółciowych i z soli wapnia.

Klasyfikacja morfologiczna kamieni żółciowych opiera się na głównym składniku ich budowy. Złogi dzielimy z grubsza na czyste i mieszane. Przeważająca część przypadków (80 proc.) dotyczy kamieni mieszanych. Występują one w mnogiej liczbie, o średnicy do 2 cm każdy, modelując wzajemnie swój kształt. Barwę nadaje im dominujący składnik: cholesterol – żółta, bilirubinian wapniowy – czarna, węglan wapniowy – biała. Kolejne 10 proc. złogów żółciowych to kamienie warstwowe, gdzie jądro – warstwę czystą – tworzy zwykle kamień cholesterolowy. W przypadku występowania większej liczby kamieni, kamień warstwowy jest zwykle największym z nich.

Kamienie czyste znajdowane są jedynie w 10 proc. przypadków; zbudowane są wyłącznie z jednego z ww. trzech składników, z czego najczęstsze są złogami cholesterolowymi. Zwykle są pojedyncze, kształtu kulistego lub jajowatego, a przekrój ich uwidacznia

promienisty rozkład kryształów cholesterolu.

Kamienie złożone z czystego bilirubinianu wapnia są rzadsze. Występują w liczbie kilku-kilkunastu w pęcherzyku żółciowym, są barwy czarnej i kształtu morwowatego, a wielkością nie przekraczają 1 cm.

Najrzadziej występujące czyste kamienie żółciowe zbudowane są z węglanu wapniowego. Barwa, którą przyjmują, jest szaro-biała.

Złogi cholesterolowe

Podstawowym elementem mechanizmu powstawania złogów cholesterolowych są przemiany cholesterolu, składnika wszystkich kamieni żółciowych. Czynniki sprzyjające jego wytrącaniu z żółci wpływają bezpośrednio na ich powstawanie.

Niemal nierozpuszczalny w wodzie cholesterol zawieszony jest w żółci w micelach o średnicy 3-10 μm, złożonych z kwasów żółciowych i lecytyny. Jego rozpuszczalność w żółci jest prawidłowa, gdy stosunek kwasów żółciowych, lecytyny i cholesterolu wynosi odpowiednio 13:3:1.

Warunkiem koniecznym do rozpoczęcia procesu krystalizacji mikrozłogu żółciowego jest obecność jądra krystalizacji. Do roli tej pretendują glikoproteiny śluzu wydzielanego przez ściany pęcherzyka żółciowego lub atomy pierwiastków ciężkich wydalanych przez wątrobę do żółci. Mikrocząstki łączą się następnie w większe agregaty, które z czasem powiększają swoją objętość.

Pojęcie żółci nadmiernie litogennej dotyczy patologicznie zmniejszonej zawartości w niej kwasów żółciowych lub lecytyny. Zawartość cholesterolu w takiej żółci może być zarówno prawidłowa, jak i zwiększona:

● Niedobór kwasów żółciowych

Zmniejszona zawartość kwasów żółciowych w żółci może być wynikiem upośledzonego ich wchłaniania w jelicie krętym, np. w chorobie Leśniow-

skiego-Crohna jest możliwych kilka mechanizmów – zapalenie błony śluzowej, przetoka międzypęłtowa omijająca ten fragment jelita, czy operacyjne usunięcie części jelita.

Zmniejszona zawartość kwasów żółciowych o wiele częściej bywa wynikiem niezdolności komórek wątrobowych do syntezy dostatecznej ilości kwasów żółciowych, np. wskutek genetycznie uwarunkowanej mniejszej aktywności 7-alfa-hydroksylazy.

● **Nadmiar cholesterolu**

Najprostszą przyczyną nadmiernego obciążenia żółci cholesterolem jest jego zwiększona podaż, np. wskutek przekarmiania lub stosowania diety bogatofłuszczowej.

Zaburzenia homeostazy cholesterolu w żółci wydają się mieć podłoże wielogenowe. Zwiększona zawartość cholesterolu w żółci może zachodzić w wyniku genetycznego defektu metabolicznego polegającego na zwiększeniu aktywności 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMGCoA) warunkującego przemianę cholesterolu i wydalanie go w większej ilości do żółci.

Sytuacja podobna może również zachodzić w wypadku występowania specyficznego genotypu warunkującego powstawanie apolipoproteiny E4, które to białko zwiększa zarówno wchłanianie cholesterolu w jelicie, jak i jego zwiększoną syntezę w komórkach wątrobowych.

Wyróżniono do tej pory sześć ludzkich genów, których polimorfizm odpowiadać może za powstawanie kamicy żółciowej. Białka syntetyzowane przez te geny to apolipoproteiny B i wspomniana wcześniej apolipoproteina E, flippaza fosfolipidowa (ABC4), białko transportujące estry cholesterolu (CETP), 7-alfa-hydroksylaza cholesterolowa (CYP7A1) i krętniczy transporter kwasów żółciowych (SLC10A2).

Stosowanie określonych grup leków wiązać się może z większym ryzykiem powstawania złożeń cholesterolowych. Stosowanie fibratów, leków obniżających poziom cholesterolu całkowitego we krwi, wiąże się ze zwiększonym wydzielaniem cholesterolu do żółci, co zwiększa częstość kamicy żółciowej (jeden z powodów wycofania klofibratu). Ze względu na możliwe nasilenie litogennego działania fibratów nie zaleca się ich łączenia ezetymibem, innym le-

kiem zmniejszającym poziom cholesterolu we krwi.

Żółć przesycona cholesterolem łatwiej formuje kamienie żółciowe, gdy jej odpływ z pęcherzyka jest upośledzony. Ma to miejsce w przypadku zaistnienia przeszkody mechanicznej (obecność pasożytów, np. glisty ludzkiej, występowanie zachyłków pęcherzyka żółciowego). Również czynnościowe zaburzenia pęcherzyka żółciowego, zaburzające jego obkurczanie, powodują zbyt długie zaleganie żółci – podczas głodówki, w czasie ciąży i w fazie progesteronowej cyklu miesięcznego u kobiet, po operacyjnym usunięciu żołądka (zmniejszenie produkcji cholecystokininy) oraz w przypadku przecięcia nerwu błędnego. Również w wypadku zaburzeń ekspresji receptorów cholecystokininy, skutkujących brakiem obkurczania pęcherzyka żółciowego, u obserwowanych myszy częściej spotykano kamice żółciową. Stosowanie w schorzeniach endokrynologicznych okretotydu i lanreotydu – leków o właściwościach podobnych do somatostatyny, ale o dłuższym czasie działania (leczenie objawowe gruczolaków przysadki oraz hormonalnie czynnych nowotworów przewodu pokarmowego, zwłaszcza rakowiaka) powoduje, co prawda, zmniejszenie wytwarzania żółci, lecz równocześnie zahamowanie motoryki pęcherzyka żółciowego nasila jej precipitację.

Złogi barwnikowe

Przyjmuje się, że patogenezą kamicy barwnikowej jest odmienna niż kamicy cholesterolowej. W przypadku złożeń barwnikowych żółć nie jest przesycona cholesterolem, a pula kwasów żółciowych i fosfolipidów jest prawidłowa, natomiast w żółci zwiększa się stężenie bilirubiny nieskoniugowanej.

Przyczyną tego stanu rzeczy może być wzmożona hydroliza bilirubiny koniugowanej pod działaniem beta-glukuronidazy, bądź bakteryjnej – w przypadku zakażenia dróg żółciowych, np. bakteriami *Escherichia coli*, bądź nabłonkowej. Z bakteryjnym tłem występowania kamicy żółciowej związane są schorzenia endokrynologiczne – cukrzyca i niedoczynność tarczycy. Występowanie kamicy żółciowej u osób z cukrzycą jest około 2-3 razy częstsze, niż w pozostałej populacji. Wiązane

jest to ze zmniejszoną odpornością organizmu i częstszym występowaniem przewlekłego zapalenia pęcherzyka żółciowego.

Zwiększony dopływ bilirubiny do dróg żółciowych zachodzi w przypadku przewlekłych anemii hemolitycznych – wskutek rozpadu krwinek czerwonych (np. w anemii sierpowatokrwinkowej, we wrodzonej sferocytocie lub w hipersplenizmie). Przekracza on możliwości metaboliczne wątroby, powodując zwiększone przenikanie bilirubiny nieskoniugowanej do żółci. Podobna sytuacja ma miejsce w przewlekłej niewydolności wątroby na podłożu marskości wątroby – w wyniku uszkodzenia komórki wątrobowe nie są w stanie przekształcić nawet prawidłowej ilości bilirubiny docierającej do nich z prądem krwi.

Inną przyczyną powstawania złożeń bilirubinianu wapnia może być nadmierna ilość glikoprotein, wchodzących w skład śluzu pęcherzykowego, które miejscowo mogą obniżać wartość pH i wiązać bilirubinian wapnia w złogi.

Przyczyny powstawania złożeń żółciowych złożonych z węglanu wapniowego pozostają do dziś nierozpoznane.

Pierwiastki chemiczne w kamieniach żółciowych

Określanie zawartości pierwiastków śladowych w materiale biologicznym pobranym z organizmu ludzkiego – krwi, włosach, zębach, tkankach pozyskanych w czasie sekcji, a także złożeń pęcherzyka żółciowego, jest przedmiotem coraz częstszych badań. Wyływa to z potrzeby zobrazowania roli poszczególnych pierwiastków w fizjologii i patologii tkanek i narządów, jako wyrazu długookresowego narażenia i kumulacji w tych strukturach.

Dla określenia wielu pierwiastków w roztworze zmineralizowanych kamieni żółciowych rekomenduje się technikę emisyjnej spektrometrii z plazmą indukcyjnie wzbudzoną (ICP-AES), jednakże trawienie mikrofalowe jest również skuteczne dla oznaczania pierwiastków w kamieniach żółciowych techniką atomowej spektrometrii absorpcyjnej. Obie powyższe metody badawcze stosowane są w równym stopniu.

W celu zilustrowania zakresu występowania pierwiastków w kamieniach żółciowych w Tab. 1 posłużono się wynikami jednej z prac badawczych.

Tab. 1. Zawartości metali w kamieniach żółciowych mieszanych i i bilirubinianowo-wapniowych [$\mu\text{g/g}$]

Pierwiastek	Kamienie mieszane	Kamienie czyste: bilirubinian wapnia
	$\mu\text{g/g}$	
Pb	26,31 \pm 0,082	9,73 \pm 0,020
Cd	0,0865 \pm 0,00026	0,0157 \pm 0,00005
Cu	191,25 \pm 1,85	1589,77 \pm 15,52
Fe	188,2 \pm 1,60	231,76 \pm 1,28
Ni	7,04 \pm 0,065	1,58 \pm 0,011
Zn	100,01 \pm 0,76	115,7 \pm 0,23
Mg	678,06 \pm 22,35	607,31 \pm 3,56
Mn	4565,35 \pm 72,3	10108 \pm 146,9
Ca	35214,28 \pm 784,1	28913,7 \pm 60,9

Jądro krystalizacji

Dla powstania dogodnych warunków krystalizacji konieczna jest obecność struktury chemicznej inicjującej proces – jądra krystalizacji.

Badacze, wykazując wysoką zawartość magnezu, fosforu, ołowiu, żelaza i manganu w żółci pęcherzykowej oraz obecność niklu tylko w żółci pęcherzykowej, wskazali na możliwość występowania istotnej roli tych pierwiastków w tworzeniu jądra krystalizacji kamieni żółciowych. Jony magnezowe, podwyższając rozpuszczalność związków wapnia, powodowałyby ich reakcję z anionami fosforanowymi, obficie występującymi w żółci pęcherzykowej. Tak powstałe fosforany wapnia wytrącałyby się z mieszaniny tworzonej przez glikoproteiny śluzu pęcherzykowego, stanowiąc jądro krystalizacji kryształów cholesterolowych.

Zawartość większości pierwiastków jest 1,5-2 razy wyższa w żółci pęcherzykowej, niż w żółci wątrobowej. Stosunek ten jest wyższy dla magnezu i fosforu (3-6 razy więcej). Cynku – wyjątkowo – w żółci pęcherzykowej jest 3,5-krotnie mniej niż w żółci wątrobowej. Mała zawartość cynku w żółci pęcherzykowej wiąże się z jego wchłanianiem przez ściany pęcherzyka żółciowego. Ponieważ większe zawartości cynku wykryto w żółci nie-litogenicznej, można przypuszczać, iż stanowi on jeden z czynników chroniących przed powstawaniem złogów żółciowych lub też jest inhibitorem krystalizacji.

U pacjentów ze skrajną otyłością, bez kamicy żółciowej, poddanych operacjom żołądka, w wyniku których obserwowano następną redukcję masy ciała, obserwowano pojawienie się złogów w pęcherzyku żółciowym. Po-

równano zawartości wapnia w żółci pęcherzykowej uzyskanej przy okazji operacji żołądka z żółcią pozyskaną w czasie cholecystektomii. Zawartość wapnia była średnio o 40 proc. wyższa od pierwotnej, a wartości soli kwasów żółciowych i cholesterolu tylko nieco podwyższone.

Inne badania roztworów przesyconych cholesterolem, w których próbowano zainicjować krystalizację, nie dały odpowiedzi co do potencjalnych czynników wywołujących kamice żółciową. Dodanie kryształów soli wapnia, takich, jak znajdujące w kamieniach żółciowych (kalcyt, aragonit, apatyt, bilirubinian), fragmentów kamieni pigmentowych, bakterii *Escherichia coli* czy żółci pacjentów z kamicią żółciową nie wpływało istotnie na promowanie krystalizacji cholesterolu. Dodanie zaś do roztworu żółci otyłych pacjentów bez kamicy żółciowej hamowało precypitację cholesterolu.

W żółci pacjentów z marskością wątroby i kamicią barwnikową pęcherzyka żółciowego obserwowano natomiast znacząco wyższy poziom żelaza i niższe wartości potasu, magnezu, miedzi i cynku.

Nowotwory dróg żółciowych

Jako przyczynek do rozważań nad rolą zagęszczania żółci w pęcherzyku żółciowym i związanym z tym wzmożonym karcynogennym działaniem metali ciężkich, przytoczyć można pracę porównującą skład pierwiastkowy żółci pacjentów z kamicią pęcherzyka żółciowego oraz pacjentów z rakiem pęcherzyka żółciowego, u których uprzednio w większości występowała kamica. Wyniki obrazują, iż stężenie kadmu, ołowiu i chromu było wyższe w żółci pacjentów obciążonych nowotworem, co ujęto w Tab. 2.

Tab. 2. Zawartość metali w żółci pęcherzykowej pacjentów z kamicią i z rakiem pęcherzyka żółciowego [mg/dm^3]

Pierwiastek	Rak pęcherzyka żółciowego	Kamica pęcherzyka żółciowego
	mg/dm^3	
Kadm	0,19 \pm 0,07	0,09 \pm 0,04
Ołów	58,38 \pm 1,76	3,99 \pm 0,43
Chrom	1,26 \pm 0,06	0,55 \pm 0,03

dr n. med. ŁUKASZ SZCZYGIEL

Oddział Wewnętrzny I ZOZ w Knurowie
Ordynator: dr n. med. Tomasz Reginek

Piśmiennictwo:

- Bakhomah M.A.: The concentration of trace elements in human lithogenic bile. *HPB Surgery*, 1996, 9, 161-164.
- Baudet S., Medina C., Vilaseca J., Guarner L., Sureda D., Andreu J., Malagelada J.R.: Effect of short-term octreotide therapy and total parenteral nutrition on the development of biliary sludge and lithiasis. *Hepatogastroenterology*, 2002, 49, 609-612.
- Burnstein M.J., Ilson R.G., Petrunka C.N., Taylor R.D., Strasberg S.M.: Evidence for a potent nucleating factor in the gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones. *Gastroenterology*, 1983, 85, 801-807.
- Cirillo D.J., Wallace R.B., Rodabough R.J., Greenland P., LaCroix A.Z., Limacher M.C., Larson J.C.: Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA*, 2005, 293, 330-339.
- Harvey R.C., Taylor D., Petrunka C.N., Murray A.D., Strasberg S.M.: Quantitative analysis of major, minor and trace elements in gallbladder bile of patients with and without gallstones. *Hepatology*, 1985, 5, 129-132.
- Ishihara N., Matsushiro T.: Metal concentrations in human gallstones. *Trace Elem. Med.*, 1988, 5, 181-184.
- Johnston D.E., Kaplan M.M.: Pathogenesis and treatment of gallstones. *N.Engl. J. Med.*, 1993, 328, 412-421.
- Palmer R.H.: Effects of fibric acid derivatives on biliary lipid composition. *Am. J. Med.*, 1987, 83, 37-43.
- Yamamoto I., Itoh M., Narimatsu S., Suzuki N., Demura R., Kotani N., Tsukada S.: Determination of metal content in three types of human gallstones. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1989, 42, 1-8.

Pytania testowe

(zaznacz prawidłową odpowiedź)

- Kamienie żółciowe:**
 - występują u 30 proc. kobiet po 60 roku życia
 - są trudne do oceny w ultrasonografii
 - szybko dają powikłania wymagające zabiegu chirurgicznego
 - są częstsze u wieloródek
- Stosowanie którego leku wiąże się z większym ryzykiem kamicy żółciowej:**
 - fenofibrat,
 - lowastatyna,
 - luteina,
 - calcium carbonicum.
- Kamica żółciowa częściej dotyczy osób z:**
 - zespołem jelita drażliwego, marskością wątroby, rakiem pęcherzyka żółciowego
 - cukrzycą, otyłością, niedoczynnością tarczycy
 - anemią hemolityczną, chorobą wrzodową, nadczynnością przytarczyc
 - anoreksją, nadczynnością tarczycy, chorobą Leśniowskiego-Crohna
- Czynnikiem sprzyjającym krystalizacji kamieni żółciowych może być wysoki poziom w żółci pęcherzykowej:**
 - fosforu i magnezu
 - magnezu i wapnia
 - wapnia i cynku
 - cynku i ołowiu

(Rozwiązania szukaj w numerze)