

УДК: 616.366-003.7

# Желчнокаменная болезнь: современные аспекты диагностики и консервативной терапии

И.Л. Кляритская, И.А. Вильцанюк

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского,  
Симферополь*

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, диагностика, лечение

**Ж**елчнокаменная болезнь (ЖКБ) занимает третье место по распространенности в мире, уступая только сердечно-сосудистой патологии и сахарному диабету [1, 4, 7]. В популяции бессимптомный холелитиаз встречается значительно чаще, чем больные активными формами ЖКБ [2]. По данным литературы, удельный вес пациентов гастроэнтерологических стационаров с различной патологией желчного пузыря и желчевыводящих путей в среднем составляют около 30%, среди них от 60 до 70% составляют больные с калькулёзным холециститом, его осложнениями и последствиями (билиарный панкреатит, постхолецистэктомический синдром) [3]. В США ежегодно регистрируется 10 000 летальных исходов от холелитиаза, а ежегодные затраты на медицинскую помощь при

этой патологии составляет более 5 млрд. долларов [6]. Летальность в России и на Украине от ЖКБ в 1998г. составила 1,1 и 1,7 на 10 000 населения соответственно [1].

К факторам риска развития ЖКБ относят: пожилой и старческий возраст, женский пол, этническую принадлежность (индейцы, жители скандинавских государств), отягощенную наследственность по материнской линии, состояние питания (ожирение, быстрое и значительное похудение, парентеральное питание, голодание), приём лекарственных средств (октреотид, цефтриаксон, производные фибратов, контрацептивы, период менопаузы, эстрогены и т.д.), заболевания и состояния (хронический гемолиз, циррозы печени, множественная беременность, хронические инфекционно-воспалительные про-

цессы гепатобилиарной системы, стволовая ваготомия, резекция желудка и др.) [5]. Кроме того, в последнее десятилетие отмечают рост заболеваемости ЖКБ среди мужчин, в том числе и молодого возраста и молодых женщин с нормальной массой тела [7].

Желчные камни можно классифицировать по химическому составу: холестериновые, пигментные (черные и коричневые) и смешанные [5]. При содержании холестерина в конкременте 50% от его масс и больше, такой конкремент относят к холестериновым, от 20 до 50% - к смешанным и менее 20% - к пигментным. В Европейской популяции и в США преобладают холестериновые камни: до 90% всех пациентов с холелитиазом [5, 6]. Выявление конкрементов желчного пузыря полностью зависит от инструментальных методов исследования,

так как бессимптомные формы холелитиаза достаточно широко распространены. «Золотым стандартом» в диагностике ЖКБ считается ультразвуковое исследование [2, 5]. Чувствительность этого метода в обнаружении желчных камней любого вида составляет 85-90%, а специфичность достигает 95%. Рентгенологические методы, на современном этапе, значительно уступают ультразвуковому исследованию. Однако, при обзорной рентгенографии брюшной полости часто обнаруживаются кальцифицированные камни желчного пузыря. Остаётся также в арсенале диагностических методов и пероральная холецистография, которая позволяет в динамике наблюдать за процессом растворения желчных камней и даёт возможность точно оценить размеры желчного пузыря и находящиеся в нем конкременты.

Состояние желчных протоков оценивается при помощи холангиографии, которая является наиболее оптимальным методом диагностики холедохолитиаза [2, 6]. С этой целью используют эндоскопическую ретроградную холангиографию, а иногда и чрескожную, которая менее распространена и не имеет диагностических преимуществ. Отдельное место среди методов неинвазивной диагностики конкрементов желчного пузыря и желчевыводящих путей занимает ядерный магнитный резонанс (ЯМР), который позволяет прежде всего получить наиболее точную визуализацию желчных протоков, а также качественное изображение паренхимы печени, её сосудистой сети и внутренних органов. Специфичность и чувствительность этого метода наиболее высокая и достигает 99%.

Для диагностики камней в желчном пузыре и общем желчном протоке

также используют эндоскопическую ультрасонографию, которая относится к менее распространенным, но также достаточно информативным методам. Для

подтверждения развившегося острого холецистита рекомендуется проводить холецинтиграфию с производными имидодиацетатов, меченных  $^{99m}\text{Tc}$ . **Чувствительность этого метода высокая и составляет 90%, а специфичность значительно ниже, что делает этот метод менее распространенным, чем выше перечисленные [2, 5].**

Тактика лечебных мероприятий зависит от того, какое течение имеет желчнокаменная болезнь, а также от химического состава, физической структуры, формы, количества и размеров самих конкрементов [3, 4]. «Золотым стандартом» в лечении ЖКБ является хирургический метод, в частности – эндоскопическая холецистэктомия (около 90% всех холецистэктомий), которая считается высокоэффективным и достаточно безопасным методом при неосложненных формах [5]. При бессимптомных формах наиболее целесообразным считается тактика наблюдения и ожидания [6]. На этом этапе необходимо исключить факторы, которые будут провоцировать развитие осложнений, а также определить группу риска при которой показано хирургическое лечение даже на фоне бессимптомного течения. Кроме хирургического лечения также используют пероральную литолитическую терапию препаратами хенодезоксихолевой и\или урсодезоксихолевой кислот, экстракорпоральную ударно-волновую литотрипсию, комбинацию литолитической терапии и экстракорпоральной литотрипсии, а также контактное растворение желчных камней.

Консервативную терапию проводят чаще всего при ЖКБ с клиническими симптомами. Однако, рациональным также является применение медикаментозного лечения на этапе бессимптомного неосложненного течения. Пероральная литолитическая терапия проводится длительно с использованием препаратов урсодезокси-

холевой (УДХК) и\или хенодезоксихолевой (ХДХК) кислот у пациентов с чистыми холестериновыми конкрементами [4, 6]. Важными свойствам лечебных средств на основе желчных кислот являются следующие моменты: образование мицелл с холестерином, содержащимся в конкрементах, с замедлением его осаждения, возмещение дефицита желчных кислот в составе желчи, подавление синтеза холестерина в печени и уменьшение его всасывания в печени. Для проведения пероральной литолитической терапии доза препарата УДХК – Урсосана составляет 10-15 мг/кг массы тела на протяжении 12-24 мес. суточную дозу препарата принимают однократно вечером или непосредственно перед сном, в период максимального функционального покоя желчного пузыря [4]. Эффективность лечения при правильном подборе пациентов составляет от 80 до 100% и зависит от количества и размеров конкрементов. Контроль результатов литолитической терапии проводят каждые 3-6 мес. при отсутствии положительной динамики на протяжении 12 месяцев является основанием для решения вопроса по поводу оперативного лечения [5].

Спектр лечебных воздействий препарата Урсосан включает антихолестатический эффект (разрешение холестаза), литолитический эффект (растворение холестериновых желчных камней), гипохолестеринемический эффект, гепатопротективный эффект, иммуномодулирующий эффект, антифибротический эффект, цитопротективный эффект и антиапоптотический эффект (уменьшение избыточного апоптоза) [3, 4]. В основе антихолестатического действия лежат патогенетические механизмы, включающие уменьшение концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот, в результате активации Са-зависимой альфа-протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах [4, 5]. Кроме того, Урсо-

сан индуцирует холерез, богатый бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и выведению токсичных желчных кислот через кишечник [3]. Растворение холестериновых желчных камней происходит в результате снижения секреции холестерина, повышения холато-холестеринового индекса и образования жидких кристаллов с молекулами холестерина. Гипохолестеринемический эффект обусловлен снижением синтеза холестерина в печени и уменьшением его всасывания в кишечнике. Урсосан оказывает цитопротективное действие на клетки желчных протоков холангиоцитов и эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и кишечника за счет встраивания в клеточные мембраны, а также образования смешанных мицелл с токсичными желчными кислотами и предупреждения их повреждающего действия на клетки. Подавление активности звездчатых клеток и перисинусоидального коллагенообразования, снижение освобождения цитохрома С, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы, при применении УДХК, приводит к уменьшению фиброза. Иммуномодулирующее действие обусловлено уменьшением экспрессии антигенов гистосовместимости HLA I на гепатоцитах и HLA 2 на холангиоцитах, уменьшением образования сенсibilизированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов, снижение «атаки» иммунокомпетентными Ig (в первую очередь Ig M) клеток печени, а также уменьшением продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН- $\gamma$ ). Снижение концентрации ионизированного кальция в клетках ведет к предотвращению выхода цитохрома С из митохондрий, что, в свою очередь, блокирует активацию каспаз и апоптоза. Уменьшение экспрессии молекул HLA на холангиоцитах и снижение продукции ИФН – подавляет иммуноопосредованный апоптоз-g. В основе гепатопротек-

тивного действия Урсосана лежит встраивание УДХК в фосфолипидный бислой мембраны гепатоцита с последующей стабилизацией мембраны, а также защита от повреждающего действия гепатотоксичных факторов (вирусы, лекарственные препараты, алкоголь и др. токсические вещества).

Несмотря на широкий спектр заболеваний, которые являются показанием к назначению препаратов УДХК, и в частности Урсосана, всех их можно разделить на две группы - это заболевания гепатобилиарной системы протекающие с холестазом (первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, хронические и острые гепатиты различного генеза, в т.ч. и вирусные, муковисцидоз, гепатопатия беременных, хронический описторхоз, хронический аутоиммунный гепатит (атипичные формы), токсические (лекарственные и алкогольные) поражения печени, неонатальные холестазы, а также холестаз при парентеральном питании, после трансплантации печени или других органов) и без него (неалкогольные стеатогепатиты, хронические гепатиты, в т.ч. вирусные и алкогольные, желчекаменная болезнь и дискинезии желчевыводящих путей) [5]. Отдельного внимания заслуживает показание к применению Урсосана при гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни, что приводит к уменьшению воспалительной инфильтрации слизистой пищевода при рефлюкс-эзофагитах, слизистой желудка при рефлюкс-гастритах [3]. Кроме того, существуют данные об эффективности этого препарата для профилактики билиарного панкреатита.

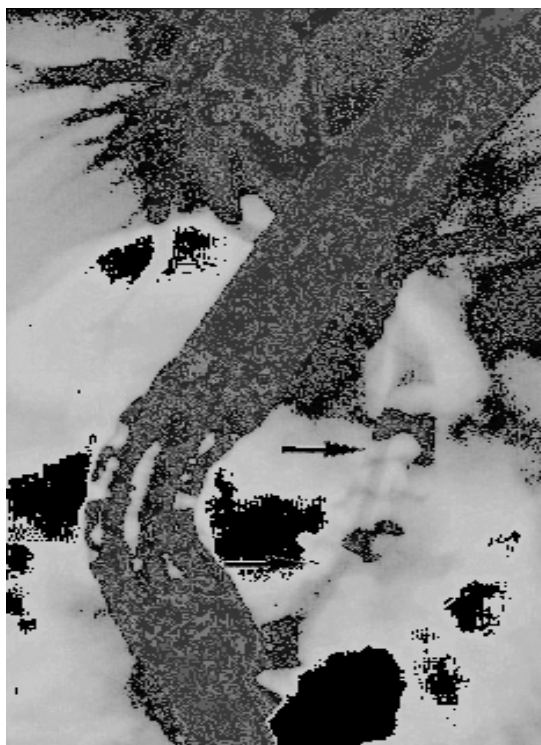
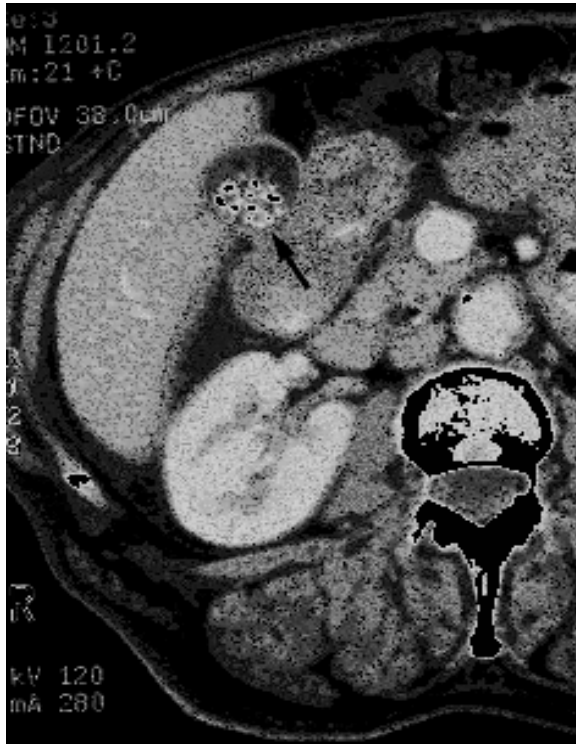
Наиболее глубоко изучена эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты, в частности Урсосана, при желчекаменной болезни [5, 6]. Механизм литолитического действия связан с угнетением синтеза холестерина в печени, уменьшением секреции холестерина в желчь, всасывани-

ем его в кишечнике в результате чего снижается литогенность желчи. Урсосан применяется только при холестериновых камнях. Главным диагностическим методом, позволяющим правильно выбрать пациентов, которым показана консервативная литолитическая терапия, считается ультразвуковое исследование. Литолитическая терапия назначается при следующих результатах ультразвукового исследования: гомогенная, низкоэхогенная структура конкремента, округлая или овальная форма конкремента, поверхность близкая к ровной, или в виде «тутовой ягоды», неинтенсивная, плохо заметная акустическая тень позади конкремента, медленное падение конкремента после изменения положения больного, размеры конкремента не более 10 мм, объем конкрементов не более 25% объема желчного пузыря натощак. Кроме того, важным условием является проходимость желчных протоков и сохраненная сократительная функция желчного пузыря, неосложненное течение и отсутствие кальцификации камней.

Литолитическая терапия по ультразвуковым данным противопоказана больным с акустической тенью от передней поверхности или выше середины, а также с пирамидальной или плоской формой конкрементов. Кроме того, медикаментозное растворение конкрементов желчного пузыря не проводится пациентам с пигментными и кальцифицированными камнями, если диаметр конкремента более 10 мм, при заполнении более 5 объема желчного пузыря, при осложненном течении ЖКБ и снижении сократительной функции желчного пузыря (фракция выброса по данным УЗИ менее 30%) [2, 5].

В 2-5% случаев могут развиваться побочные эффекты литолитической терапии, которые проявляются повышением уровня аминотрансфераз и диареей. В таких случаях рекомендуется либо

Методы диагностики желчекаменной болезни (ЭРХПГ, КТ и рентгеновский)



отменить, либо снизить дозу препарата с последующем её повышением до терапевтической, а уровень аминотрансфераз рекомендуется контролировать каждые 3 мес.

Для предупреждения рецидивов медикаментозную литолитическую терапию проводят ещё на протяжении 3 месяцев после растворения конкремента по данным УЗИ, с последующим УЗИ-контролем каждые 6 месяцев.

Кроме медикаментозного лечения также существует ряд неинвазивных методов лечения ЖКБ — это экстракорпоральная литотрипсия и контактное растворение желчных камней [5, 6]. Экстракорпоральная литотрипсия может основываться на электрогидравлическом, пьезоэлектрическом, электромагнитном и светогидравлическом (лазерном) эффектах. Этот метод в настоящее время используется как подготовительный этап к последующей пероральной литолитической терапии. В результате дробления конкрементов увеличивается их суммарная поверхность, что повышает эффективность и сокращает курс медикаментозной литолитической терапии. Показаниями к этому методу лечения являются одиночные холестериновые камни диаметром не более 2 см и множественные камни (не более 3) с диаметром 1-1,5 см, кроме того, важным условием является нормальная функция желчного пузыря и полная проходимость желчных путей. При приёме антикоагулянтов, а также наличия коагулопатий и полостных образований по ходу ударной волны экстракорпоральная литотрипсия категорически противопоказана. Правильный отбор больных на литотрипсию позволяет достичь фрагментации конкрементов в 90-95% случаев. Эффективность этого метода лечения составляет от 70% до 90%, а летальность — 0,1%. Литотрипсия считается успешной, если диаметр полученных конкрементов составляет менее 5 мм. После эк-

стракорпоральной литотрипсии назначают препараты желчных кислот в тех же дозах, что и при пероральной литолитической терапии: Урсосан 10-15 мг\кг однократно на ночь до полного растворения камней с последующим приёмом на протяжении 3 мес. для предупреждения рецидивов [4].

Применение контактного литолиза имеет эффективность от 50 до 90%, причем растворению подвергаются только холестериновые камни количество и размер которых не имеют принципиального значения [5]. Методика основана на введении растворяющего вещества (метил-терцбутил эфир или пропионат эфир) в желчный пузырь или желчные протоки под рентгенологическим или ультразвуковым контролем. Контактный литолиз показан пациентам с высоким операционным риском и успешно применяется для растворения фрагментов, оставшихся после экстракорпоральной литотрипсии.

Несмотря на то, что в лечении ЖКБ хирургические методы являются доминирующими, не менее важными остаётся и медикаментозная литолитическая терапия как самостоятельный метод, так и в комбинации с экстракорпоральной литотрипсией. Использование существующих критериев в подборе пациентов для литолитической терапии позволяет достичь успеха в 80-100% случаев лечения больных ЖКБ при применении препаратов на основе УДХК, в частности Урсосана.

## Литература

1. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. — 2000. — №2. — с. 53-55.
2. Грищенко І.І., Косинська С.В., Залевський В.І. Хронічні хвороби жовчовивідної системи — проблеми діагностики // Сучасна гастроентерологія. — 2001. — №3. — с. 37-42.

3. Ильченко А.А., Богатырёва О.Е., Шибалева Л.О., Власенк Е.Д. Урсодезоксихолевая кислота. Морфологическое исследование при желчнокаменной болезни, сочетающейся с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны. Урсосан — новые возможности в лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей. Москва, 2002. — с. 95-102.
4. Логинов А.С., Ильченко А.А., Шибалева Л.О. Современный подход к проблеме терапии желчнокаменной болезни. Урсосан — новые возможности в лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей. Москва, 2002. — с. 89-94.
5. Мараховский Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // Росс. журн. гастроэнт., гепатол., колопроктол. — 2003. — №1. — с. 81-92.
6. Guidelines from the American Academy of family physicians / Ahmed A., Cheung R.C., Keefe E.B. Management of gallstones and their complications // Amer. Fam. Physician. — 2000. — Vol. 61. — P. 1673-1688.
7. Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss // Europ. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 12. — P. 1347-1352.

***Жовчокам'яна хвороба: сучасні аспекти  
діагностики і консервативної терапії***

**І.Л. Кляритська, І.О. Вільцанюк**

В статті розглядаються практичні аспекти діагностики і ведення пацієнтів з жовчокам'яною хворобою на основі аналізу даних літератури, сучасних рекомендацій і результатів клінічних досліджень. Викладено сучасні концепції лікування жовчокам'яної хвороби препаратами урсодезоксіхолової кислоти.

***Cholelithiasis: modern aspects of the diagnostics and  
conservative treatment***

**I.L. Klyaritskaya, I.A. Viltanyuk**

In article are considered practical aspects of the diagnostics and management patient with cholelithiasis on the basis of literature data analysis, modern recommendation and result of the clinical studies. Modern concepts of the cholelithiasis treatment with ursodesoxycholic acid are presented.