

УДК616.366-003.7-084/.085.762.2

С. А. Алексеев, Л. А. Наумова, Е. А. Агеева,
Т. М. Шацкова

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ КЛИТОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ЖЕЛЧНО- КАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Дальневосточный государственный медицинский университет (г. Хабаровск),
НИИ охраны материнства и детства (г. Хабаровск),
Поликлиника № 3 (г. Хабаровск),
Приморская краевая клиническая больница № 1
(г. Владивосток)

*Ключевые слова: желчно-каменная болезнь,
литолитическая терапия, профилактика.*

Желчно-каменная болезнь (ЖКБ) является одним из наиболее распространенных и дорогостоящих в лечении гастроэнтерологических заболеваний [11]. Около 15% населения большинства западных стран страдают ЖКБ. Со времени введения холецистэктомии Langenbuch 120 лет назад хирургическое вмешательство стало основным видом лечения ЖКБ. Однако стоимость холецистэктомии и риск, связанный с хирургическим вмешательством, стимулировали поиск нехирургических методов терапии ЖКБ. Первые сообщения о проведении лекарственной литолитической терапии появились около века назад. Широкое признание медицинской общественности этот вид лечения получил только в 70-х годах XX века. Первый препарат — хенодезоксихолевую кислоту — в 80-х годах заменила более эффективная урсodeзоксихолевая кислота. Ударно-волновая литотрипсия, введенная в середине 80-х годов XX века, увеличила количество больных, получавших лечение ЖКБ нехирургическим путем, и стала столь же популярной, как и литолитическая терапия, особенно в Европе. Внедрение лапароскопической холецистэктомии около 15 лет назад быстро уменьшило количество пациентов, леченных нехирургическими методами, в большинстве стран. В настоящее время значительный рост числа холецистэктомий при недостаточной популярности пероральной литолитической терапии способствует тому, что врачи даже не предлагают медикаментозное лечение своим пациентам с ЖКБ.

Короткие сроки госпитализации, быстрая реконвалесценция и практическое отсутствие косметических дефектов привели к увеличению числа пациентов, готовых к проведению данной операции. Во многих медицинских центрах количество выполненных холецистэктомий значительно увеличилось, в целом в популяции возросли расходы на выполнение данных вмешательств. Так, суммарные ежегодные расходы на лечение ЖКБ в США составляют

более 6 млрд долларов, помещая эту нозологию по рейтингу затрат на второе место среди гастроэнтерологических заболеваний (после гастроэзофагеальной рефлюксной болезни) [19]. Груз расходов падает в основном на хирургические методы лечения. Лапароскопическая холецистэктомия в 1,6—12% случаев сопровождается осложнениями. Серьезные осложнения наблюдаются у 2% больных [6]. Наиболее проблемным здесь является повреждение билиарного тракта, которое может наблюдаться даже у опытного хирурга в 0,1-0,5% случаев [7]. Как все инвазивные вмешательства, лапароскопическая холецистэктомия характеризуется хотя и не столь высоким, но тем не менее значимым показателем смертности (0,1%) [23]. Обращает на себя внимание повышение риска развития колоректального рака у больных с удаленным желчным пузырем [21]. ЖКБ является причиной выполнения холецистэктомии практически в 100% случаев, но у 20% больных и после операции сохраняется болевой синдром, который служил основным показанием к вмешательству [1, 26]. Консервативная тактика ведения пациентов с ЖКБ сопровождается меньшим числом осложнений, чем холецистэктомия. Таким образом, наблюдение и выжидательная позиция по отношению к таким больным более безопасны и предпочтительны даже в отношении клинически проявляющейся неосложненной ЖКБ [25, 27]. Несмотря на то что лапароскопическая холецистэктомия считается малоинвазивным и безопасным хирургическим вмешательством, литолитическая терапия не требует оперативного пособия вовсе. Таким образом, медикаментозная литолитическая терапия является методом выбора в лечении ЖКБ и должна быть предложена всем подходящим для нее пациентам.

Знание основ патофизиологических механизмов формирования желчных камней необходимо для успешной медикаментозной терапии. Более 85% желчных камней в европейской популяции являются холестериновыми. Холестериновые камни состоят из кристаллов моногидрата холестерина (от 70 до 100% веса), соединенных на гликопротеиновой матрице [4]. Эти камни формируются путем преципитации и агрегации кристаллов моногидрата холестерина внутри желчного пузыря [5]. В норме холестерин в желчи находится в растворенном состоянии. В секрете же, перенасыщенном холестерином, утрачивается возможность поддержания его в растворенном состоянии, создаются условия для нуклеации и кристаллизации [10].

Формирование желчных камней происходит в три этапа: 1) перенасыщение желчи холестерином, 2) нуклеация холестериновых кристаллов, 3) образование конкрементов. Вмешательство на любом из этих этапов может предотвратить камнеобразование. Соли желчных кислот являются основным растворителем холестериновых кристаллов [22]. Известно, что больные ЖКБ имеют пониженную

концентрацию желчных кислот в желчи. В связи с этим первыми препаратами для проведения литолитической терапии стали соли желчных кислот. Путем их назначения добивались увеличения содержания фракции желчных кислот в желчи и, соответственно, снижения ее насыщенности холестерином и растворения камней. Урсодезоксихолевая кислота повышает синтез желчных кислот в печени, при этом не затрагивает активность печеночной гидрокси-метилглутарил-КоА-редуктазы, уменьшает абсорбцию холестерина в кишечнике [17].

Впервые успешное растворение желчных камней путем перорального приема смеси желчных кислот было проведено 70 лет назад [14]. Вначале использовалась хенодесоксихолевая кислота, эффективность которой была низка при высокой частоте побочных действий [22]. Только у 40,8% пациентов, принимающих высокие дозы хенодесоксихолевой кислоты (750 мг в день), наблюдалось полное растворение желчных камней в течение 2 лет. Литолитический эффект проявлялся медленно. Значительной части пациентов требовалось более 9 месяцев для полного растворения камней в желчном пузыре. Поэтому появление урсодезоксихолевой кислоты с более безопасным профилем применения и большей эффективностью позволило с успехом использовать ее в литолитической терапии при практическом отсутствии побочных эффектов [8].

Урсодезоксихолевая кислота обычно назначается в дозе от 10 до 15 мг на килограмм массы тела в день. Прием на ночь предпочтительнее, что связано с ночным синтезом желчных кислот и повышением эффективности литолиза. Процесс растворения желчных камней контролируется ультразвукографически каждые 6 месяцев. Скорость растворения обычно составляет 1 мм диаметра желчного камня за месяц терапии. Прием урсодезоксихолевой кислоты продолжают в течение 3 месяцев после полного растворения камней [15].

Пероральная литолитическая терапия показана не всем пациентам с ЖКБ. Критерии отбора базируются на трех основных аспектах: 1) характеристика пациента, 2) состояние желчного пузыря, 3) особенности желчных камней. Пациентам с осложненной ЖКБ или частыми и серьезными атаками билиарной колики пероральная литолитическая терапия противопоказана. Пациенты с умеренными симптомами ЖКБ — наиболее подходящие кандидаты для ее назначения. Больным с повышенным риском проведения хирургического вмешательства либо не решающимся на него также должна быть рекомендована медикаментозная литолитическая терапия. Для ее успешного проведения необходимы функционирующий желчный пузырь и проходимые желчные пути. Полностью желчными кислотами могут растворяться только холестериновые камни. Камни со значительной кальцификацией практически нерастворимы.

Функционирование желчного пузыря, так же как и холестериновый характер камней, могут быть оценены с помощью пероральной холецистографии и ультразвукографии. Степень кальцификации камней и показания к литолитической терапии могут быть установлены методом компьютерной томографии. Комбинация определения состава камней методом компьютерной томографии и оценки функционирования желчного пузыря методом ультразвукового исследования позволяет более точно выполнять отбор больных для литолитической терапии [18].

Успехом проведения пероральной литолитической терапии считается достижение полного растворения желчных камней, документированное ультразвукографическим методом. Эффективность применения урсодезоксихолевой кислоты достигает 80%. Успех литолиза связан с различными подходами к отбору больных, продолжительностью лечения, дозой и способами регистрации исчезновения камней. Отбор больных по установленным критериям заметно повышает эффективность литолитической терапии. У пациентов с малыми (менее 0,5 см) рентгеннегативными камнями (приблизительно 3% от всех пациентов с ЖКБ, имеющих клинические симптомы) полное растворение камней достигается в 90% наблюдений в течение 6 месяцев. В группе больных с рентгеннегативными камнями размером от 0,5 до 1 см (приблизительно 12% лиц с ЖКБ) у 50% наблюдается успешный литолиз в течение 9 месяцев [12].

Исходно экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия была внедрена в практику как дополнительный метод к пероральной литолитической терапии [20]. Предполагались фрагментация крупных камней и увеличение площади растворяемых поверхностей и, соответственно, укорочение сроков литолитической терапии и расширение показаний к ее проведению. Со временем стало ясно, что ударно-волновая литотрипсия может с успехом применяться и как самостоятельный метод лечения.

Значительным недостатком литолитической терапии является возможность рецидива камнеобразования. Камни могут образовываться вследствие сохраняющегося резервуара (желчного пузыря) и причин, которые не были откорректированы. Частота рецидивов составляет около 10% ежегодно в течение 5 лет [13]. Большинство камней появляются бессимптомно и могут быть повторно растворены желчными кислотами. Поддерживающая терапия малыми дозами урсодезоксихолевой кислоты может снизить частоту рецидивов холелитиаза.

Классической группой пациентов для назначения литолитической терапии считают больных ЖКБ (с умеренно выраженным болевым синдромом и небольшими по размеру рентгеннегативными камнями), которые не хотят либо не могут подвергнуться хирургическому лечению. Растворение мелких камней и микрокристаллов позволяет уменьшать симптоматику и частоту осложнений ЖКБ. Длительная

терапия урсодезоксихолевой кислотой (более 18 месяцев) снижает частоту билиарных болей и уменьшает риск развития острого холецистита, билиарного панкреатита [19].

Существует несколько потенциальных стратегий по повышению эффективности литолитической терапии. Изучение молекулярных механизмов, определяющих метаболизм и секрецию желчных кислот, позволяет разрабатывать новые варианты медикаментозных вмешательств в этот процесс. Секреция желчных кислот может изменяться вследствие дисрегуляции транспортных и ключевых ферментов метаболизма (CYP7A1) или воздействия нуклеарных регуляторов (LXR, FXR). Недавно выявленная генетическая мутация CYP7A1 приводит к раннему развитию ЖКБ [17]. Данные пациенты являются идеальными кандидатами для превентивной терапии. Воздействовать на секрецию холестерина в желчь возможно на стадиях синтеза, транспорта или нуклеарной регуляции. Хотя ингибирование гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы оказалось не столь клинически значимым, как ожидалось, считается, что большая часть открытых переносчиков холестерина, а также нуклеарных регуляторов может стать перспективными кандидатами в препараты для медикаментозной терапии. Недавно был синтезирован новый класс молекул, представляющих собой конъюгированные жирные и желчные кислоты. Эти конъюгаты являются растворителями холестерина и предотвращают его кристаллизацию как *in vitro*, так и *in vivo*. В экспериментальных условиях при пероральном назначении конъюгатов мышам с холестериновыми камнями происходил литолиз без каких-либо побочных эффектов [9]. Это открытие позволяет надеяться на появление в ближайшем будущем еще одного альтернативного препарата для медикаментозного лечения ЖКБ.

Наличие билиарного сладжа (микролитиаза) является оптимальным показанием к назначению литолитической терапии. Нами проводилось исследование по изучению эффективности урсодезоксихолевой кислоты (препарат «Урсосан») у взрослых больных с ранней стадией ЖКБ в виде билиарного сладжа, выявленного методом ультразвукового исследования [2]. Осадок в желчном пузыре составлял 1/3–1/2 его объема. 70% пациентов предъявляли жалобы на горечь во рту, тяжесть и боли различного характера в правом подреберье. Урсосан назначался по 2 капсулы (500 мг) на ночь. Сонографический контроль через 2 месяца лечения выявил положительную динамику в 100% случаев, клинически отмечалось значительное улучшение самочувствия больных. Длительное наблюдение в течение 4 месяцев после лечения по данным ультразвукового исследования показало отсутствие признаков камнеобразования, не наблюдалось и клинических проявлений дискинезии желчевыводящих путей. Как было продемонстрировано в других исследованиях,

у пациентов с билиарным сладжем и ассоциированным панкреатитом терапия урсодезоксихолевой кислотой также была успешна [25].

Пациенты с сочетанной природой камнеобразования, а также с ожирением, гипокинезией желчного пузыря, повышенной концентрацией дезоксихолевой кислоты и обладающие апоЕ4-генотипом, имеют повышенный риск формирования желчных камней [16]. Беременность, ожирение, быстрая потеря веса, период реконвалесценции после абдоминального хирургического вмешательства считаются транзиторными факторами риска камнеобразования [14]. Пероральный профилактический прием урсодезоксихолевой кислоты эффективен в предупреждении камнеобразования у данных групп больных в течение всего периода гипокалорийной диеты или после хирургической коррекции массы тела [24]. Оптимальной дозой урсодезоксихолевой кислоты в данной ситуации считается 600 мг (4 капсулы) в день.

В настоящее время большое внимание уделяется совершенствованию методов профилактики как приоритетного направления здравоохранения, обеспечивающего предупреждение развития заболевания и возникновения его осложнений. Выделение среди факторов риска камнеобразования управляемых (пол, возраст, наследственность, анатомические особенности желчевыводящих путей и др.) и управляемых (гиподинамия, ожирение, нерациональное питание и др.) имеет основное значение как для первичной, так и для вторичной профилактики. С целью выявления предрасполагающих факторов камнеобразования, начиная с детского возраста, нами проанализированы результаты ультразвукового исследования желчевыводящих путей 2500 детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет. Аномалии развития желчного пузыря (перегибы, перегородки дна и тела и др.) наблюдались в 10% случаев. Наряду с предрасполагающими к литогенезу факторами органического характера выявлялись также функциональные изменения в виде нарушения тонуса желчного пузыря. Гипотоничный желчный пузырь регистрировался у 35% обследованных детей. Наличие билиарного сладжа диагностировано в 30% наблюдений. Желчные конкременты определялись у 0,5% детей (как правило, в размере от 0,4 до 0,6 см).

Впервые в регионе Дальнего Востока нами была внедрена новая организационно-методическая форма профилактической работы с пациентами, страдающими ЖКБ — «Школа больного холелитиазом» [3]. Целью работы явилась помощь в организации здорового образа жизни, лечении, профилактике прогрессирования и возникновения осложнений заболевания. На групповые занятия к гастроэнтерологу были приглашены пациенты, находящиеся на диспансерном наблюдении по поводу различных форм холелитиаза, а также больные с постхолецистэктомическим синдромом. В ходе занятия прочитывалась

лекция, включающая объяснение основных причин заболевания и факторов, влияющих на его течение. Были подготовлены печатные пособия, включающие рекомендации по образу жизни, рациональному питанию и т.д. Особый интерес представляла работа по выявлению холелитиаза на ранних стадиях и по его профилактике у ближайших родственников больных (в частности, их детей). В связи с этим дети больных холелитиазом были приглашены на скрининговое обследование для выявления управляемых факторов риска развития и наличия холелитиаза. При выявлении факторов риска или холелитиаза дети направлялись к детскому гастроэнтерологу для дальнейшего наблюдения и лечения. Детским гастроэнтерологом были проведены обучающие занятия для родителей, страдающих холелитиазом, посвященные вопросам первичной и вторичной профилактики холелитиаза у их детей. Дети подросткового возраста (с 10-12 лет) также были приглашены на занятия с целью формирования мотивации и установочного поведения по отношению к правильному питанию и образу жизни. В заключение цикла занятий было проведено анкетирование участников «Школы больных холелитиазом», которое подтвердило востребованность данной формы профилактической работы у населения.

Таким образом, современные стратегии в лечении и профилактике желчно-каменной болезни кроме хирургических подходов должны включать использование литолитической терапии и воздействие на управляемые факторы риска развития заболевания. В дальнейшем получение новых сведений о механизмах билиарной секреции и ее регуляции позволит разработать более эффективные методы лечения и профилактики ЖКБ.

Литература

1. Алексеенко С.А. // Урсосан — новые возможности в лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей. - М., 2002. - С. 105-108.
2. Алексеенко С.А., Абросимова Н.В., Агеева Е.А., Османова Н.Н. // Российский гастроэнтерологический журнал. - 2000. - № 2. - С. 95.
3. Алексеенко С.А., Наумова Л.А., Агеева Е.А. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2004. - №1. - С. 51.
4. Abe A., Tsuchiya Y., Sugiura N. et al. // Tissue Cell. - 1997. - Vol. 29-P. 191-197.
5. Carey M.C. // Bile Acids — Cholestasis — Gallstones. *Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research* / Fromm H., Leuschner U., eds. — Dordrecht, Holland, Kluwer Academic Publishers. - 1996. -P. 147-175.
6. Deziel D.J., Millikan K.W., Economou S.G. et al. // Am. J. Surg. - 1993. - Vol. 165-P. 9-14.
7. Deziel D.J. // Surg. Clin. North. Am. - 1994. - Vol. 79. - P. 809-823.
8. Fromm H., Roat J. W., Gonzales V. et al. // Gastroenterology. - 1983. - Vol. 85. - P. 1257-1264.
9. Gilat T., Leikin-Frenkel A., Goldiner I. et al. // Lipids. — 2001. - Vol. 36. - P. 1135-1140.
10. Konikoff F.M., Donovan J.M. // Gallbladder and Biliary Tract Diseases / Afdhal N.H., ed. — New York : Marcel Dekker Inc. - 2000. - P. 185-209.
11. Konikoff F.M., Donovan J.M. // Schiff's Diseases of the Liver/ Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. - Philadelphia : Lippincott Williams, 2002. - P. 651-672.
12. Jazrawi R.P., Pigozzi M.G., Galatola G. et al. // Gut. - 1992. - Vol. 33. - P. 381-386.
13. Lanzini A., Jazrawi R.P., Kupfer R.M. et al. // J. Hepatol. - 1986. - Vol. 3. - P. 241-246.
14. O'Leary D.P., Johnson A.G. // Br. J. Surg. - 1993. - Vol. 80. - P. 143-147.
15. Paumgartner G., Pauletzki J., Sackmann M. // Scand. J. Gastroenterol. - 1994. - Vol. 29. - P. 27-31.
16. Portincasa P., van Erpecum K.J., van de Meeberg P. et al. // Hepatology. - 1996. - Vol. 24. - P. 580-587.
17. Pullinger C.R., Eng C., Salen G. et al. // J. Clin. Invest. - 2002. - Vol. 110. - P. 109-117.
18. Rambow A., Staritz M., Wosiewicz U. et al. // Eur. J. Clin. Invest. - 1990. - Vol. 20. - P. 475-478.
19. Sandler R.S., Everhart J.E., Donowitz M. et al. // Gastroenterology. - 2002. - Vol. 122. - P. 1500-1511.
20. Sauerbruch T., Delius M., Paumgartner G. et al. // New Engl. J. Med. - 1986. - Vol. 314. - P. 818-822.
21. Schernhammer E.S., Leitzmann M.F., Michaud D. et al. // Brit. J. Cancer. - 2003. - Vol. 88. - P. 79-83.
22. Schoenfeld L.J., Lachin J.M. // Ann. Intern. Med. — 1981. - Vol. 95. - P. 257-282.
23. Shea J.A., Healey M.J., Berlin J.A. et al. // Ann. Surg. - 1996. - Vol. 224. - P. 609-620.
24. Shiffman M.L., Kaplan G.D., Brinkmankaplan V., Vickers F.F. // Ann. Intern. Med. - 1995. - Vol. 122. - P. 899-905.
25. Tomida S., Abei M., Yamaguchi T. et al. // Hepatology. - 1999. - Vol. 30. - P. 6-13.
26. Vander Velpen G.C., Shimi S.M., Cuschieri A. // Gut. - 1993. - Vol. 34. - P. 1448-1451.
27. Vettrhus M., Soreide O., Solhaug J.H. et al. // Scand. J. Gastroenterol. - 2002. - Vol. 37. - P. 834-839.

Поступила в редакцию 08.04.04.

MODERN APPROACHES TO LITHOLYTIC THERAPIES AND PROPHYLAXIS OF THE CHOLELITHIASIS

S.A. Alekseenko, L.A. Naumova, E.A. Ageeva, T.M. Shatskova
Far Eastern State Medical University, Scientific Research Institute of Mother and Child Protection, Polyclinic No. 3 (Khabarovsk), Primorsky Regional Hospital No. 1 (Vladivostok)
Summary — Cholelithiasis is one of the most widespread and expensive in the treatment of all the gastro-intestinal diseases. Standard treatment provides laparoscopic cholecystectomy. Oral litholytic therapy by bilious acids (ursodesoxycholic acid) is the alternative in patients with moderately expressed symptoms accompanying cholesterol stones. Its efficiency can be raised by the correct selection of patients. There are some potential strategies in increasing of the efficiency of prophylaxis. The efficiency of the new organizational — educational form of prophylaxis — «School of the cholelithiasis patient» is shown.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 1, p. 14-17.