

Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению жёлчнокаменной болезни

В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Е.К. Баранская, А.В. Охлобыстин,
Ю.О. Шульпекова, А.С. Трухманов, А.А. Шептулин, Т.Л. Лапина

Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association

V.T. Ivashkin, I.V. Mayev, Ye.K. Baranskaya, A.V. Okhlobystin, Yu.O. Shulpekova,
A.S. Trukhmanov, A.A. Sheptulin, T.L. Lapina

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

— поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

— доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую

библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 15 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

— консенсус экспертов;

— оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Методы, использованные для анализа доказательств:

Уровни доказательности (классификация Оксфордского центра доказательной медицины)

Уровень	Тип данных
1a	Доказательства, полученные в мета-анализах рандомизированных исследований
1b	Доказательства, полученные как минимум в одном рандомизированном исследовании
2a	Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном контролируемом исследовании без рандомизации
2b	Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном полужекспериментальном исследовании другого типа
3	Доказательства, полученные в хорошо спланированных неэкспериментальных исследованиях, таких как сравнительные, корреляционные исследования и описания клинических случаев (случай—контроль)
4	Доказательства, полученные из отчетов экспертных комиссий, на основе мнений или клинического опыта авторитетных специалистов

Баранская Елена Константиновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: ebaranskaya@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Baranskaya Yelena K — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: ebaranskaya@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Шульпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: jshulpekova@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Shulpekova Yuliya O — MD, associate professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: jshulpekova@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оценённые как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оценённые как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оценённые как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оценённых как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оценённые как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, или экстраполированные доказательства из исследований, оценённых как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4 или экстраполированные доказательства из исследований, оценённых как 2+

Экономический анализ:

- анализ стоимости не проводили и публикации по фармакоэкономике не анализировали.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизированы и обсуждены председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт рассмотрен, внесенные после этого изменения в рекомендации зарегистрированы. Если же изменения не вносили, то регистрировали причины отказа от их внесения.

Консультация и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для обсуждения в предварительной версии на Российской гастроэнтерологической неделе в 2015 г.

Определение

Жёлчнокаменная болезнь (ЖКБ, син.: холелитиаз) — хроническое заболевание с генетической предрасположенностью, при котором наблюдается образование камней в жёлчных путях.

При образовании камней в *жёлчном пузыре* (ЖП) говорят о «холелитиазе», в общем жёлчном протоке — о «холедохолитиазе», во внутрипеченочных протоках — о «внутрипеченочном холелитиазе».

Основной код по МКБ-10

K80 Жёлчнокаменная болезнь.

Эпидемиология

ЖКБ характеризуется достаточно высокой распространенностью в странах с западным стилем жизни (Европа, Северная Америка, Россия): это заболевание регистрируют с частотой приблизительно 10–15%. Столь высокую частоту, помимо вклада генетических факторов, объясняют особенностями питания — потреблением повышенного количества простых углеводов. В Африке, странах Азии и Японии распространенность ЖКБ 3,5–5%.

В эпидемиологическом исследовании NANESH III отмечены значительные расовые различия в частоте развития ЖКБ, что подчеркивает важный вклад генетических факторов в патогенез болезни. Среди некоторых народностей частота развития ЖКБ чрезвычайно высока: у мексиканцев и чилийских индейцев вероятность образования жёлчных камней в течение жизни достигает 45–80%.

Основные факторы риска развития ЖКБ:

- возраст. Заболеваемость ЖКБ четко коррелирует с возрастом. В странах с западным стилем жизни частота выявления ЖКБ в пожилом возрасте достигает 30%, однако максимальную частоту клинических проявлений ЖКБ регистрируют в возрасте 40–69 лет;

- женский пол. Риск развития ЖКБ у женщин выше примерно в 2–3 раза, что связывают с влиянием эстрогенов на литогенный потенциал. Однако с возрастом различия в заболеваемости мужчин и женщин сглаживаются: в возрастной группе 30–39 лет соотношение риска развития ЖКБ у женщин и мужчин составляет 2,9:1, в возрасте 40–49 лет — 1,6:1, в возрасте 50–59 лет — 1,2:1;

- беременность. Риск развития ЖКБ повышается на фоне беременности, особенно при повторных беременностях (вероятность камнеобразования увеличивается в 10–11 раз). Билиарный сладж образуется у 20–30% беременных, камни — у 5–12%, однако зарегистрированы случаи спонтанного растворения камней после родов;

- заместительная гормональная терапия в период постменопаузы (риск развития ЖКБ возрастает в 3,7 раза);

- прием эстрогенов — у лиц обоих полов;

- отягощенная наследственность по ЖКБ (риск повышен в 4–5 раз);

- ожирение, гипертриглицеридемия. ЖКБ выявляют примерно у 20% больных с метаболическим синдромом;

- сахарный диабет (риск повышен в 3 раза);

- цирроз печени (риск повышен в 10 раз);

- применение лекарственных средств, влияющих на концентрацию *холестерина* (ХС) в жёлчи, моторику жёлчных путей или способных к кристаллизации в жёлчи (соматостатин, фибраты, цефтриаксон);

- быстрое похудание, бариатрические вмешательства (вероятность развития ЖКБ более 30%);

- поражение терминальных отделов подвздошной кишки;

- достаточно продолжительное полное парентеральное питание.

В последние десятилетия отмечается увеличение частоты развития ЖКБ у детей и подростков, наиболее вероятная причина которого — «эпидемия избыточной массы тела».

История изучения заболевания

Сведения об обнаружении жёлчных камней найдены в старинных источниках. Жёлчные камни использовали в качестве ритуальных украшений и в культовых обрядах. Описания признаков ЖКБ приводятся в трудах Гиппократ, Авиценны, Цельса. Сохранились сведения о том, что основоположники медицинской науки древности Гален и Везалий обнаруживали жёлчные камни при вскрытии трупов. Французский врач Жан Фернель (J. Fernel) в XIV веке описал клиническую картину ЖКБ, а также установил ее связь с желтухой. Немецкий анатом А. Фатер (A. Vater) в XVIII веке изучил морфологию жёлчных камней и отметил, что причиной их образова-

ния служит сгущение жёлчи. Химическое исследование жёлчных камней впервые предпринял Д. Галеати (D. Galeati) в середине XVIII века.

Сведения о ЖКБ, накопленные к тому времени, обобщил немецкий анатом и физиолог А. Галлер (A. Haller) в трудах «Opuscula pathologica» и «Elementa physiologiae corporis humani», написанных в середине XVIII века. А. Галлер разделил все жёлчные камни на два класса: большие яйцеобразные, как правило, одиночные, состоящие из «безвкусного желтого вещества, которое при подогревании плавится и способно гореть», и более мелкие, темноокрашенные, многогранные, которые обнаруживают не только в ЖП, но и в жёлчных ходах. Таким образом, современная классификация жёлчных камней с разделением их на холестериновые и пигментные фактически была обоснована уже давно.

Современник А. Галлера Ф. П. де ла Саль (F.P. de la Salle) выделил из жёлчных камней субстанцию, «похожую на жировоск», представленную тонкими серебристыми пластинками. В конце XVIII — начале XIX века холестерин был выделен в чистом виде А. де Фуркруа (A. de Foucroy), а из жёлчи немецким химиком Л. Гмелиным (L. Gmelin) и французским химиком М. Шеврёлем (M. Chevreul), который назвал его холестерином (от греч. chole — жёлчь, stereos — объемный). В середине XIX века появились первые теории происхождения жёлчных камней, среди которых выделились два основных направления: сторонники первого считали первопричиной образования камней нарушение состояния печени, которая продуцирует патологически измененную жёлчь, а приверженцы второго — патологические изменения (воспаление, стаз) в ЖП. Основатель первого направления — английский врач Дж. Тудикум (G. Thudichum). Приверженцем второго направления был С.П. Боткин, который указывал на значение воспалительных изменений в развитии ЖКБ и подробно описал симптоматику заболевания и подходы к его лечению. Одну из первых экспериментальных моделей калькулезного холецистита создал П. С. Иконников в 1915 г.

В конце XIX века были предприняты первые попытки хирургического лечения ЖКБ: в 1882 г. Карл Лангенбах (C. Langenbuch) провел первую в мире *холецистэктомия* (ХЭ), а в России эта операция впервые выполнена в 1889 г. Ю.Ф. Косинским. Большой вклад в развитие хирургии билиарного тракта внесли С.П. Федоров, И.И. Греков, А.В. Мартынов. В 1947 г. описан «постхолецистэктомический синдром», характеризующийся сохранением симптомов ЖКБ или их появлением после удаления ЖП. Следует отметить значительную клиническую гетерогенность этого понятия; исследования по изучению этого синдрома продолжаются по сей день.

В конце XX века на смену традиционной ХЭ пришли менее инвазивные методы — лапароскопическая ХЭ [впервые выполнена в Германии Э. Мюге (E. Muguet) в 1985 г.] и ХЭ из минидоступа, или «мини-холецистэктомия» [Прудков М.И., 1986; Ветшев П.С. и сотрудники, 2005]. В настоящее время в клиническую практику активно внедряется роботассистированная технология лапароскопической ХЭ.

В конце XX — начале XXI века сделаны важные открытия в области изучения генетической предрасположенности к ЖКБ. Накоплен опыт успешного применения урсодезоксихолевой кислоты для растворения жёлчных конкрементов. В последние годы проблема ЖКБ привлекает повышенное внимание в связи с «эпидемией избыточной массы тела» и участвовавшими случаями образования камней у детей и подростков.

Этиология и патогенез

Причиной образования камней служит избыточная концентрация жёлчи. Различают камни двух основных видов — холестериновые и пигментные.

Холестериновые. Содержание ХС в них более 50% (и даже более 90% в так называемых чисто холестериновых камнях). В состав этих камней входят также жёлчные пигменты и соли кальция, матрикс состоит из гликопротеинов слизи. Чисто холестериновые камни обычно более крупные, единичные, желтовато-белые. На их поверхности может образоваться кальциевая раковина.

Пигментные. Содержание ХС в них менее 20%, камни состоят преимущественно из кальция билирубината, полимероподобных комплексов кальция и гликопротеинов слизи. Различают два подтипа пигментных камней:

- черные, состоящие преимущественно из кальция билирубината, обычно множественные, легко крошащиеся, размером менее 5 мм, рентгенопозитивные в 50–75% случаев. Образование черных камней наиболее характерно для гемолиза и цирроза печени;

- коричневые, состоящие из кальциевых солей неконъюгированного билирубина, муциновых гликопротеинов, ХС, пальмитата и стеарата кальция, мягкие, слоистые, рентгенонегативные. Образование коричневых камней свойственно хроническому воспалительному процессу во внутри- и внепеченочных жёлчных путях. В ядре камня могут быть обнаружены включения бактериальных компонентов, что указывает на возможную связь образования этих камней с инфекцией.

Камни размером до 1 см условно обозначают как мелкие, 1–2 см — средние и более 2 см — крупные, хотя при проведении инструментальной диагностики возможны ошибки в оценке размера камней.

Механизмы формирования жёлчных камней при наличии определенных факторов риска, образования билиарного сладжа и развития ЖКБ представлены в табл. 1.

Образование холестериновых камней

По современным представлениям, первой ступенью образования холестериновых камней служит билиарный сладж.

ХС — один из основных компонентов жёлчи; в водной фазе он находится во взвешенном состоянии — в виде смешанных мицелл или пузырьков, включающих ХС, ФЛ, ЖК. ХС и ФЛ секретируются гепатоцитами в жёлчь в виде однослойных пузырьков, которые затем превращаются в смешанные мицеллы.

В условиях относительного избытка ХС («литогенная жёлчь») образуются нестабильные, обогащенные ХС пузырьки, которые сливаются в более крупные многопластинчатые структуры — преципитаты кристаллов.

Образование литогенной жёлчи — важнейший этап камнеобразования. Непосредственные причины образования литогенной жёлчи:

- увеличенный синтез ХС:
 - вследствие повышенной активности гидроксиметилглутарил-коэнзима А (HMG-CoA)-редуктазы — фермента, определяющего скорость синтеза ХС в печени,

- вследствие повышенного захвата ХС клетками печени из кровотока и его переноса в жёлчь (в частности, на фоне потребления высококалорийной пищи, богатой углеводами и ХС);

- измененное соотношение ХС, ФЛ, ЖК в жёлчи:

- вследствие наследственных особенностей активности ферментов, контролирующих синтез и перенос этих составляющих (табл. 2),

- вследствие уменьшения синтеза ЖК в печени и нарушения их энтерогепатической циркуляции.

Главным фактором, определяющим скорость захвата ЖК из кровотока и их перенос в жёлчь, служит активность транспортеров ЖК на мембране гепатоцита, обращенной в сторону жёлчного канальца.

Вклад генетических факторов подчеркивают высокая частота выявления жёлчных камней у родственников первой степени родства больных с ЖКБ, а также высокая распространенность ЖКБ у определенных народностей.

У пациентов с ЖКБ увеличение содержания ХС в пище влечет за собой повышение секреции ХС в жёлчь. При отсутствии ЖКБ секреция ХС не повышается даже на фоне потребления пищи, богатой ХС. Таким образом, генетические факторы в сочетании с потреблением высококалорийной и богатой ХС пищи создают основу для развития ЖКБ.

Таблица 1

Факторы, предрасполагающие к образованию билиарного сладжа, холестеринавых и пигментных жёлчных камней

Факторы	Механизмы
Холестериновые камни	
Демографические/генетические факторы: <ul style="list-style-type: none"> • самая высокая распространенность среди североамериканских индейцев, чилийских индейцев, чилийцев латиноамериканского происхождения • более высокая распространенность в Северной Европе и Северной Америке по сравнению с Азией • самая низкая распространенность в Японии • семейная предрасположенность 	↑ секреции ХС в жёлчь, ↓ секреции ФЛ, связанные с генетическими факторами
Ожирение, метаболический синдром	↑ секреции ХС в жёлчь, ↓ моторики ЖП из-за снижения чувствительности к холецистокинину
Сахарный диабет 2-го типа	То же
Похудание на фоне низкокалорийной, особенно очень низкокалорийной диеты (≤800 ккал в сутки)	Мобилизация ХС из тканей с ↑ его секреции в жёлчь; ↓ энтерогепатической циркуляции ЖК. Эстрогены стимулируют печеночные липопротеиновые рецепторы, ↑ захват ХС из пищи и его секрецию в жёлчь, ↓ превращение ХС в его эфиры, угнетают секрецию ЖК в жёлчь
Женский пол	То же
Прием препаратов эстрогенов	» »
Возраст более 40 лет	↑ секреции ХС в жёлчь, ↓ пула и секреции ЖК, ↑ секреции муцинов?
Снижение моторики ЖП с формированием билиарного сладжа <ul style="list-style-type: none"> А. Продолжительное полное парентеральное питание Б. Голодание В. Беременность Г. Влияние лекарств (в частности, октреотида) 	↓ опорожнения ЖП
Терапия клофибратом	↑ секреции ХС в жёлчь
Снижение секреции ЖК <ul style="list-style-type: none"> А. Первичный билиарный цирроз Б. Дефект гена СYP7A1 В. Поражение терминального отдела подвздошной кишки 	↓ содержания ЖК в жёлчи
Дефект гена MDR3	↓ содержания ФЛ в жёлчи
Смешанные нарушения <ul style="list-style-type: none"> А. Высококалорийное питание — с высоким содержанием жира и простых углеводов (последнее играет главную роль) Б. Повреждения спинного мозга 	↑ секреции ХС в жёлчь ↓ содержания ЖК в жёлчи ↓ опорожнения ЖП
Пигментные камни	
Демографические/генетические факторы: азиатское происхождение, проживание в сельской местности Хронический гемолиз Алкогольный цирроз печени Пернициозная анемия Муковисцидоз Хроническая инфекция жёлчных путей, паразитоз Заболевания / резекция подвздошной кишки, обходные анастомозы	↑ секреции муцинов, иммуноглобулинов Деконъюгация билирубина Повышенное всасывание неконъюгированного билирубина из-за попадания ЖК в толстую кишку

Примечание. ФЛ — фосфолипиды, ЖК — жёлчные кислоты, ЖП — жёлчный пузырь.

Таблица 2

Изменения соотношения ХС, ФЛ и ЖК в жёлчи при наличии генетических изменений активности ферментов, контролирующих обмен и перенос ХС

Фермент и его активность, обусловленная генетическими особенностями	Относительное содержание в жёлчи		
	ХС	ФЛ (лецитин)	ЖК
↑ ABCG5/G8 (члены 5, 8 класса G суперсемейства АТФ-связывающей кассеты транспортеров)	↑	В норме	В норме
↓ CYP7A1 (субъединица 7A1 цитохрома P450)	В норме	В норме	↓
↓ MDR3 (ABCB4) [белок множественной лекарственной резистентности (член 4 класса В суперсемейства АТФ-связывающей кассеты транспортеров)]	В норме	↓	В норме

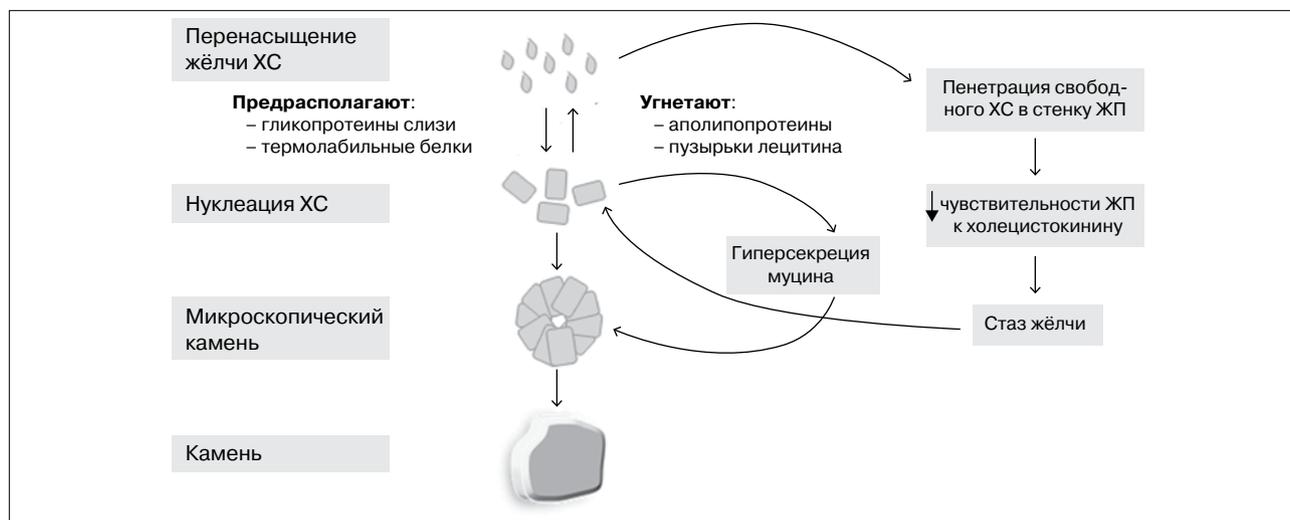


Рис. 1. Этапы образования холестериновых камней [по N.J. Greenberger, G. Raumgartner, 2015, с изменениями].

Роль генетических факторов подтверждают результаты обследования близнецов. У монозиготных близнецов вклад генетических факторов в развитие ЖКБ можно оценить в 25%, условий окружающей среды — в 13%, индивидуальных особенностей стиля жизни — в 62%.

Описан полиморфизм гена, кодирующего строение белка ABCG5/G8 — внутрипеченочно-го переносчика ХС, при котором повышена его секреция в жёлчь (см. табл. 2).

Высокий риск развития ЖКБ у отдельных народностей связывают с особенностями митохондриальной ДНК, при которых снижена скорость превращения ХС в ЖК и повышено соотношение ХС/ЖК в жёлчи.

По-видимому, в большинстве случаев ЖКБ имеет полигенное происхождение, однако возможные случаи моногенного наследования. Так, при мутации гена CYP7A1 с дефицитом холестерин-7-гидроксилазы, катализирующей первый этап превращения ХС в ЖК, наблюдается относительный дефицит ЖК. У гомозиготных носителей мутантного гена CYP7A1 всегда развиваются гиперхолестеринемия и ЖКБ, у гетерозигот лишь отмечается предрасположенность к ним.

При мутации гена MDR3 (ABCB4), кодирующего экспортную помпу ФЛ на каналикулярной мембране гепатоцитов, замедлен их перенос в жёлчь, в результате чего наблюдаются перенасыщение жёлчи ХС и формирование камней в разных отделах билиарной системы. Таким образом, избыток ХС по отношению к ЖК и ФЛ чаще связан с гиперсекрецией ХС, однако может быть обусловлен и недостаточной секрецией ЖК и ФЛ.

Состояния, при которых нарушается обмен ЖК, служат дополнительным фактором, способствующим перенасыщению жёлчи ХС. Повышенное гидроксилирование хеновой кислоты приводит к замещению ее пула возросшим пулом дезоксихолевой кислоты. Чрезмерное поступление дезоксихолата в жёлчь сопровождается гиперсекрецией ХС.

Необходимые условия формирования камней (рис. 1).

- Перенасыщение жёлчи ХС. Это необходимое, но недостаточное условие камнеобразования. В большинстве случаев время нахождения жёлчи в ЖП недостаточно велико для ее осаждения и роста кристаллов ХС.

• Нуклеация кристаллов моногидрата ХС, которая может происходить при наличии провоцирующих факторов и/или недостатке препятствующих факторов. По современным представлениям, нуклеации способствуют муцины и немучиновые гликопротеины (в частности, иммуноглобулины), а препятствуют аполипопротеины А-I, А-II и некоторые другие гликопротеины. По-видимому, нуклеация кристалла моногидрата ХС и его рост происходят в слое муцинового геля. В результате слияния пузырьков образуются жидкие кристаллы, которые затем превращаются в твердые. Дальнейший рост происходит вследствие оседания перенасыщенных ХС пластинчатых структур и пузырьков.

• Снижение моторики ЖП вследствие снижения чувствительности к холецистокинину и/или автономной нейропатии. Если ЖП полностью «выбрасывает» перенасыщенную жёлчь, камни не смогут расти. **У многих пациентов с ЖКБ моторика ЖП снижена.**

Билиарный сладж можно охарактеризовать как образование толстого слоя слизистого материала, состоящего из кристаллов лецитин-ХС, моногидрата ХС, билирубината кальция, муцинового геля. Обычно в наиболее низко расположенной части ЖП образуется слой осадка полудлунной формы, который имеет характерный вид при *ультразвуковом исследовании* (УЗИ). Для формирования билиарного сладжа необходимы нарушение баланса между выработкой и деградацией муцина и нуклеация компонентов жёлчи на фоне перенасыщения ХС и кальция билирубинатом.

Образование билиарного сладжа можно рассматривать как ступень, предшествующую формированию холестериновых камней. Согласно наблюдениям, в течение ближайших 2 лет сладж приблизительно в 18% случаев исчезает, в 60% — исчезает и появляется вновь, в 14% — образуются жёлчные камни, в 6% случаев возникают приступы билиарной колики.

Формирование сладжа часто происходит при нарушении сократительной функции ЖП и ассоциировано практически с теми же факторами, что и развитие ЖКБ (см. табл. 1).

Образование пигментных камней

Пигментные камни чаще наблюдаются у лиц азиатского происхождения, сельских жителей, при хроническом гемолизе, бактериальной контаминации жёлчных путей, заболеваний с поражением подвздошной кишки (в частности, при болезни Крона), наложении анастомозов, муковисцидозе, циррозе печени, синдроме Жильбера (см. табл. 1).

При инфекции жёлчевыводящих путей (*E. coli*) и паразитозе (*Ascaris lumbricoides*, *Opistorchis sinensis*) под влиянием β -глюкуронидазы бакте-

рий происходит деконъюгация билирубина, он становится нерастворимым и включается в состав камней.

При гемолизе возрастает экскреция конъюгированного билирубина в жёлчь, затем он подвергается деконъюгации в жёлчных путях под влиянием эндогенной глюкуронидазы.

Образованию пигментных камней также способствуют нарушения функции эпителия ЖП по поддержанию рН жёлчи и образованию солей билирубина, а также выработка бактериями фосфолипазы А, которая катализирует гидролиз ФЛ жёлчи до лизолецитина и ЖК, участвующих в образовании матрикса пигментных камней.

Клиническая картина

«Классический тип» пациента с ЖКБ — женщина старше 40 лет, гиперстенического телосложения, с увеличенной массой тела, рожавшая. Однако следует помнить о нарастающей заболеваемости молодых людей и даже детей с увеличенной массой тела.

ЖКБ может протекать бессимптомно. Клинические проявления возникают при развитии воспаления или обструкции жёлчных путей вследствие миграции камней в область шейки ЖП, пузырный или общий жёлчный проток.

Основные клинические проявления ЖКБ — приступы жёлчной колики и острого холецистита. Кроме того, могут наблюдаться холангит и атаки острого билиарного панкреатита. Возможность развития хронического билиарного панкреатита остается предметом дискуссий.

Жёлчная (билиарная, печеночная) колика — наиболее часто наблюдающееся и характерное проявление ЖКБ. Причиной развития колики служит вклинение камня в шейку ЖП или его попадание в пузырный проток либо общий жёлчный проток. Обструкция и рефлекторный спазм вызывают повышение внутрипросветного давления и появление висцеральной боли.

В типичных случаях жёлчная колика развивается через 1–1,5 ч после употребления жирной, жареной пищи или непривычно большого объема пищи после длительного ограничения, интенсивность ее быстро нарастает, достигая «плато», при этом боль выраженная и достаточно постоянная, распирающая (рис. 2). Название «колика», означающее сильную схваткообразную боль, не совсем точно отражает характер жёлчной колики, так как при ней боль не имеет волнообразно усиливающегося характера. В англоязычной литературе для обозначения подобных приступов применяют термин «билиарная боль» (см. табл. 4; рис. 3).

Смещение камня также могут провоцировать тряская езда, наклоны туловища. Продолжительность жёлчной колики может составлять

от нескольких минут до нескольких часов. Боль локализуется в эпигастриальной области и правом подреберье, может иррадиировать под правую лопатку, в межлопаточное пространство, область на уровне нижних грудных позвонков, правое плечо и шею справа (см. рис. 3). Часто сопровождается тошнотой, рвотой, не приносящей облегчения, и вегетативными расстройствами (тахии- или брадикардия, изменения артериального давления), явлениями пареза кишечника или позывами на дефекацию, повышением температуры тела до субфебрильных значений. Пациент мечется в постели. Приступ разрешается при введении спазмолитиков или самопроизвольно. Боль чаще прекращается быстро, реже интенсивность ее уменьшается постепенно.

Нередко жёлчная колика возникает в ночное время, через несколько часов после засыпания. Согласно выводам исследователей из Дании, боль в правом верхнем квадранте живота в ночные часы характерна именно для патологии жёлчных путей.

Приступы жёлчной колики могут иметь стертый характер и повторяться достаточно часто, в подобных случаях диагноз иногда формулируют как «обострение хронического калькулезного холецистита». Однако во многих случаях более правильно расценивать симптоматику как проявление повторных колик, связанных с обструкцией шейки ЖП.

В том случае, если приступ билиарной колики продолжается более 6 ч, следует заподозрить развитие острого холецистита. При повышении уровня билирубина и/или щелочной фосфатазы в сыворотке крови следует исключать наличие камня в общем жёлчном протоке. Присоединение лихорадки с ознобом после приступа колики, как правило, означает развитие осложнений — острого холецистита, острого панкреатита, холангита.

Острый холецистит, как правило, развивается вследствие обструкции шейки/пузырного протока камнем. При симптомном течении ЖКБ острый холецистит отмечается с частотой до 10%.

Воспаление запускается тремя факторами:

1) механическим воздействием повышенного внутрипросветного давления и растяжения, что ведет к ишемии стенки;

2) химическим воздействием лизолецитина, высвобождающегося из лецитина жёлчи под действием фосфолипазы, а также других тканевых факторов;

3) бактериальной инфекцией, выраженные признаки которой обнаруживают у 50–85% пациентов (при остром холецистите из пузырной жёлчи чаще всего высевают *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Clostridium spp.*).

Острый холецистит обычно начинается как атака билиарной боли, которая постепенно уси-

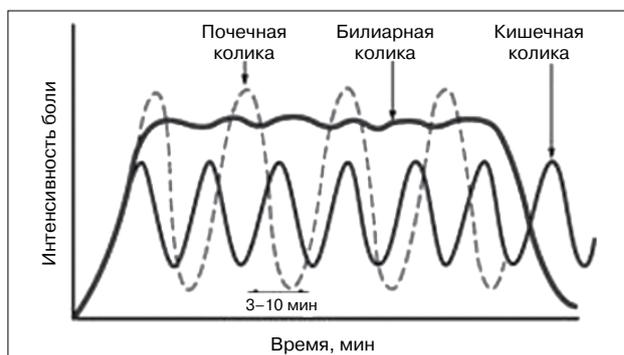


Рис. 2. Отличия билиарной колики от кишечной и почечной по характеру боли.

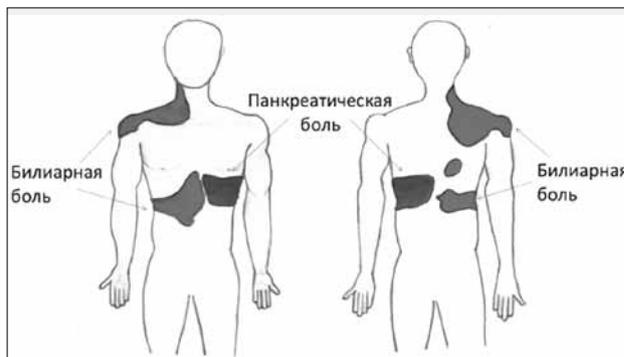


Рис. 3. Локализация боли при заболеваниях жёлчных путей и поджелудочной железы.

ливается, становится более разлитой, захватывая правое подреберье. Как и при жёлчной колике, боль может иррадиировать в межлопаточную область, правую лопатку или плечо (см. рис. 3). У 60–70% больных в прошлом отмечались схожие симптомы, которые спонтанно разрешались. Постепенно присоединяются признаки раздражения брюшины:

- более отчетливая локализация и нарастание боли,

- ее усиление при сотрясении и глубоком дыхании,

- явления непроходимости кишечника (анорексия, повторная рвота, вздутие живота, ослабление перистальтических шумов),

- характерные симптомы, определяемые при пальпации (табл. 3).

Чаще отмечается лихорадка низких градаций (38–39 °С), однако возможна высокая лихорадка с ознобом. В более позднем периоде, при воспалении жёлчных протоков и лимфатических узлов, может присоединиться желтуха. В отсутствие такого осложнения, как перфорация ЖП, признаки разлитого перитонита обычно не наблюдаются.

В общем анализе крови выявляют лейкоцитоз (обычно в пределах $10\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево), в биохимическом анализе могут быть обнаружены умеренная гипербилирубинемия (общий билирубин обычно

Таблица 3

Результаты пальпации живота при остром холецистите

Приемы	Результат
Пальпация в правом верхнем квадранте живота	Болезненность — практически у всех пациентов (в старческом возрасте, при сахарном диабете, на стадии гангрены болезненность может не определяться)
Пальпация ЖП	Выявление увеличенного напряженного ЖП у 25–50% пациентов
Нажатие пальцем с последующим резким высвобождением брюшной стенки Перкуссия в проекции ЖП	Выраженная болезненность (пациент вскрикивает) — симптом Щеткина–Блюмберга
Введение пальцев под реберную дугу на высоте вдоха или при кашле	Выраженная болезненность (пациент вскрикивает, возможен рефлекторный ларингоспазм) — симптом Мерфи

менее 85,5 мкмоль/л, прямой — менее 5 мг/дл) и умеренное повышение уровня трансаминаз.

На основании только клинических данных безошибочно исключить развитие острого холецистита сложно, поэтому важное значение имеют дополнительные методы исследования (см. далее).

Несвоевременная диагностика острого холецистита может привести к развитию **смертельно опасных осложнений**: эмпиемы, гангрены, перфорации ЖП, жёлчного перитонита. Для эмпиемы и развивающейся гангрены характерны усиление боли в правом подреберье и повышение температуры тела на фоне острого холецистита, нарастание лейкоцитоза — выше 15×10^9 /л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, несмотря на проведение адекватной антибактериальной терапии. По мере прогрессирования гангренозных изменений возможно стихание боли. Подробное рассмотрение осложнений выходит за рамки данного обзора.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика боли в правом верхнем квадранте живота, которая характерна для ЖКБ, иногда сопряжена со значительными трудностями. В табл. 4 представлены основные нозологические формы, которые следует различать. **Это особенно актуально в отношении ишемической болезни сердца.**

Приступ жёлчной колики необходимо дифференцировать от проявлений нижнего инфаркта миокарда, начинающейся атаки панкреатита, кишечной колики, поэтому важно полноценное физикальное обследование пациента с оценкой состояния всех систем.

Для исключения инфаркта миокарда, особенно у лиц, у которых имеются факторы риска развития ишемической болезни сердца, целесообразно проводить регистрацию электрокардиограммы.

Атака панкреатита характеризуется присоединением интенсивной опоясывающей боли и повторной рвотой.

При кишечной колике дефекация и отхождение газов, как правило, приводят к уменьшению интенсивности боли.

Неотчетливо выраженную распирающую боль (дискомфорт) в эпигастральной области, диспепсические проявления, срыгивание, вздутие живота после приема жирной пищи **не следует смешивать с билиарной коликой**; эти симптомы часто наблюдаются при ЖКБ, но не являются специфичными для нее. Подобные симптомы нередко обозначают как «плохая переносимость жирной или обильной пищи», они обусловлены нарушенной реакцией на энтерогормоны — холецистокинин и УУ-пептид.

При наличии типичной билиарной боли необходимо безотлагательно провести УЗИ органов брюшной полости, специфичность которого в отношении выявления жёлчных камней составляет 99%, это безопасный и достаточно дешевый метод исследования. Однако у небольшой части пациентов, несмотря на наличие типичной билиарной боли, обнаружить камни не удастся. При обоснованном подозрении на наличие именно билиарной боли можно предположить дискинезию жёлчных путей, для которой характерна низкая фракция сокращения ЖП (менее 50%) по данным холецистосцинтиграфии с холецистокинином. В табл. 5 приведены некоторые признаки, облегчающие дифференцирование острого калькулезного холецистита от других заболеваний.

Диагностика

Предварительный диагноз ЖКБ основывается на данных анамнеза, результатах опроса и осмотра, выявлении типичных факторов риска развития заболевания (см. табл. 1).

Для подтверждения диагноза необходимо использовать методы лучевой диагностики с целью визуализации камней и определения формы болезни (табл. 6).

УЗИ печени и жёлчных путей — метод выбора в диагностике ЖКБ в связи с его высокой чувствительностью в выявлении камней в ЖП,

Таблица 4

Дифференциальная диагностика боли в правом верхнем квадранте живота

Заболевание	Характеристика боли	Дополнительные исследования
Билиарная боль	Постоянная, быстро усиливается с достижением «плато», длится до 4–6 ч, может отдавать в надлопаточную область справа	УЗИ органов брюшной полости
Острый холецистит	Более продолжительная (более 6 ч) билиарная боль с появлением локальной болезненности, защитного напряжения мышц, лихорадки и/или лейкоцитоза	УЗИ органов брюшной полости и/или билиосцинтиграфия с иминодиуксусной кислотой
Диспепсия	Вздутие живота, тошнота, отрыжка, плохая переносимость жирной пищи	Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта
Язва двенадцатиперстной кишки	Боль, возникающая через 2 ч после приема пищи, стихающая после приема пищи или антацидов	Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта
Абсцесс печени	Боль, ассоциированная с лихорадкой и ознобом, пальпируемая печень, болезненность и напряжение мышц в правом подреберье	Рентгенография грудной клетки (плевральный выпот справа). Компьютерная томография брюшной полости
Инфаркт миокарда	Боль/дискомфорт в правом верхнем квадранте живота или эпигастральной области, может иметь сходство с билиарной болью	Электрокардиография, определение активности кардиоспецифических ферментов в крови. Активность АсАТ ниже 150 Ед/л, активность АлАТ может быть в норме

безопасностью и широкой доступностью. УЗИ не обладает достаточной чувствительностью в диагностике холедохолитиаза, что во многом обусловлено глубиной залегания терминального отдела общего жёлчного протока. Косвенный признак холедохолитиаза — расширение протока — наблюдается не всегда.

При подозрении на ЖКБ необходимо провести УЗИ (*класс С клинических рекомендаций*). Подробнее УЗ-признаки острого холецистита описаны далее.

При УЗИ может быть выявлен так называемый нефункционирующий ЖП — содержащий минимальное количество жёлчи (сморщенный) или, наоборот, растянутый и не сокращающийся в ответ на прием жёлчегонного завтрака.

Обзорная рентгенография брюшной полости позволяет обнаружить жёлчные камни при достаточном содержании в них кальция (с помощью этого метода выявляют 10–15% холестериновых и около 50% пигментных камней). Рентгенографию также применяют для распознавания эмфизематозного холецистита, «фарфорового» ЖП, известковой жёлчи, пареза ЖП.

Холецистография с пероральным контрастированием в настоящее время проводят очень редко, обычно для оценки проходимости пузырного протока и сократимости ЖП.

Холангиографию с внутривенным контрастированием также практически не применяют из-за недостаточно четкого контрастирования жёлчных путей.

Чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ) — альтернативный метод контрастирования билиарного дерева в тех случаях, когда другие методы (МР-ХПГ, ЭРХГ) не применимы. Пункцию билиарного дерева, как правило, проводят в десятом или одиннадцатом межреберье (существует опасность повреждения плевры). При использовании чреспузырного доступа более высок риск утечки жёлчи. Общая частота развития тяжелых осложнений процедуры составляет 2–4%.

Эндоскопическая ретроградная холангиография (ЭРХГ) — инвазивное исследование, в процессе которого проводят канюлирование большого сосочка двенадцатиперстной кишки с контрастированием общего жёлчного протока. При выявлении конкремента(ов) в протоке возможно одновременное проведение эндоскопической папиллосфинктеротомии с литоэкстракцией. ЭРХГ из-за ее технической сложности и травматичности не применяют только с диагностической целью (при подозрении на холедохолитиаз): исследование проводят в ходе плановой эндоскопической папиллосфинктеротомии с целью обеспечения доступа для папиллотомы и визуализации процесса.

При рентгенологических исследованиях с контрастным веществом может быть выявлен так называемый «отключенный», т.е. не поддающийся контрастированию, ЖП. Причинами этого могут служить:

— тотальное заполнение ЖП камнями,

Таблица 5

Признаки, позволяющие дифференцировать острый калькулезный холецистит от других заболеваний

Заболевание	Отличие от симптомов острого холецистита	Результаты дополнительных исследований
Кишечная непроходимость	Схваткообразный характер боли Нехарактерная для холецистита локализация боли Усиление перистальтики «Шум плеска», положительный симптом Валя	Обзорная рентгеноскопия брюшной полости: вздутие кишечных петель и уровни жидкости
Перфорация пептической язвы	Язвенный анамнез Острейшее начало — возникновение «кинжальной» боли Отсутствие рвоты	Обзорная рентгеноскопия брюшной полости: свободный газ в брюшной полости
Острый панкреатит	Более тяжелое общее состояние Опоясывающий характер боли Резкая болезненность в эпигастральной области и менее выраженная — в правом подреберье	Повышение активности панкреатической амилазы в крови и моче
Аппендицит	Общее состояние обычно менее тяжелое Боль менее интенсивная Нет иррадиации боли в правые надплечье, плечо и лопатку Рвота однократная	УЗИ органов брюшной полости: признаки аппендицита
Пиелонефрит, паранефрит	Дизурия Симптом Пастернацкого Урологический анамнез	Анализ мочи, экскреторная урография, хромоцистоскопия и другие исследования: признаки поражения мочевых путей

— непроходимость пузырного протока вследствие закупорки камнем или стеноза,

— склероз, сморщивание, кальцификация ЖП.

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МР-ХПГ) характеризуется высокой эффективностью в распознавании холедохолитиаза (90–95%), однако камни размером менее 3 мм не всегда удается обнаружить. Это исследование нельзя проводить пациентам с кардиостимуляторами/дефибрилляторами, несовместимыми с проведением МРТ, что служит существенным препятствием для его применения, особенно в когорте больных пожилого возраста.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) панкреатобилиарной зоны обладает даже более высокой ценностью в распознавании холедохолитиаза (98%), чем МР-ХПГ, так как позволяет выявлять очень мелкие камни, сладж, стриктуры терминальной части общего жёлчного протока. Ограничения применения этого метода — его инвазивность и возможность оценить состояние протоковой системы только в области впадения в двенадцатиперстную кишку.

Компьютерная томография не позволяет получить достоверные данные о наличии камней в жёлчных путях, так как при этом исследовании удается обнаружить только камни, содержащие достаточное количество кальция и поглощающие рентгеновские лучи (не более 50%).

Билиосцинтиграфия — радиоизотопное исследование с иминодиуксусными кислотами, мечеными ^{99m}Tc (HIDA, DIDA, DISIDA и др.), — основана на быстром захвате из крови радиофармпрепарата, введенного в высокой концентрации, и его экскреции в жёлчь. Отсутствие достаточной визуализации ЖП при нормальной визуализации дистальной части жёлчных путей может свидетельствовать об обструкции пузырного протока, остром или хроническом холецистите либо перенесенной холецистэктомии.

Инструментальные методы диагностики острого калькулезного холецистита. Наличие острого холецистита нельзя убедительно исключить, не проведя дополнительные исследования, в частности УЗИ и холецистосцинтиграфию (их чувствительность составляет 88 и 97% соответственно).

Признаки острого холецистита по данным дополнительных исследований:

— УЗИ: выраженная болезненность при компрессии датчиком непосредственно в проекции ЖП («ультразвуковой симптом Мерфи»), наличие жидкости вокруг ЖП, утолщение его стенки (4 мм и более). Наиболее специфичный и надежный из этих признаков — «ультразвуковой симптом Мерфи», поскольку утолщение стенки и наличие жидкости могут быть обусловлены другими причинами (например, асцитом);

— холецистосцинтиграфия: отсутствие визуализации ЖП (вследствие окклюзии пузырного протока).

Таблица 6

Инструментальные методы диагностики жёлчнокаменной болезни

Диагностические достоинства метода	Факторы, ограничивающие информативность метода	Комментарии
УЗИ жёлчного пузыря		
Легко выполнимое и доступное исследование	Газообразование Выраженное ожирение Асцит	Метод выбора в обнаружении камней
Точность выявления жёлчных камней (более 95%)		
Одновременное сканирование ЖП, печени, жёлчных протоков, поджелудочной железы		
Исследование в «реальном времени», позволяющее оценить объем и сократимость ЖП		
Можно применять при желтухе, беременности		
Позволяет обнаруживать даже очень мелкие камни в ЖП		
Обзорная рентгенография брюшной полости		
Низкая стоимость Доступность	Недостаточная чувствительность Противопоказания при беременности	Патогномичные признаки — при кальцинированных камнях, эмфизематозном холецистите, «фарфоровом» ЖП, известковой жёлчи, парезе ЖП
Радиоизотопное сканирование (HIDA, DIDA и др.)		
Точная идентификация обструкции пузырного протока Одновременная оценка проходимости жёлчных протоков	Противопоказания при беременности Сывороточный билирубин более 6–12 мг/дл Холецистограмма имеет низкое разрешение	Показано для подтверждения диагноза при подозрении на острый холецистит; менее чувствительно и специфично при хроническом холецистите. Позволяет установить признаки дискинезии («акалькулезная холецистопатия»), особенно при введении холецистокинина с целью оценки опорожнения ЖП
Магнитно-резонансная холангиопанкреатография. Эндоскопическое УЗИ		
Высокая чувствительность в выявлении камней общего жёлчного протока	Точность МР-ХПГ в выявлении камней размером менее 3 мм недостаточная	Методы выбора при наличии расширенного общего жёлчного протока по данным УЗИ и/или повышении показателей печеночных тестов (подозрение на холедохолитиаз)

Принципы лечения

При бессимптомном течении наиболее целесообразно придерживаться тактики наблюдения пациента без активного лечения (*класс С клинических рекомендаций*). В случае отсутствия симптомов риск их появления или развития осложнений, для устранения которых потребовалось бы хирургическое лечение, низкий (1–2% в год).

Образ жизни, питание

Поддержание нормальной массы тела и рациональное питание помогают предотвращать развитие острого холецистита. Калорийность рациона должна быть умеренной, прием пищи — дробным

(5–6 раз в день с перерывами не более 4–5 ч, за исключением ночи). Целесообразно употреблять продукты, обогащенные пищевыми волокнами (свежие фрукты и овощи), злаками (зерновой хлеб, овес, коричневый рис, продукты с отрубями), полезны фасоль и чечевица, из мясных продуктов следует отдавать предпочтение содержащим меньше количество жира — курице, индейке (без кожи), потребляемая рыба должна быть не слишком жирной. Кисломолочные продукты лучше выбирать с пониженным содержанием жира, а употребление молочных продуктов свести к минимуму. Следует избегать жареных блюд, копченостей, выпечки и пищи, богатой простыми углеводами (последние повышают риск камнеобразования). Регулярная физическая

Таблица 7

Показания к холецистэктомии и оптимальные сроки ее выполнения
(при отсутствии противопоказаний)

Состояния	Сроки выполнения ХЭ
Рецидивирующие приступы билиарной колики	В плановом порядке (<i>класс В клинических рекомендаций</i>)
Дискинезия жёлчных путей (?)*	В плановом порядке
Кальцифицированный («фарфоровый») ЖП	В плановом порядке
Острый холецистит (осложненные формы или отсутствие улучшения на фоне консервативного лечения)	Срочное (в ближайшие 48–72 ч) (<i>класс А клинических рекомендаций</i>)
Перенесенный острый холецистит	В плановом порядке, оптимально — в ближайшие 4–6 нед, максимум — 12 нед (<i>класс С клинических рекомендаций</i>)
Холедохолитиаз	После извлечения камня из общего жёлчного протока (практикуется также одновременное выполнение ХЭ и экстракции конкремента из протока)
Атака билиарного панкреатита (высока вероятность рецидивов острого панкреатита)	Во время настоящей госпитализации, но после стихания явлений панкреатита (<i>класс А клинических рекомендаций</i>)

* В России практика проведения ХЭ по поводу дискинезии жёлчевыводящих путей («акалькулезной холецистопатии») пока не сложилась, операцию производят лишь в отдельных случаях.

активность помогает предотвратить увеличение массы тела.

Хирургическое лечение

Основным методом хирургического лечения ЖКБ, протекающей с клинической симптоматикой, остается **холецистэктомия** (ХЭ). ХЭ предотвращает развитие не только осложнений острого холецистита, но и рака ЖП в отдаленном периоде.

В многочисленных работах показано, что риск неблагоприятного исхода ХЭ низкий и опасность рецидива симптоматики при таком способе лечения наименьшая. Лапароскопическая техника имеет явные преимущества по сравнению с операцией, выполняемой с использованием открытого доступа, во многих отношениях: менее заметный косметический дефект, более низкая стоимость, более раннее восстановление работоспособности больного, более низкая летальность, менее выраженные повреждения тканей и боли в послеоперационном периоде, более короткий период пребывания в стационаре.

В последние годы совершенствуется методика однопортовой лапароскопической ХЭ — через один троакарный доступ в параумбиликальной области, после которой остается минимальный косметический дефект. Операция через однопортовый доступ — оптимальный вариант при неосложненном хроническом калькулезном холецистите. Показания к проведению ХЭ представлены в табл. 7.

При необходимости проведения **ХЭ во время беременности** (в случаях развития острого холе-

цистита, панкреатита или невозможности употреблять пищу в адекватном количестве из-за появления симптомов) риск оперативного вмешательства для матери и плода наименьший во II триместре.

В последние годы, по мере совершенствования оперативной техники, отменены принятые ранее противопоказания к выполнению лапароскопической ХЭ. В частности, лапароскопическая операция **не противопоказана** лицам пожилого возраста, при остром холецистите, хронической обструктивной болезни легких (исключая тяжелые случаи), циррозе печени класса А и В по Child-Pugh (но не при тяжелой декомпенсации), ожирении, беременности, наличии в анамнезе сведений на абдоминальные вмешательства.

Необходимость перехода на операцию с использованием открытого доступа при выполнении лапароскопического вмешательства возникает в 5–25% случаев, и самая частая причина этого — сложность установления анатомических отношений различных структур.

По данным мета-анализа, смертность при лапароскопическом вмешательстве составляет 8,6–16 на 10000 больных, при открытом доступе — 66–74 на 10000. В то же время частота повреждения общего жёлчного протока при лапароскопии выше — 36–47 случаев на 10000 больных и 19–29 случаев на 10000 соответственно.

Чрескожную холецистолитотомию производят с использованием наркоза под контролем рентгеноскопии и УЗИ. После прокола брюшной стенки делают небольшой разрез ЖП, через который удаляют или разрушают камни с помощью контактной электрогидравлической или лазерной литотрипсии. Последующее раздувание катетера

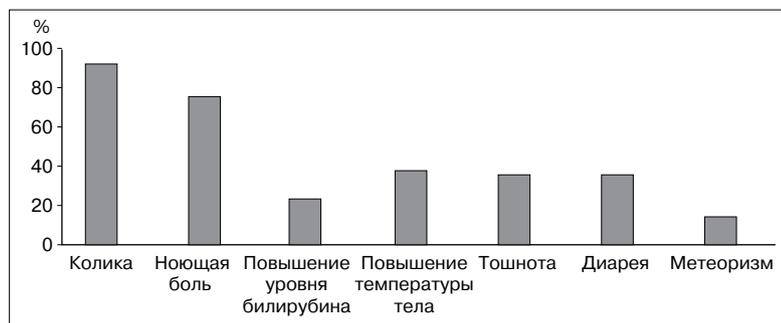


Рис. 4. Частота проявлений постхолецистэктомических расстройств [данные из статьи Jensen SW. Postcholecystectomy Syndrome. Интернет-страница <http://emedicine.medscape.com/article/192761>].

внутри пузыря позволяет предотвратить утечку жёлчи. Высока частота рецидивов камнеобразования. Преимущества перед ХЭ не установлены. Вмешательство производят лишь в отдельных случаях.

Холецистостомию (в том числе минихолецистостомию) выполняют крайне редко, только при особых обстоятельствах — пациентам с очень высоким операционным риском, которым вмешательство производят по жизненным показаниям, поэтому она должна быть наименее травматичной. Операцию осуществляют под местной анестезией. После наложения кистетного шва проводят аспирацию содержимого ЖП и удаление камней. Существенные недостатки вмешательства — невозможность обнаружения и удаления вколоченных конкрементов, вероятность пропустить осложнения: участки начинающейся гангрены, конкременты в общем жёлчном протоке, холангит.

Понятие о постхолецистэктомическом синдроме

У 10–15% пациентов, которым произведена ХЭ, сохраняются или вновь появляются различные симптомы нарушения функций органов пищеварения (рис. 4). Для обозначения таких состояний иногда используют собирательное понятие «постхолецистэктомический синдром». С практической точки зрения нужно стремиться избегать такой обобщенной формулировки, так как в 95% случаев можно установить причину появления симптоматики и выбрать правильную тактику лечения.

Выделяют ранние и отсроченные формы постхолецистэктомического синдрома. К первым относят остаточные камни в пузырном протоке или общем жёлчном протоке, холангит, последствия интраоперационного повреждения жёлчных протоков, истечение жёлчи, ко вторым — рецидив образования камней в протоках, стриктуры, воспаление культи пузырного протока/ЖП, стеноз

большого сосочка двенадцатиперстной кишки, дискинезию сфинктера Одди, образование невриномы, а также проявления заболеваний соседних органов (например, гастроэзофагеального рефлюкса, хронического панкреатита, синдрома раздраженного кишечника, дивертикулярной болезни, ишемии кишечника), которые ошибочно относят к последствиям операции.

Развитие диареи после ХЭ может быть обусловлено нарушениями иннервации вследствие операционной травмы, а также изменением синхронизации поступления ЖК с пищей («хологенная диарея»). У большинства

пациентов после ХЭ восстанавливается нормальный ритм секреции жёлчи. ЖК натощак задерживаются в проксимальной части тонкой кишки, а после приема пищи благодаря перистальтическим сокращениям они продвигаются в дистальные отделы, где происходит их реабсорбция.

В план обследования пациентов с постхолецистэктомическим синдромом целесообразно включать, помимо рутинных исследований, описанные выше современные методы лучевой диагностики, характеризующиеся высокой детализацией изображения. При хронической диарее обследование больных проводят по плану, традиционно применяемому при этом синдроме.

Малоинвазивные вмешательства

Метод контактного химического литолиза — с помощью чрескожного введения в ЖП метил-трет-бутилового эфира, растворяющего камни, — применяют в некоторых университетских клиниках Германии, Италии и США с разрешения местных этических комитетов. Метил-трет-бутиловый эфир не зарегистрирован как лекарственный препарат на государственном уровне ни за рубежом, ни в России. При его введении, в зависимости от доступа к камню, высок риск развития осложнений. Частота рецидивов камнеобразования также высока. В российских клиниках контактный литолиз не применяют.

Чрескожная ударно-волновая литотрипсия — неинвазивный метод, при котором локальное подведение волн с высокой энергией (электрогидравлических, электромагнитных или пьезоэлектрических) приводит к размельчению камней. Литотрипсию можно применять при наличии в ЖП 1–3 камней «всплывающего» типа общим диаметром менее 30 мм при условии сохранения функции ЖП (сокращение ЖП на 50% по данным скинтиграфии).

Вследствие ограниченности условий, при которых этот метод эффективен, и достаточно высокой частоты развития осложнений (коли-

ка, острый холецистит, панкреатит, холедохолитаз с развитием механической желтухи, микро- и макрогематурия, гематомы печени и ЖП) его применяют очень редко. Без дополнительного лечения *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК) частота рецидивов камнеобразования в ближайшие 1–2 года достигает 50%.

Консервативное лечение

При ЖКБ можно применять средства для **перорального литолиза** — препараты УДХК, однако они эффективны лишь у ограниченного числа пациентов (10% от всех больных с ЖКБ).

УДХК снижает насыщение жёлчи ХС и также, по-видимому, создает ламеллярную жидкокристаллическую фазу, которая экстрагирует ХС из камней. Доза УДХК при лечении больных с ЖКБ составляет 10–15 мг на 1 кг массы тела в день.

Клиническая эффективность терапии препаратами ЖК отмечена при наличии клинически манифестных (нечастые приступы билиарной боли) рентгеногегативных жёлчных камней размером менее 15 мм при условии сохранения функции ЖП (заполненность конкрементами не более чем на 1/3). Наибольшая частота растворения (более 70%) достигается у пациентов с небольшими (менее 5 мм) флотирующими рентгеногегативными камнями. При лечении этих больных УДХК в течение 3 мес удается достичь уменьшения выраженности билиарной боли более чем у половины из них. При приеме УДХК в дозе 10 мг/кг в день в течение 1 года растворение камней происходит примерно у 60% пациентов. Рецидивы в ближайшие 5 лет возникают примерно у 25% больных, поэтому наиболее целесообразно назначать УДХК только в тех случаях, если у пациента имеются противопоказания к хирургическому лечению или он не дает согласия на выполнение ХЭ (*класс С клинических рекомендаций*).

Лечение УДХК проводят под контролем УЗИ каждые 3–6 мес. Отсутствие признаков уменьшения количества и размеров камней через 6 мес лечения свидетельствует о неэффективности терапии.

Пигментные камни не поддаются растворению УДХК.

Препараты хенодезоксихолевой кислоты в России не применяют.

Для купирования билиарной колики можно применять спазмолитики различных классов, которые для получения быстрого эффекта целесообразно вводить парентерально.

Мощным спазмолитическим эффектом даже при приеме внутрь характеризуется гиосцина бутилбромид — спазмолитик селективного N- и M₃-холинолитического действия. В многочисленных исследованиях изучено действие этого

препарата при лечении билиарной боли, а также абдоминальной боли другого происхождения (эффективность подтверждена результатами мета-анализа). Доказано спазмолитическое воздействие гиосцина бутилбромида на сфинктер Одди, заключающееся в уменьшении частоты и амплитуды его сокращений. Эффект после приема гиосцина бутилбромида внутрь наступает уже на 15-й минуте, что важно для быстрого купирования мучительной билиарной боли. Режим дозирования: прием «по требованию» 10–20 мг внутрь или в суппозиториях либо курсовое лечение по 10–20 мг 3 раза в день в течение 10–30 дней (*класс В клинических рекомендаций в купировании билиарной боли*).

Одним из хорошо изученных селективных желудочно-кишечных миотропных спазмолитиков является мебеверин гидрохлорид. Препарат обладает антиспастическим эффектом (за счет снижения проницаемости мембран гладкомышечных клеток для ионов натрия и вторично — для ионов кальция), который не сопровождается атонией (из-за блокирования наполнения депо внеклеточным кальцием отток ионов калия из клетки является кратковременным и стойкого снижения мышечного тонуса не происходит). Исследования показали, что при любой патологии, сопровождающейся спастическим гладкомышечным компонентом, включая билиарные расстройства, мебеверин снижает интенсивность боли в среднем на 5–6 баллов по визуальной аналоговой шкале. Уже через 15 мин после приема 200 мг мебеверина спастическая боль ослабевает или купируется. Мебеверин характеризуется селективностью действия на гладкомышечные клетки желудочно-кишечного тракта, отсутствием холинергических эффектов, вазодилатирующего и кардиотропного влияния. Кумуляция мебеверина в организме не происходит; в многочисленных клинических исследованиях подтверждена безопасность применения у взрослых в разных возрастных группах. Режим назначения мебеверина: «по требованию» 200 мг внутрь, либо курсовое лечение по 200 мг 2 раза в день за 20 мин до еды в течение 10–30 дней.

Для купирования диспепсических явлений, часто сопутствующих ЖКБ («плохая переносимость жирной и обильной пищи»), применяют спазмолитики, пеногасители, а также гимекромон, оказывающий холецистокининоподобное действие (*класс В клинических рекомендаций в купировании билиарной боли*).

Альверин+симетикон благодаря комбинационному составу способствует не только устранению спазма и боли (альверин, селективный спазмолитик), но и за счет наличия в составе оптимальной дозы пеногасителя быстрому купированию метеоризма, часто возникающего у пациентов с заболеваниями жёлчных путей. Режим



Рис. 5. Естественное течение ЖКБ (появление симптомов и развитие осложнений).

дозирования: прием «по требованию» 1 табл. (60 мг+300 мг) внутрь при дискомфортных ощущениях и вздутии либо курсовое лечение по 1 табл. 2–3 раза в день до еды в течение 14–30 дней или более длительно (*класс В клинических рекомендаций в купировании метеоризма*).

Гимекромон — высокоселективный спазмолитик, синтетический аналог умбеллиферона, содержащегося в плодах аниса и фенхеля, которые издавна применяют как спазмолитические средства. Гимекромон оказывает холецистокиноподобное расслабляющее воздействие на сфинктер Одди. В слепых исследованиях установлена высокая эффективность гимекромона в купировании билиарной боли. Препарат не противопоказан при ЖКБ и холецистолитиазе. Действие гимекромона реализуется только на уровне жёлчных путей; абсорбция в системный кровоток не превышает 3%, что во многом объясняет высокую селективность воздействия на сфинктер Одди.

Расслабляя сфинктер Одди и улучшая отток жёлчи в двенадцатиперстную кишку, гимекромон может способствовать снижению литогенности жёлчи. Препарат можно добавить к терапии УДХК с целью растворения жёлчных камней.

Режим дозирования: прием «по требованию» 200–400 мг внутрь при дискомфортных ощущениях либо курсовое лечение по 200–400 мг 3 раза в день за полчаса до еды в течение 14–30 дней или более длительно (*класс В клинических рекомендаций*).

Применение **прокинетики** (**домперидон, итоприд, тримебутин**), воздействующих на верхние отделы желудочно-кишечного тракта, при лечении больных с ЖКБ обосновано тем, что у них нередко возникают диспепсические рас-

стройства, а моторика жёлчных путей тесно связана с моторикой желудка и двенадцатиперстной кишки.

Тримебутин как агонист периферических μ -, κ - и δ -опиатных рецепторов дает прокинетики и одновременно выраженный спазмолитический эффект, в связи с чем он является универсальным модулятором моторики всех отделов пищеварительного тракта. Исследования показывают, что тримебутин быстро (в течение 1 ч) купирует абдоминальные боли и диспепсические нарушения при заболеваниях ЖП (*класс С клинических рекомендаций*).

Режим дозирования тримебутина: курсовое лечение по 200 мг 3 раза в день независимо от приема пищи в течение 30 дней, для профилактики рецидивов — по 100 мг 3 раза в день до 3 месяцев. Больные хорошо переносят препарат.

Прогноз

Общая закономерность течения ЖКБ отражена на рис. 5.

У мужчин при бессимптомном течении риск появления симптомов или осложнений относительно низкий: 10% в течение 5 лет, 15% — 10 лет, 18% — 15 лет.

Если симптомы не появились в течение 15 лет, вероятность их развития при дальнейшем наблюдении невысока. У большинства пациентов, у которых развились осложнения, ранее уже отмечались болевые ощущения; то же можно сказать о больных с сахарным диабетом с «молчащими» камнями.

Из накопленного опыта следует, что:

- кумулятивный риск смерти от ЖКБ при выжидательной тактике низкий;
- нет оснований рекомендовать ХЭ с целью профилактики.

При наличии приступов билиарной боли осложнения наблюдаются существенно чаще. При сахарном диабете риск септических осложнений несколько выше, однако он точно не определен.

Риск развития рака ЖП у больных с ЖКБ повышен по сравнению с популяцией лиц без жёлчных камней. Наиболее высок риск (около 20%) при «фарфоровом» ЖП, поэтому при выявлении этого состояния показана профилактическая ХЭ.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Лалина Т.Л.*, ред. Гастроэнтерология: Национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 700 с. 616.3 Г226.

1. *Ivashkin V.T., Lapina T.L.*, eds. Gastroenterology: National manuals. - M.: GEOTAR-Media, 2008. - 700 p 616.3 G22 6.
2. *Калинин А.В., Хазанов А.И.*, ред. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Руководство для врачей. - М.: Миклош, 2007. - 600 с. 616.3 Г22.

2. *Kalinin A.V., Khazanov A.I.*, eds. Gastroenterology and hepatology: diagnosis and treatment: Manual for physicians. - M.: Miklosh, 2007. - 600 p. 616.3 G22.
3. *Ивашкин В.Т.*, ред. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 182 с. 616.3 K4912.
3. *Ivashkin V.T.*, ed. Clinical guidelines. Gastroenterology. - M.: GEOTAR-Media, 2008. - 182 p. 616.3 K49 12.
4. *Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Охлобыстин А.В., Буеверов А.О.* Наиболее распространенные заболевания желудочно-кишечного тракта и печени: Справочник для практикующих врачей. - М.: Литтерра, 2008.- 170 с. 616.3 H20.
4. *Ivashkin V.T., Lapina T.L., Okhlobystin A.V., Buyeverov A.O.* The most common gastrointestinal and liver diseases: Manual for general practitioners. - M.: Литтерра, 2008.- 170 p. 616.3 H20.
5. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: Руководство для практикующих врачей / Под общей редакцией *В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова*. - М.: Литтерра, 2009.- 624 с. 615.2 P27.
5. Rational pharmacotherapy in hepatology: manual for general practitioners/ ed.: V.T. Ivashkin, A.O. Buyeverov. - M.: Litterra, 2009. - 624 p. 615.2 P27.
6. ACOG Committee on Obstetric Practice. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. ACOG committee opinion no. 299, September 2004. *Obstet Gynec.* 2004; 104:647-51.
7. *Alimoglu O., Ozkan O.V., Sahin M., Akcakaya A., Eryilmaz R., Bas G.* Timing of cholecystectomy for acute biliary pancreatitis: outcomes of cholecystectomy on first admission and after recurrent biliary pancreatitis. *Wld J Surg.* 2003; 27:256-9.
8. *Attili A.F., De Santis A., Capri R., Repice A.M., Maselli S.* The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. *Hepatology.* 1995; 21:655-60.
9. *Berger M.Y., Olde Hartman T.C., Bohnen A.M.* Abdominal symptoms: do they disappear after cholecystectomy? *Surg Endosc.* 2003; 17:1723-8.
10. *Byrne M.F., Suhocki P., Mitchell R.M., Pappas T.N., Stiffler H.L., Jowell P.S.*, et al. Percutaneous cholecystostomy in patients with acute cholecystitis: experience of 45 patients at a US referral center. *J Am Coll Surg.* 2003; 197:206-11.
11. *Huang C.S., Lein H.H., Tai F.C., Wu C.H.* Long-term results of major bile duct injury associated with laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2003; 17:1362-7.
12. *Leitzmann M.F., Giovannucci E.L., Rimm E.B., Stampfer M.J., Spiegelman D., Wing A.L.*, et al. The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. *Ann Intern Med.* 1998; 128:417-25.
13. *Nakeeb A., Comuzzie A.G., Martin L, Sonnenberg G.E., Swartz-Basile D., Kissebah A.H.*, et al. Gallstones: genetics versus environment. *Ann Surg.* 2002; 235:842-9.
14. *Papi C., Catarci M., D'Ambrosio L., Gili L., Koch M., Grassi G.B.*, et al. Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99:147-55.
15. *Puggioni A., Wong L.L.* A meta-analysis of laparoscopic cholecystectomy in patients with cirrhosis. *J Am Coll Surg.* 2003; 197:921-6.
16. *Syngal S., Coakley E.H., Willett W.C., Byers T., Williamson D.F., Colditz G.A.* Long-term weight patterns and risk for cholecystectomy in women. *Ann Intern Med.* 1999; 130:471-7.
17. *Testoni P.A.* Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Wld J Gastroenterol.* 2014 Dec 7; 20(45): 16891-901.
18. *Tham T.C, Vandervoort J., Wong R.C., Montes H., Roston A.D., Slivka A.*, et al. Safety of ERCP during pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:308-11.
19. *Trowbridge R.L., Rutkowski N.K., Shojania K.G.* Does this patient have acute cholecystitis? *JAMA.* 2003; 289:80-6.
20. *Tse F., Liu L., Barkun A.N., Armstrong D., Moayyedi P.* EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2008; 67:235-44.
21. *Vettrhus M., Soreide O., Solhaug J.H., Nesvik I., Sondenaa K.* Symptomatic, non-complicated gallbladder stone disease. Operation or observation? A randomized clinical study. *Scand J Gastroenterol.* 2002; 37:834-9.
22. *Ward S., Rogers G.* Diagnosis and management of gallstone disease: summary of NICE guidance. *Br Med J* 2014; 349.