

**ПРОФИЛЬНАЯ КОМИССИЯ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ
«ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ**

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Клинические рекомендации по диагностике и лечению

Москва - 2015

Академик РАН В.Т. Ивашкин, профессор Е.К. Баранская, доцент А.В. Охлобыстин, доцент Ю.О. Шульпекова

Список сокращений

АЛТ	Аланиновая трансаминаза
АСТ	Аспарагиновая трансаминаза
МР-ХПГ	Магнитнорезонансная холангиопанкреатография
ЖК	Желчные кислоты
ЖКБ	Желчнокаменная болезнь
ЖП	Желчный пузырь
УДХК	Урсодеоксихолевая кислота
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФЛ	Фосфолипиды
ХС	Холестерин
ЭндоУЗИ	Эндоскопическое ультразвуковое исследование
ЭРХПГ	Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

АМетодология

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

Методы, использованные для оценки качества и силы

доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Уровни доказательности (классификация Оксфордского центра доказательной медицины) (Таблица 1):

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 полужэкспериментальном исследовании другого типа.
3	Доказательства, полученные в хорошо спланированных не экспериментальных 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.
--

Методы, использованные для анализа доказательств:

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

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

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

Экономический анализ:

- анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

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, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны 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 систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

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

Определение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ, син. холелитиаз) – хроническое заболевание с генетической предрасположенностью, при котором наблюдается образование камней в желчных путях.

При образовании камней в желчном пузыре (ЖП) говорят о «холецистолитиазе», в общем желчном протоке – о «холедохолитиазе», во внутрипеченочных протоках - о «внутрипеченочном холелитиазе» (рисунок 1).

Рисунок 1. Возможная локализация желчных камней.



Основной код по МКБ-10

К80 Желчнокаменная болезнь.

Эпидемиология

ЖКБ характеризуется достаточно высокой распространенностью в странах с западным стилем жизни (Европа, Северная Америка, Россия): это заболевание регистрируется с частотой $\approx 10-15\%$. Столь высокую частоту, помимо вклада генетических факторов, объясняют особенностями питания потреблением повышенного количества простых углеводов.

В Африке, странах Азии и Японии распространенность ЖКБ ниже - 3,5-5%.

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

Основные факторы риска развития ЖКБ:

1) возраст. Заболеваемость ЖКБ четко коррелирует с возрастом. В странах с

западным стилем жизни частота выявления ЖКБ в пожилом возрасте достигает 30%. Однако максимальная частота клинических проявлений ЖКБ регистрируется в возрасте 40-69 лет.

2) женский пол. Риск развития ЖКБ у женщин выше примерно в 2-3 раза, что связывают с влиянием эстрогенов на литогенный потенциал. Однако различия в заболеваемости мужчин и женщин сглаживаются с возрастом: 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.

3) беременность. Риск развития ЖКБ повышается на фоне беременности, особенно при повторных беременностях (вероятность камнеобразования увеличивается в 10-11 раз). При беременности билиарный сладж развивается у 20-30% пациенток, камни - в 5-12% случаев. Однако регистрируются случаи спонтанного растворения камней после родов.

4) заместительная гормональная терапия в постменопаузе (риск ЖКБ возрастает в 3,7 раза).

5) прием эстрогенов – у лиц обоих полов.

6) отягощенная наследственность по ЖКБ (риск повышен в 4-5 раз).

7) ожирение, гипертриглицеридемия. Среди лиц с метаболическим синдромом ЖКБ выявляется \approx в 20 % случаев.

8) сахарный диабет (риск повышен в 3 раза).

9) цирроз печени (риск повышен в 10 раз).

10) применение лекарственных средств, влияющих на концентрацию холестерина в желчи, моторику желчных путей или способных к кристаллизации в желчи (соматостатина, фибратов, цефтриаксона).

11) быстрое похудание, бариатрические вмешательства (вероятность развития ЖКБ >30%).

12) поражение терминальных отделов подвздошной кишки.

13) достаточно продолжительное полное парентеральное питание.

В последние десятилетия отмечается рост частоты ЖКБ у детей и подростков; наиболее вероятная причина этого - «эпидемия избыточного веса».

История изучения заболевания

Сведения об обнаружении желчнокаменных камней обнаружены в старинных источниках. Желчные камни использовались в качестве ритуальных украшений и в культовых обрядах. Описания признаков ЖКБ приводятся в трудах Гиппократ, Авиценны, Цельса. Сохранились сведения, что основоположники медицинской науки древности Гален, Везалий обнаруживали желчные камни при вскрытии трупов. Французский врач Жан Фернель (J. Fernel) в XIV веке описал клиническую картину желчнокаменной болезни, а также установил ее связь с желтухой. Немецкий анатом А. Фатер (A. Vater) в XVIII веке описал морфологию желчных камней и указывал, что причиной их образования служит сгущение желчи. Химическое исследование желчных камней впервые было предпринято Д. Галеати (D. Galeati) в середине XVIII века. Сведения о желчнокаменной болезни, накопленные к тому времени обобщил немецкий анатом и физиолог А. Галлер (A. Haller) в трудах «Opuscula pathologica» и «Elementa physiologiae corporis humani» в середине XVIII века. А. Галлер разделил все желчные камни на два класса: 1) большие яйцеобразные, как правило, одиночные, состоящие из «безвкусного желтого вещества, которое при подогревании плавится и способно гореть», и 2) более мелкие, темно окрашенные, многогранные, которые обнаруживаются не только в пузыре, но и желчных ходах. Таким образом, современная классификация желчных камней с разделением их на холестериновые и пигментные фактически была обоснована уже давно. Современник Галлера Ф. П. де ла Саль (F.P. de la Salle) выделил из желчных камней субстанцию, «похожую на жировоск», представленную тонкими серебристыми пластинками. В конце XVIII-начале XIX веков холестерин был выделен в чистом виде А. де Фуркруа (A. de Fourcroy), а из желчи – немецким химиком Л. Гмелиным (L. Gmelin) и французским химиком М. Шеврёлем (M. Chevreul); последний назвал его холестерином (от греч. chole – желчь, stereos – объемный). В середине XIX века появились первые теории происхождения желчных камней, среди которых выделились два основных направления: 1) первопричина образования камней - нарушенное состояние печени, которая продуцирует патологически измененную желчь, 2) первопричина - патологические изменения (воспаление, стаз) в желчном пузыре. Основатель первого направления - английский врач Дж. Тудикум (G. Thudichum). Приверженцем второго был С. П. Боткин, который указывал на значение воспалительных изменений в развитии желчнокаменной болезни и подробно описавший симптоматику заболевания и лечебные подходы. Одну из первых экспериментальных моделей калькулезного холецистита создал П. С. Иконников в 1915 г. В конце XIX века предприняты первые

попытки хирургического лечения желчнокаменной болезни: в 1882 г. Карл Лангенбах (C. Langenbuch) провел первую в мире холецистэктомию, 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 1947г. описан «постхолецистэктомический синдром» который подразумевает сохранение симптомов или их появление после удаления ЖП. Следует отметить значительную клиническую гетерогенность этого понятия, и исследования в этом направлении продолжаются по сей день. В конце XX века на смену традиционной холецистэктомии пришли менее инвазивные методы – лапароскопическая холецистэктомия (впервые выполнена в Германии Э. Мюге (E. Muge) в 1985 г., и холецистэктомия из минидоступа, или «мини холецистэктомия» (М. И. Прудков, 1986 г., Ветшев П. С. и соавт., 2005 г.). В настоящее время активно внедряется робот-ассистированная технология лапароскопической холецистэктомии. В конце XX-начале XXI сделаны важные открытия в области изучения генетической предрасположенности к ЖКБ. Накоплен опыт успешного применения урсодеооксиголевой кислоты в растворении желчных конкрементов. В последние годы проблема ЖКБ привлекает повышенное внимание в связи с «эпидемией избыточного веса» и участвовавшими случаями образования камней у детей и подростков.

Этиология и патогенез

Причиной образования камней служит избыточная концентрация желчи.

Различают камни двух основных видов (рисунок 2):

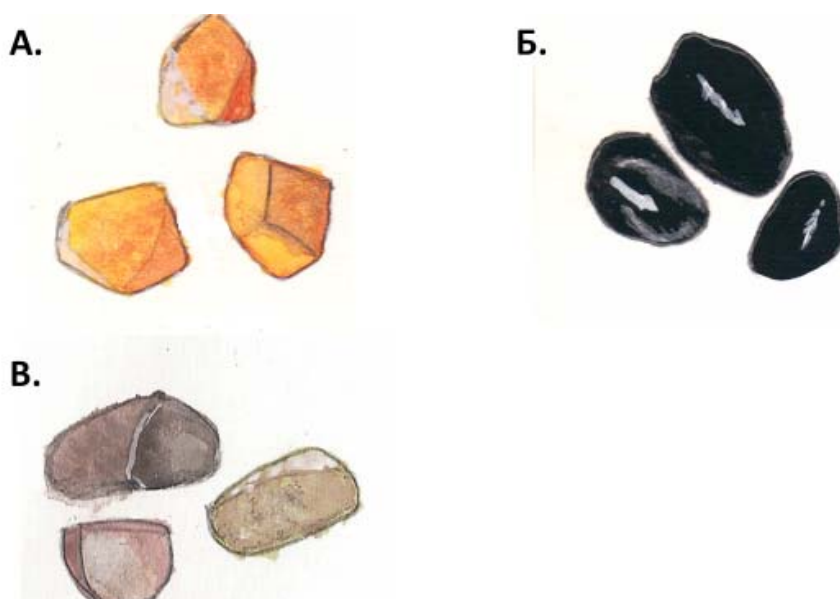
1) *Холестериновые*. Содержание холестерина (ХС) в них >50% (и даже >90% в так называемых «чисто холестериновых камнях»). Также в их состав входят желчные пигменты, соли кальция, матрикс состоит из гликопротеинов слизи. Для чисто холестериновых камни обычно имеют более крупный размер, единичные, желто-вато-белые. На поверхности холестериновых камней может образоваться кальциевая раковина.

2) *Пигментные*. Содержание холестерина в них <20%, они состоят преимущественно из кальция билирубината и полимероподобных комплексов кальция и гликопротеинов слизи. Пигментные камни, в свою очередь, разделяют на 2 подтипа:

а. Черные (состоящие преимущественно из кальция билирубината, обычно множественные, легко крошащиеся, размером <5 мм, рентгенопозитивные в 50-75% случаев). Образование черных камней наиболее характерно для гемолиза и цирроза печени.

в. Коричневые (состоящие из кальциевых солей неконъюгированного билирубина, муциновых гликопротеинов, холестерина, пальмитата и стеарата кальция; мягкие, слоистые, рентгеногегативные). Образование коричневых камней свойственно хроническому воспалительному процессу во внутри- и внепеченочных желчных путях. В ядре камня могут обнаруживаться включения бактериальных компонентов, что подтверждает возможную связь с инфекцией.

Рисунок 1. Виды желчных камней: А) холестериновые, Б) черные пигментные, В) коричневые пигментные.



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

Механизмы формирования желчных камней при наличии определенных факторов риска развития билиарного сладжа и ЖКБ, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Факторы, предрасполагающие к образованию билиарного сладжа, ХС- и пигментных желчных камней.

Холестериновые камни	
Факторы	Механизмы
1. Демографические/генетические факторы: <ul style="list-style-type: none"> самая высокая распространенность среди североамериканских индейцев, чилийских индейцев, чилийцев латиноамериканского происхождения 	↑ секреция ХС в желчь, снижение секреции ФЛ, связанные с генетическими факторами

<ul style="list-style-type: none"> • более высокая распространенность в Северной Европе и Северной Америке по сравнению с Азией • самая низкая распространенность в Японии • семейная предрасположенность 	
2. Ожирение, метаболический синдром	↑ секреции ХС в желчь, ↓ моторики ЖП из-за снижения чувствительности к холецистокинину
3. Сахарный диабет 2 типа	То же
4. Похудание на фоне низкокалорийной, особенно очень низкокалорийной диеты (≤800 ккал в сутки)	Мобилизация ХС из тканей с ↑ его секреции в желчь; ↓ энтерогепатической циркуляции ЖК. Эстрогены стимулируют печеночные липопротеиновые рецепторы, ↑ захват ХС из пищи и его секрецию в желчь; ↓ превращение ХС в его эфиры; угнетают секрецию ЖК в желчь
5. Женский пол	То же
6. Прием препаратов эстрогенов	То же
7. Возраст старше 40 лет	↑ секреции ХС в желчь, ↓ пула и секреции ЖК, ↑ секреции муцинов?
8. Снижение моторики ЖП с формированием билиарного сладжа: А. Продолжительное полное парентерального питание Б. Голодание В. Беременность Г. Влияние лекарств (в частности, октреотида)	↓ опорожнения ЖП
9. Терапия клофибратом	↑ секреции ХС в желчь
10. Снижение секреции ЖК А. Первичный билиарный цирроз Б. Дефект гена CYP7A1 В. Поражение терминального отдела ileum	↓ содержания ЖК в желчи
11. Дефект гена MDR3	↓ содержания ФЛ в желчи
12. Смешанные нарушения А. Высококалорийное питание - с высоким содержанием жира и простых углеводов.	↑ секреция ХС в желчь

Последнее играет главную роль Б. Повреждения спинного мозга	↓ содержания ЖК в желчи ↓ опорожнения ЖП
Пигментные камни	
1. Демографические/генетические факторы: Азия, проживание в сельской местности 2. Хронический гемолиз 3. Алкогольный цирроз печени 4. Пернициозная анемия 5. Муковисцидоз 6. Хроническая инфекция желчных путей, паразитоз 7. Возраст 8. Заболевания/резекция подвздошной кишки, обходные анастомозы	↑ секреции муцинов, иммуноглобулинов Деконъюгация билирубина Повышенное всасывание неконъюгированного билирубина из-за попадания ЖК в толстую кишку

Образование холестериновых камней

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

Холестерин (ХС) – один из основных компонентов желчи; в водной фазе он находится во взвешенном состоянии - в виде смешанных мицелл или пузырьков включающих ХС, фосфолипиды (ФЛ), желчные кислоты (ЖК). ХС и ФЛ секретируются гепатоцитами в желчь в виде однослойных пузырьков, которые затем превращаются в смешанные мицеллы.

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

Образование литогенной желчи - важнейший этап камнеобразования. Непосредственные причины образования литогенной желчи:

1) повышенное образование ХС:

- вследствие повышенной активности гидроксиметилглутарил-коэнзима А (HMG-CoA) редуктазы – фермента, определяющего скорость синтеза холестерина в печени

- вследствие повышенного захвата холестерина клетками печени из кровотока и его переноса в желчь (в частности, на фоне употребления высококалорийной пищи, богатой углеводами и ХС),

2) измененное соотношение ХС, ФЛ, ЖК:

- вследствие наследственных особенностей активности ферментов, контролирующих синтез и перенос этих составляющих (таблица 2, рисунок 3),

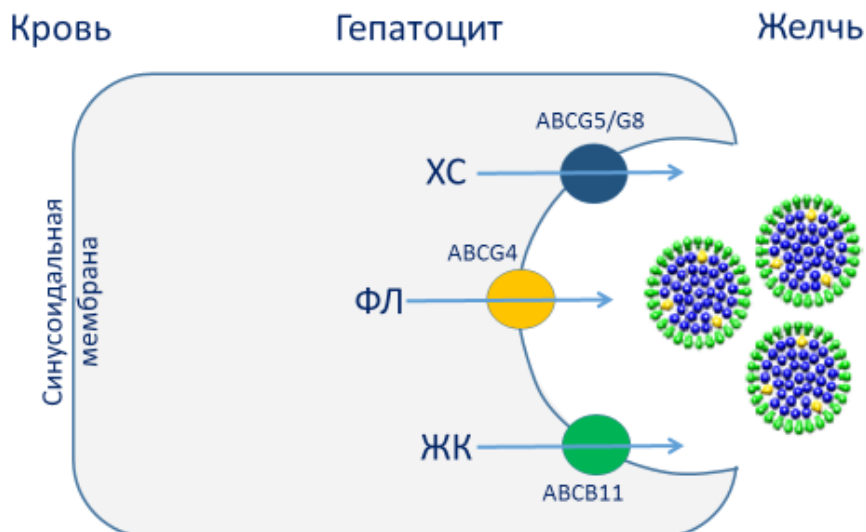
- вследствие снижения синтеза ЖК в печени и нарушения их энтеро-гепатической циркуляции.

Главным фактором, определяющим скорость захвата ЖК из кровотока и их перенос в желчь, служит активность транспортеров ЖК на каналикулярной мембране гепатоцита - обращенной в сторону желчного канальца.

Таблица 2. Изменения соотношения ХС, ФЛ и ЖК в желчи при наличии генетических изменений активности ферментов, контролирующих обмен и транспорт ХС.

Фермент и его активность, обусловленная генетическими особенностями	Относительное содержание в желчи		
	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

Рисунок 3. Кассета транспортеров компонентов желчи на каналикулярной мембране гепатоцита.



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

У пациентов с ЖКБ повышение содержания холестерина в пище влечет за собой повышение секреции ХС в желчь. При отсутствии ЖКБ секреция ХС не повышается даже на фоне обогащенного ХС питания. Таким образом, генетические факторы вместе с высококалорийным и богатым ХС питанием создают основу для развития ЖКБ.

Роль генетических факторов подтверждается исследованиями близнецов. У монозиготных близнецов вклад генетических факторов можно оценить в 25%, условий окружающей среды – в 13%, индивидуальных особенностей стиля жизни – в 62%.

Описан полиморфизм гена, кодирующего строение белка ABCG5/G8 – внутрипеченочного переносчика ХС – при котором повышена его секреция в желчь (таблица 2).

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

По-видимому, в большинстве случаев ЖКБ имеет полигенное происхождение, однако могут быть и случаи моногенного наследования. Так, при мутации гена СYP7A1 с дефицитом холестерин-7-гидроксилазы, катализирующей первый этап превращения ХС в ЖК, наблюдается относительный дефицит ЖК. У гомозиготных носителей мутантного гена СYP7A1 всегда развиваются гиперхолестеринемия и ЖКБ. Гетерозиготы лишь предрасположены к этим отклонениям.

При мутации гена MDR3 (ABCB4), кодирующего экспортную помпу ФЛ на каналикулярной мембране гепатоцитов, угнетен их перенос в желчь; в результате наблюдается гиперсатурация желчи 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 ЖКК, дополнительно способствуют перенасыщению желчи ХС. Повышенное гидроксилирование холевой кислоты приводит к с замещением ее пула возросшим пулом деоксихолевой кислоты. Чрезмерное поступление деоксихолата в желчь сопровождается гиперсекрецией ХС.

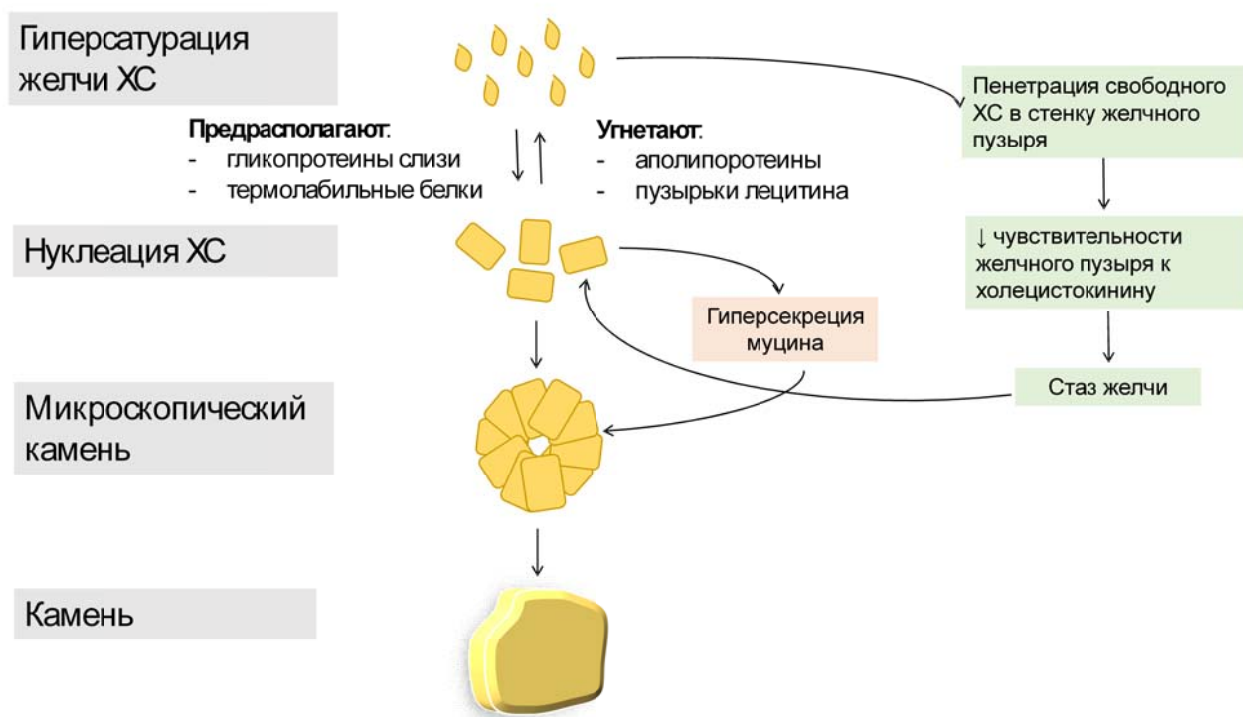
Необходимые условия формирования камней (рисунок 4).

1. Перенасыщение желчи ХС. Это необходимое, но не достаточное условие камнеобразования. В большинстве случаев время нахождения желчи в ЖП недостаточно велико для осаждения и роста кристаллов ХС и роста.

2. 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 все видимости, нуклеация кристалла моногидрата ХС и его рост, возникает в слое муцинового геля. Слияние пузырьков образует жидкие кристаллы, которые затем превращаются в твердые кристаллы. Дальнейший рост происходит вследствие оседания перенасыщенных ХС пластинчатых структур и пузырьков.

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

Рисунок 4. Этапы образования ХС-камней [по N.J. Greenberger, G. Paumgartner, 2015г., с изменениями].



Билиарный сладж можно охарактеризовать как образование толстого слоя слизистого материала, состоящего из кристаллов лецитин-ХС, моногидрата ХС, билирубината кальция, муцинового геля. При сладже обычно образуется полулунный слой осадка в наиболее низко расположенной части ЖП, который имеет характерный УЗ-вид. Для развития билиарного сладжа необходимы нарушение баланса между выработкой и деградацией муцина и нуклеация компонентов желчи на фоне перенасыщения ХС и кальция билирубинатом.

Билиарный сладж можно рассматривать как ступень, предшествующую образованию ХС-камней. Согласно наблюдениям, в течение ближайших 2 лет сладж в $\approx 18\%$ случаев он исчезает, в 60% - исчезает и появляется вновь, в 14% - образуются желчные камни, в 6% случаев возникают приступы билиарной колики.

Сладж часто развивается при нарушении сократительной функции ЖП и ассоциирован практически с теми же факторами, что и ЖКБ (таблица 1).

Образование пигментных камней

Пигментные камни чаще наблюдаются у лиц азиатского происхождения, сельского населения, при хроническом гемолизе, бактериальной контаминации желчных путей, заболеваниях с поражением подвздошной кишки (в частности, при болезни Крона), наложении анастомозов, муковисцидозе, циррозе печени, синдроме Жильбера (см. таблицу 1).

При инфекции желчевыводящих путей (*E.coli*) и паразитозе (*Ascaris lumbricoides*, *Opistorchis sinensis*) под влиянием β-глюкуронидазы бактерий происходит деконъюгация билирубина, он становится нерастворимым и включается в состав камней.

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

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

Клиническая картина

«Классический тип» пациента с ЖКБ – женщина старше 40 лет, гиперстенического телосложения, с повышенной массой тела и родами в анамнезе. Однако следует помнить о нарастающей частоте заболеваемости молодых людей и даже детей с повышенной массой тела.

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

Главные клинические проявления ЖКБ представлены приступами желчной колики и острого холецистита.

Также возможно развитие холангита, атак острого билиарного панкреатита. Возможность развития хронического билиарного панкреатита остается предметом дискуссий.

Желчная (билиарная, печеночная) колика - самое частое и характерное проявление ЖКБ. Причиной развития колики служит вклинение камня в шейку ЖП или его попадание в пузырный проток или холедох. Обструкция и рефлексорный спазм вызывают повышение внутрипросветного давления и появление висцеральной боли.

В типичных случаях желчная колика развивается через 1-1,5ч после употребления жирной, жареной пищи или непривычно большого объема пищи после длительного ограничения, быстро нарастает по интенсивности, достигая «плато», при этом она выраженная и достаточно постоянная, распирающая (рисунок 5). Название «колика», означающее сильную схваткообразную боль, не совсем точно отражает характер

желчной колики, так как не носит волнообразно усиливающегося характера. В англоязычной литературе для обозначения подобных приступов применяют термин «билиарная боль» (см. таблицу 5).

Смещение камня также могут провоцировать тряская езда, наклоны туловища. Продолжительность желчной колики может составлять от нескольких минут до нескольких часов. Боль локализуется в эпигастрии и правом подреберье, может иррадиировать под правую лопатку, в межлопаточное пространство, на уровне нижних грудных позвонков, в правое плечо и шею справа (рисунок 6). Часто сопровождается тошнотой, рвотой, не приносящей облегчения, и вегетативными проявлениями – тахили или брадикардией, изменениями артериального давления, явлениями пареза кишечника или позывами на стул, повышением температуры тела до субфебрильных значений. Пациент мечется в постели. Приступ разрешается при введении спазмолитиков или самопроизвольно. Боль обрывается быстро, реже - постепенно.

Рисунок 5. Отличия билиарной «колики» от кишечной и почечной по характеру боли.

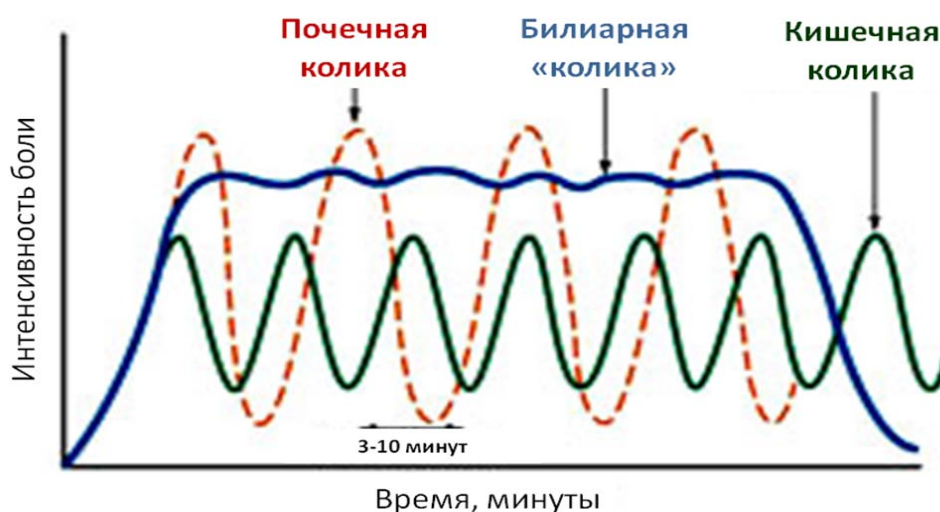
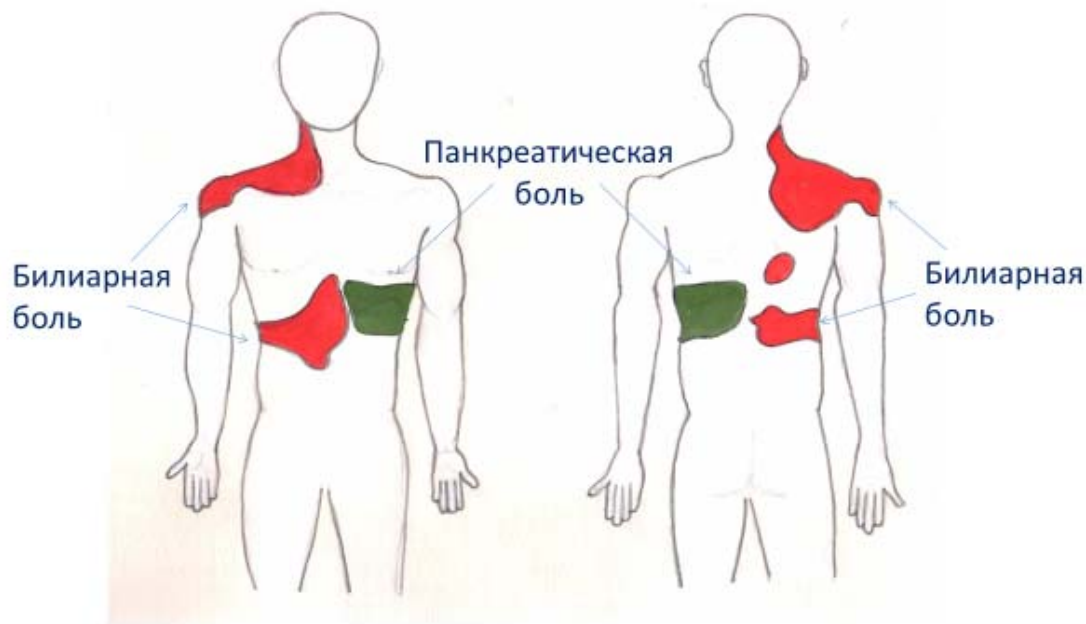


Рисунок 6. Локализация боли при заболеваниях желчных путей и поджелудочной железы.



Нередко желчная колика развивается в ночное время, через несколько часов после засыпания. Согласно выводам исследователей из Дании, боль в правом верхнем квадранте живота в ночные часы достаточно специфична именно для патологии желчных путей.

Приступы желчной колики могут носить 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.

Если приступ билиарной колики продолжается > 6 ч, следует подозревать развитие острого холецистита (см. ниже). При повышении сывороточного билирубина и/или уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови следует исключать камень холедоха. 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 желчи под действием фосфолипазы, а также других тканевых факторов;

3) бактериальной инфекцией, признаки которой отчетливо обнаруживаются у 50-85% пациентов (при остром холецистите из пузырной желчи чаще всего высеваются *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Clostridium spp.*).

Острый холецистит обычно начинается как атака билиарной боли, которая принимает нарастающий характер, становится более разлитой, захватывая правое подреберье. Как и при желчной колике, боль может иррадиировать в межлопаточную область, правую лопатку или плечо (рисунок 6). У 60-70% отмечаются указания на наличие в прошлом сходных симптомов, которые спонтанно разрешались. Постепенно присоединяются признаки раздражения брюшины:

- более отчетливая локализация и нарастающий характер боли,
- ее усиление при сотрясении и глубоком дыхании,
- явления илеуса (анорексия, повторная рвота, вздутие живота, ослабление перистальтических шумов),
- характерные симптомы, определяемые при пальпации (таблица 3).

Более характерна лихорадка низких градаций (38-39° С), однако возможна высокая лихорадка с ознобом. В более позднем периоде - при воспалении желчных протоков и лимфоузлов - может присоединяться желтуха. В отсутствие такого осложнения как перфорация ЖП признаки разлитого перитонита обычно не наблюдаются.

В общем анализе крови выявляется лейкоцитоз (обычно в пределах $10-15 \times 10^{12}/л$ со сдвигом влево), в биохимическом анализе могут быть обнаружены умеренная гипербилирубинемия (общий билирубин обычно $<85,5$ мкмоль/л, прямой < 5 мг/дл) и умеренное повышение трансаминаз.

На основании одних только клинических данных безошибочно исключить развитие острого холецистита сложно; важное значение имеют дополнительные методы исследования (см. ниже).

Таблица 3. Данные пальпации живота при остром холецистите.

Приемы	Данные
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	Выраженная болезненность (пациент

высвобождением брюшной стенки Перкуссия в проекции ЖП	вскрикивает) – симптом Щеткина-Блюмберга
Введение пальцев под реберную дугу на высоте вдоха или при кашле	Выраженная болезненность (пациент вскрививает, возможен рефлекторный ларингоспазм)- симптом Мерфи

Несвоевременная диагностика острого холецистита чревата риском смертельно **опасных осложнений** – эмпиемы, гангрены, перфорации ЖП, развития желчного перитонита. Для эмпиемы и развивающейся гангрены характерно усиление болей в правом подреберье и повышение температуры тела на фоне острого холецистита, нарастание лейкоцитоза $>15 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, несмотря на адекватную антибактериальную терапию. По мере нарастании степени гангренозных изменений возможно стихание боли. Подробное рассмотрение осложнений выходит за рамки данного обзора.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика боли в правом верхнем квадранте живота, которая типична для ЖКБ, подчас представляет существенные трудности. В таблице 4 представлены основные нозологические формы, между которыми следует проводить различие. **Это особенно актуально в отношении ишемической болезни сердца.**

Таблица 4. Дифференциальная диагностика боли в правом верхнем квадранте живота.

Заболевание	Характеристика боли	Дополнительные исследования
Билиарная боль	Постоянного характера, быстро нарастает по интенсивности с достижением «плато», длится 4-6 ч, может отдавать в надлопаточную область справа	УЗИ органов брюшной полости
Острый холецистит	Более продолжительная (> 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, тошнота, отрыжка, плохая переносимость жирной пищи	Эндоскопическое исследование верхних отделов же-

		лудочно-кишечного тракта
Язва 12-перстной кишки	Боль через 2 ч после приема пищи, облегчающаяся 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 или эпигастральной области; может иметь сходство с билиарной болью	Электрокардиография, активность кардиоспецифических ферментов в крови. АСТ<150 Ед/л, АЛТ может быть в норме.

Приступ желчной колики необходимо дифференцировать с проявлениями нижнего инфаркта миокарда, начинающейся атакой панкреатита, а также кишечной коликой. Поэтому важно полноценное физикальное исследование пациента с оценкой состояния всех систем.

Для исключения инфаркта миокарда, особенно у лиц с факторами риска ИБС, целесообразно проводить регистрацию ЭКГ.

Атака панкреатита характеризуется присоединением интенсивной боли опоясывающего характера, повторной рвотой.

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

Жалобы на 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 встречаются при ЖКБ, но не являются специфичными для нее. Подобные симптомы нередко обозначаются как «плохая переносимость жирной или обильной пищи» и связаны с нарушенной реакцией на энтерогормоны – холецистокинин и УУ-пептид.

При наличии типичной билиарной боли необходимо безотлагательно провести ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. УЗИ обладает 99%-ной специфичностью в отношении выявления желчных камней, 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 подозревать дис-

кинезию желчных путей. Для дискинезии характерна низкая фракция сокращения ЖП (<50%) по данным холецистосцинграфии с холецистокинином.

В таблице 5 приведены некоторые признаки, облегчающие дифференцирование острого калькулезного холецистита от других заболеваний.

Таблица 5. Признаки, позволяющие дифференцировать острый калькулезный холецистит от других заболеваний.

	Отличие от симптомов острого холецистита	Данные дополнительных методов
Кишечная непроходимость	Схваткообразный характер боли Нехарактерная для холецистита локализация Усиление перистальтики «Шум плеска», положительный симптом Валя	Обзорная рентгеноскопия брюшной полости: вздутие кишечных петель и уровни жидкости
Перфорация пептической язвы	Язвенный анамнез Острейшее начало с «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 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 пр.: признаки поражения мочевых путей

Предварительный диагноз ЖКБ основывается на данных расспроса, анамнеза, осмотра, выявления типичных факторов риска этого заболевания (см. таблицу 1).

Для подтверждения диагноза необходимо прибегнуть к методам лучевой диагностики с целью визуализации камней и определения формы болезни (таблица 6).

УЗИ печени и желчных путей (УЗИ) – метод выбора в диагностике ЖКБ в силу высокой чувствительности в выявлении камней ЖП, безопасности и широкой доступности. УЗИ не обладает достаточной чувствительностью в диагностике холедохолитиаза, что во многом обусловлено глубиной залегания терминального отдела холедоха. Косвенный признак холедохолитиаза – расширение холедоха – наблюдается не всегда.

При подозрении на ЖКБ необходимо прибегнуть к УЗИ (*класс С клинических рекомендаций*).

УЗИ признаки при остром холецистите подробнее см. ниже в данном разделе.

При УЗИ может определяться так называемый «нефункционирующий» ЖП – содержащий минимальное количество желчи (сморщенный) или, напротив, растянутый, и не сокращающийся в ответ на желчегонный завтрак.

Обзорная рентгенография брюшной полости позволяет обнаруживать желчные камни при достаточном содержании в них кальция (этим методом выявляются 10-15% холестериновых и около 50% пигментных камней). Рентгенография также применяется в распознавании эмфизематозного холецистита, фарфорового ЖП, известковой желчи, пареза ЖП.

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

Холангиография с внутривенным контрастированием также практически не применяется в силу недостаточно четкого контрастирования желчных путей.

Чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ) представляет собой альтернативный метод контрастирования билиарного дерева в случаях, когда другие способы (МР-ХПГ, ЭРХГ) не применимы. Пункция билиарного дерева, как правило, проводится в 10-м или 11-м межреберьях (есть риск повреждения плевры). Чреспузырный доступ несет более высокий риск утечки желчи. Общая частота тяжелых осложнений процедуры составляет 2-4%.

Эндоскопическая ретроградная холангиография (ЭРХГ) – инвазивный метод, в процессе которого проводится канюлирование большого сосочка с контрастированием холедоха. При выявлении конкремента/ов в холедохе возможно одновре-

менное проведение эндоскопической папиллосфинктеротомии с литоэкстракцией. ЭРХГ в силу своей технической сложности и травматичности сегодня не применяется только с диагностической целью (при подозрении на холедохолитиаз). ЭРХГ в ходе плановой эндоскопической папиллосфинктеротомии с целью обеспечения доступа папиллотомы и визуализации процесса.

При рентгеновских исследованиях с контрастом может определяться так называемый «отключенный» - не поддающийся контрастированию - ЖП. Причинами этого могут служить:

- тотальное заполнение ЖП камнями,
- непроходимость пузырного протока вследствие закупорки камнем или стеноза,
- склероз, сморщивание, кальцификация ЖП.

Магнитнорезонансная холангиопанкреатография (МР-ХПГ) обладает высокой диагностической ценностью в распознавании холедохолитиаза (порядка 90-95%), однако камни размером <3 мм могут не обнаруживаться. Это исследование нельзя проводить пациентам с кардиостимуляторами/дефибрилляторами, несовместимыми с проведением МРТ, что служит существенным препятствием, особенно в когорте пожилых больных.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) панкреато-билиарной зоны обладает даже несколько более высокой диагностической ценностью в распознавании холедохолитиаза (порядка 98%), чем МР-ХПГ, так как позволяет выявлять очень мелкие камни, сладж, стриктуры терминальной части холедоха. Ограничения применения этого метода – его инвазивность и возможность оценивать протоковую систему только в области впадения в 12-п.кишку.

Компьютерная томография не позволяет с достаточной достоверностью судить о наличии камней в желчных путях, т.к. обнаруживает камни, содержащие достаточное количество кальция и поглощающие рентгеновские лучи (не более 50%).

Билиосцинтиграфия - радиоизотопное исследование с ^{99m}Tc мечеными иминодиуксусными кислотами (HIDA, DIDA, DISIDA и др.) основана на быстром захвате из крови радиофармпрепарата, введенного в высокой концентрации, и его экскреции в желчь. Отсутствие достаточной визуализации ЖП при нормальной визуализации дистальной части желчных путей, может указывать на обструкцию пузырного протока, острый или хронический холецистит или перенесенную холецистэктомию.

Таблица 6. Инструментальные методы диагностики ЖКБ.

Диагностические преимущества метода	Факторы, ограничивающие информатив-	Комментарии
-------------------------------------	-------------------------------------	-------------

	ность	
УЗИ желчного пузыря		
Легко выполнимый и доступный	Газообразование Выраженное ожирение Асцит	Метод выбора в обнаружении камней
Точность выявления желчных камней (>95%)		
Одновременное сканирование ЖП, печени, желчных протоков, поджелудочной железы		
Исследование в «реальном времени», позволяющее оценивать объем и сократимость ЖП		
Может применяться при желтухе, беременности		
Позволяет обнаруживать даже очень мелкие камни в ЖП		
Обзорная рентгенография брюшной полости		
Низкая стоимость Доступность	Недостаточная чувствительность. Противопоказания при беременности	Патогномоничные признаки - при кальцинированных камнях, эмфизематозном холецистите, «фарфоровом» желчном пузыре, известковой желчи, парезе ЖП
Радиоизотопное сканирование (HIDA, DIDA, др.)		
Точная идентификация обструкции пузырного протока Одновременная оценка желчных протоков	Противопоказания при беременности. Сывороточный билирубин >6-12 мг/дл. Холецистограмма имеет низкое разрешение	Показана для подтверждения диагноза при подозрении на острый холецистит; менее чувствительна и специфична при хроническом холецистите. Позволяет установить признаки дискинезии («акалькулезной холецистопатии»), особенно при введении ХЦК с целью оценки опорож-

		нения ЖП
Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МР-ХПГ).		Эндо-
скопическое УЗИ		
Высокая чувствительность в выявлении камней холедоха	Точность МР-ХПГ в выявлении камней <3 мм недостаточная.	Методы выбора при наличии расширенного холедоха по данным УЗИ и/или повышения печеночных тестов (подозрении на холедохолитиаз)

*ЖП - желчный пузырь

Инструментальные методы в диагностике острого калькулезного холецистита

Наличие острого холецистита нельзя убедительно исключить, не прибегнув к дополнительным методам, в частности УЗИ и холецистосцинтиграфии (их чувствительность составляет 88% и 97%, соответственно).

Признаки острого холецистита по данным дополнительных методов:

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

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

Принципы лечения

При бессимптомном течении наиболее целесообразно придерживаться тактики наблюдения пациента без активного лечения (*класс С клинических рекомендаций*).

При отсутствии симптомов риск развития симптомов или осложнений, требующих хирургического лечения, достаточно низкий (1-2% в год).

Образ жизни, питание

Поддержание нормальной массы тела и рациональный стиль питания помогает 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 придерживаться стиля питания, обогащенного пищевыми волокнами (свежими фруктами и овощами), злаками (зерновой хлеб, овес, ко-

ричевый рис, продукты с отрубями), полезны фасоль и чечевица, среди мясных продуктов следует отдавать предпочтение содержащим меньшее количество жира – курице, индейке (без кожи), рыбе (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 активность помогает предотвратить повышение массы тела.

Хирургическое лечение

Главным методом хирургического лечения ЖКБ, протекающей с клинической симптоматикой, остается холецистэктомия. Холецистэктомия не только предотвращает осложнения острого холецистита, но и развитие рака ЖП в отдаленном периоде.

В многочисленных работах показано, что холецистэктомия несет низкий риск неблагоприятных исходов, и риск рецидива симптоматики при таком способе лечения наименьший. Лапароскопическая техника обладает явными преимуществами по сравнению с операцией открытым доступом во многих отношениях: менее заметного косметического дефекта, более низкой стоимости, более раннего восстановления работоспособности, более низкой летальности, менее выраженной степени повреждения тканей и боли в послеоперационном периоде и более короткого периода пребывания в стационаре.

В последние годы развивается методика однопортовой лапароскопической холецистэктомии - через один троакарный доступ в параумбиликальной области, дающий минимальный косметический эффект. Операция через однопортовый доступ наиболее оптимальна в случаях неосложненного хронического калькулезного холецистита.

Показания к проведению холецистэктомии представлены в таблице 7.

При необходимости проведения **холецистэктомии во время беременности** (в случаях развития острого холецистита, панкреатита или невозможности употреблять пищу в адекватном количестве из-за появления симптомов) риск оперативного вмешательства для матери и плода наименьший во втором триместре.

Таблица 7. Показания к холецистэктомии и оптимальные сроки для оперативного вмешательства (при отсутствии противопоказаний).

Состояния	Сроки оперативного вмешательства
Рецидивирующие приступы билиарной колики	В плановом порядке (<i>класс В клинических рекомендаций</i>)
Дискинезия желчных 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, максимум - 12 недель (<i>класс С клинических рекомендаций</i>)
Холедохолитиаз	После извлечения камня из холедоха (практикуется также одновременное выполнение холецистэктомии и экстракции конкремента холедоха)
Атака билиарного панкреатита (высока вероятность рецидивов острого панкреатита)	В настоящую госпитализацию, но после стихания явлений панкреатита (<i>класс А клинических рекомендаций</i>)

***Примечание.** В России практика проведения холецистэктомии по поводу дискинезии желчевыводящих путей («акалькулезной холецистопатии») пока не сложилась, операция проводится лишь в отдельных случаях.

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

Необходимость перехода на операцию открытым доступом при лапароскопическом вмешательстве 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 10 000, при открытом доступе – 66-74 на 10 000 пациентов. В то же время частота повреждения общего желчного протока при лапароскопии выше – 36-47 случаев на 10 000 и 19-29 случаев на 10 000 пациентов, соответственно.

Чрескожная холецистолитотомия проводится в условиях общей анестезии и под контролем рентгеноскопии и УЗИ. После прокола брюшной стенки производится небольшой разрез ЖП, через который проводится удаление или разрушение камней с помощью контактной электрогидравлической или лазерной литотрипсии. Последующее раздувание катетера внутри пузыря позволяет предотвратить утечку желчи. Высока частота

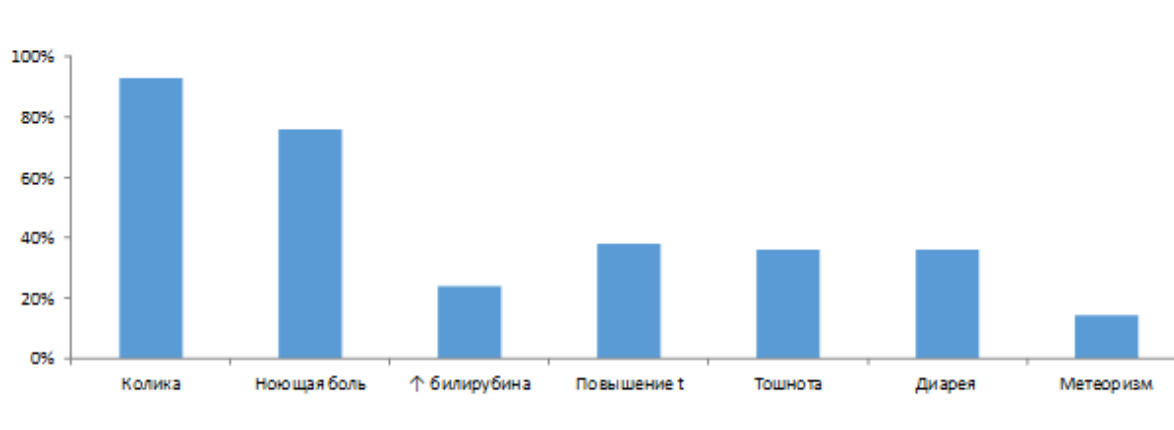
рецидивов камнеобразования. Преимущества перед холецистэктомией не показаны. Вмешательство проводится лишь в отдельных случаях.

Холецистостомия (в том числе, минихолецистостомия) выполняется крайне редко, только в особых обстоятельствах - пациентам с очень высоким операционным риском, которым операцию выполняют по жизненным показаниям, поэтому она должна быть наименее травматичной. Вмешательство проводится под местной анестезией. После наложения кисетного шва проводится аспирация содержимого и удаление камней. Существенными недостатками вмешательства служат невозможность обнаружения и удаления вколоченных конкрементов, вероятность пропустить начинающиеся осложнения – участки начинающейся гангрены, конкременты общего желчного протока, холангит.

Понятие о постхолецистэктомическом синдроме

У 10-15% пациентов, которым проведена холецистэктомия, сохраняются или вновь появляются различные симптомы со стороны органов пищеварения (рисунок 7). 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 выявить определенную причину появления симптоматики, и, соответственно, выбрать правильную тактику лечения.

Рисунок 7. Частота проявлений «постхолецистэктомических» расстройств [данные из статьи Jensen SW. Postcholecystectomy Syndrome. Интернет-страница <http://emedicine.medscape.com/article/192761>].



Выделяют ранние и отсроченные формы постхолецистэктомического синдрома. К первым относят остаточные камни пузырного протока или холедоха, холангит, последствия интраоперационного повреждения желчных протоков, истечение желчи. Ко вторым - рецидив камнеобразования в протоках, стриктуры, воспаление культи пузырного протока/ЖП, стеноз фатерова сосочка, дискинезию сфинктера Одди, образо-

вание невриномы, а также проявления заболеваний соседних органов (например, гастро-эзофагеального рефлюкса, хронического панкреатита, синдрома раздраженного кишечника, дивертикулярной болезни, ишемии кишечника), которые ошибочно относят к последствиям операции.

Развитие диареи после холецистэктомии может быть обусловлено как нарушениями иннервации вследствие операционной травмы, так и изменением синхронизации поступления желчных кислот с приемами пищи («хологенная диарея»). У большинства пациентов после холецистэктомии восстанавливается нормальный ритм секреции желчи. Желчные кислоты натошак 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, отличающиеся высокой детализацией изображения. При хронической диарее обследование проводится по традиционному плану при этом синдроме.

Малоинвазивные вмешательства

Метод контактного химического литолиза - с помощью чрескожного введения в ЖП метил-трет-бутилового эфира, вызывающего растворение камней - применяется в отдельных 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. Его введение, в зависимости от доступа к камню, несет достаточно высокий риск осложнений. Частота рецидивов камнеобразования также достаточно высока. На сегодняшний день в российских клиниках контактный литолиз не практикуется.

Чрескожная ударноволновая 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 ≤ 3 камней общим диаметром < 30 мм «всплывающего» типа и при условии сохранения функции ЖП (сокращение ЖП на 50% по данным сцинтиграфии).

Вследствие ограниченности условий, при которой этот метод эффективен, достаточно высокой частоты осложнений (колика, острый холецистит, панкреатит, холедохолитаз с развитием механической желтухи, микро- и макрогематурия, гематомы печени, ЖП) применяется очень ограниченно. Без дополнительного лечения урсо-

деоксихолевой кислотой частота рецидивов камнеобразования в ближайшие 1-2 года достигает 50%.

Консервативное лечение ЖКБ

При ЖКБ могут применяться средства для **перорального растворения камней** – препараты урсодеоксихолевой кислоты (УДХК). Однако они эффективны лишь у ограниченной части пациентов (порядка 10% от всех пациентов с ЖКБ).

УДХК снижает насыщение желчи ХС и также по-видимому, создает ламеллярную жидкокристаллическую фазу, которая экстрагирует ХС из камней. Доза УДХК для лечения ЖКБ составляет 10-15 мг/кг массы тела в день.

Клиническая эффективность терапии препаратами желчных кислот показана при наличии клинически манифестных (нечастые приступы билиарной боли) рентгенонегативных желчных камней размером менее 15 мм, при условии сохраненной функции ЖП (заполненность конкрементами не более чем на 1/3). Наибольшая частота растворения (>70%) достигается у пациентов с малыми (<5 мм) флотирующими рентгенонегативными камнями. В этих случаях при назначении УДХК в течение 3 месяцев удается достичь уменьшения выраженности билиарной боли более чем у половины пациентов. При приеме УДХК в дозе 10 мг/кг массы тела в день в течение 1 года растворение камней происходит примерно у 60% пациентов. Рецидивы в ближайшие 5 лет наблюдаются в ≈25% случаев. Поэтому наиболее целесообразно ограничивать назначение УДХК случаями, когда у пациента имеются противопоказания к оперативному лечению или он не дает согласия на проведение холецистэктомии (*класс С клинических рекомендаций*).

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

Пигментные камни не поддаются растворению УДХК.

Препараты хенодеоксихолевой кислоты в настоящее время в России не применяются.

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

Мощным спазмолитическим действием даже при приеме внутрь отличается гисосцина бутилбромид - спазмолитик селективного N-, M₃-холинолитического действия. В многочисленных исследованиях изучено действие этого препарата в лечении били-

арной боли, а также абдоминальной боли другого происхождения (эффективность подтверждена в мета-анализе). Доказано спазмолитическое воздействие гиосцина на сфинктер Одди. Эффект гиосцина после приема 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 до еды в течение 10-30 дней. *Класс В клинических рекомендаций в купировании билиарной боли.*

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

Альверин+симетикон благодаря комбинированному составу способствует не только купированию спазма и боли (альверин, селективный спазмолитик), но за счет наличия в составе оптимальной дозы пеногасителя способствует быстрому купированию метеоризма, свойственного пациентам с заболеваниями желчных путей. Режим 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 сфинктера Одди, синтетический аналог умбеллиферона, содержащегося в плодах аниса и фенхеля, которые издревле применяются как спазмолитические средства. Гимекромон оказывает холецистокининоподобное расслабляющее влияние на сфинктер Одди. В слепых исследованиях гимекромон показал значительную эффективность в купировании билиарной боли. Препарат не противопоказан при ЖКБ, холецистолитиазе. Действие гимекромона реализуется только на уровне желчных путей; абсорбция в системный кровоток не превышает 3%, что во многом объясняет высокую селективность действия на сфинктер Одди.

Расслабляя сфинктер Одди и улучшая отток желчи в 12-перстную кишку, гимекромон может способствовать снижению литогенности желчи. Возможно его добавление к терапии УДХК с целью растворения желчных камней.

Режим дозирования гимекромона: 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 прокинетиков (домперидона, итоприда, тримебутина), воздействующих на верхние отделы желудочно-кишечного тракта, при ЖКБ обосновано тем, что такие пациенты нередко испытывают диспепсические симптомы, а моторика желчных путей тесно связана с моторикой желудка и 12-перстной кишки.

Тримебутин как агонист периферических μ -, κ - и δ -опиатных рецепторов обладает прокинетическим и одновременно отчетливым спазмолитическим эффектом, что придает ему свойства универсального модулятора моторики всех отделов пищеварительного тракта. Исследования показывают, что тримебутин быстро (в течение часа) купирует абдоминальные боли и диспепсические нарушения при заболеваниях ЖП (*класс С клинических рекомендаций*). Режим дозирования тримебутина: курсовое лечение по 100-200 мг 3 раза в день независимо от приема пищи в течение 30 дней. или более длительно. Препарат хорошо переносится.

Прогноз

Общая закономерность течения ЖКБ отражена на рисунке 8.

У мужчин при бессимптомном течении риск появления симптомов или осложнения относительно низок – 10% в течение 5 лет, 15% - 10 лет, 18% - 15 лет.

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

Из накопленного опыта показано, что:

- 1) кумулятивный риск смерти от ЖКБ при выжидательной тактике низок,
- 2) нет оснований рекомендовать холецистэктомию с целью профилактики.

При наличии указаний на приступы билиарной боли осложнения, требующие проведения холецистэктомии, наблюдаются существенно чаще. При сахарном диабете риск септических осложнений несколько выше, однако его величина точно не определена.

Риск развития рака ЖП на фоне ЖКБ повышен по сравнению с популяцией без желчных камней. Наиболее высокий риск (порядка 20%) наблюдается при «фарфоровом» ЖП, поэтому при выявлении этого состояния показана профилактическая холецистэктомия.

Рисунок 8. Естественное течение ЖКБ (присоединение симптомов и развитие осложнений во времени).



Ссылки:

Рекомендуемая литература:

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., ред. Гастроэнтерология: национальное руководство – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 700с. 616.3 Г22 6.
2. Калинин А.В., Хазанов А.И., ред. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей. – М.: Миклош, 2007. – 600с. 616.3 Г22.
3. Ивашкин В.Т., ред. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 182с. 616.3 К49 12.
4. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Охлобыстин А.В., Буеверов А.О.. Наиболее распространенные заболевания желудочно-кишечного тракта и печени: справ. для практикующих врачей – М.: Литтерра, 2008. – 170с. 616.3 Н20.
5. Рациональная фармакотерапия в гепатологии: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова. – М.: Литтерра, 2009. – 624с. 615.2 Р27.

6. ACOG Committee on Obstetric Practice. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. ACOG committee opinion no. 299, September 2004. *Obstet Gynecol.* 2004;104:647–51.
7. Alimoglu O, Ozkan OV, 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. *World J Surg.* 2003;27:256–9.
8. Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. *Hepatology.* 1995;21:655–60.
9. Berger MY, Olde Hartman TC, Bohnen AM. Abdominal symptoms: do they disappear after cholecystectomy?. *Surg Endosc.* 2003;17:1723–8.
10. Byrne MF, Suhocki P, Mitchell RM, Pappas TN, Stiffler HL, Jowell PS, 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 CS, Lein HH, Tai FC, Wu CH. Long-term results of major bile duct injury associated with laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2003;17:1362–7.
12. Leitzmann MF, Giovannucci EL, Rimm EB, Stampfer MJ, Spiegelman D, Wing AL, 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 AG, Martin L, Sonnenberg GE, Swartz-Basile D, Kissebah AH, 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 GB, et al. Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:147–55.
15. Puggioni A, Wong LL. A meta-analysis of laparoscopic cholecystectomy in patients with cirrhosis. *J Am Coll Surg.* 2003;197:921–6.
16. Syngal S, Coakley EH, Willett WC, Byers T, Williamson DF, Colditz GA. Long-term weight patterns and risk for cholecystectomy in women. *Ann Intern Med.* 1999;130:471–7.
17. Testoni PA. Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2014 Dec 7; 20(45): 16891–16901.

18. Tham TC, Vandervoort J, Wong RC, Montes H, Roston AD, Slivka A, et al. Safety of ERCP during pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:308–11.
19. Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojania KG. Does this patient have acute cholecystitis?. *JAMA*. 2003;289:80–6.
20. Tse F, Liu L, Barkun AN, Armstrong D, Moayyedi P. EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:235–244.
21. Vetrhus M, Soreide O, Solhaug JH, 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. *BMJ* 2014; 349.