



# Современные аспекты лечения и профилактики холелитиаза

В. В. Цуканов, Ю. Л. Тонких, А. В. Васютин

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, г. Красноярск

**Цель обзора:** проанализировать методы лечения и профилактики желчнокаменной болезни (ЖКБ).

**Основные положения.** Ведущим методом лечения симптоматического и осложненного холелитиаза принято считать лапароскопическую холецистэктомию. Для растворения желчных камней у пациентов с бессимптомным холелитиазом и для уменьшения воспалительных явлений в желчном пузыре у лиц с симптоматической ЖКБ доказана эффективность урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Важные факторы профилактики холелитиаза — физическая активность, снижение веса и модификация диеты. Применение УДХК для предупреждения ЖКБ обоснованно в группах риска (у больных в период резкого снижения веса).

**Заключение.** Оптимальные результаты при ведении больных холелитиазом достигаются при рациональном сочетании хирургических, терапевтических и профилактических методов.

**Ключевые слова:** холелитиаз, лечение, профилактика, урсодезоксихолевая кислота.



## Treatment and Prevention of Cholelithiasis: Current Concepts

V. V. Tsukanov, Yu. L. Tonkikh, A. V. Vasyutin

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk

**Objective of the Review:** To analyze methods used in the treatment and prevention of cholelithiasis.

**Key Points:** Laparoscopic cholecystectomy is generally considered the leading treatment option for symptomatic or complicated cholelithiasis. Ursodeoxycholic acid (UDCA) has proven effective in dissolving choleliths in patients with asymptomatic cholelithiasis and reducing gallbladder inflammation in people with symptomatic cholelithiasis.

Exercise, losing weight, and dietary changes are important ways to prevent cholelithiasis. Using UDCA as a preventive measure for cholelithiasis is reasonable in patients at risk for this disorder (those with rapid weight loss).

**Conclusion:** Optimal outcomes in patients with cholelithiasis are achieved through an appropriate combination of surgical, therapeutic, and preventive treatments.

**Keywords:** cholelithiasis, treatment, prevention, ursodeoxycholic acid.

В настоящее время тактику лечения пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) принято определять в зависимости от клинической стадии: выделяют бессимптомное течение, симптоматический холелитиаз (боли в правом подреберье, печеночная колика) или осложненное заболевание.

Методом выбора для терапии симптоматического и осложненного холелитиаза принято считать холецистэктомию [10, 11]. Сейчас стандартом оперативного лечения является лапароскопическая холецистэктомию. По результатам многих исследований, включая рекомендации Национальных институтов здоровья США [15] и современные европейские рекомендации [10], сделано заключение, что эта методика чувствительна, безопасна и рентабельна.

Для лечения бессимптомного холелитиаза, являющегося доминирующей формой заболевания, хирургическое вмешательство не рекомендуется [10]. С целью терапии этой клинической формы в последние десятилетия активно применяются различные методы растворения желчных камней. Из них биохимический метод с применением урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) занимает в настоящее время ведущие позиции.

Показаниями для назначения УДХК для растворения бессимптомных желчных камней являются преимущественно холестериновый состав камней, диаметр их менее 1 см, сохраненная функция желчного пузыря. УДХК назначается в дозе 8–10 мг/кг в день в течение 12 месяцев непрерывно.

Большинство авторов сообщают о растворении камней при использовании УДХК у 30–60% пациентов [11, 15]. У больных с диаметром камней менее 5 мм через 6 месяцев применения УДХК удается добиться растворения конкрементов в 90% случаев [14].

Терапия билиарного сладжа — другое важное показание для применения УДХК. Средство назначается в течение 6 месяцев в стандартных дозах и позволяет добиться исчезновения сладжа у 80–90% пациентов [16].

Метаанализ исследований по растворению конкрементов с помощью УДХК показал приемлемые результаты у больных с небольшими некальцинированными камнями и функционирующим желчным пузырем (у 63% пациентов камни исчезли через 6 месяцев после начала лечения) [14]. Сдержанный подход к растворению желчных камней при помощи УДХК в европейских рекомендациях [10], с нашей точки зрения, не соответствует доказательной базе и скорее обуславливается желанием влиять на выбор тактики ведения пациентов.

Доминирующее значение холецистэктомии для терапии симптоматического холелитиаза не исключает широкого применения УДХК при ведении этих больных. Особенного внимания заслуживает работа японских авторов, которые лечили пациентов с симптоматическими желчными камнями с применением УДХК в течение 18 лет и наблюдали у этих больных статистически значимое снижение частоты болей в правом подреберье и эпизодов острого холецистита в сравнении с группой лиц, не получавших УДХК [21].

Васютин Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых ФГБНУ НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. E-mail: alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых ФГБНУ НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. E-mail: tjulia@bk.ru

Цуканов Владислав Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологией пищеварительной системы у взрослых ФГБНУ НИИ МПС. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. E-mail: gastro@impn.ru

Итальянские ученые в плацебо-контролируемом исследовании показали, что назначение УДХК улучшает сократительную функцию желчного пузыря за счет уменьшения количества продуктов оксидативного стресса и снижения объема воспалительного инфильтрата в мышечной стенке у пациентов с хроническим калькулезным холециститом [12].

Мы применяли УДХК в дозе 10 мг/кг в день в течение 5 лет у 32 пациентов с холелитиазом (средний возраст — 67,2 года); группа контроля — 29 больных ЖКБ, которые не получали холелитическую терапию. К концу лечения зарегистрировали статистически значимое снижение частоты болевого синдрома и улучшение сократительной функции желчного пузыря у лиц, получавших УДХК, в сравнении с контрольной группой. Противовоспалительную эффективность УДХК в нашей работе подчеркивает тот факт, что за весь период наблюдения необходимость холецистэктомии не возникла ни у одного пациента в группе, получавшей УДХК, тогда как в группе контроля оперативное вмешательство потребовалось 20% участников ( $p = 0,02$ ) [6].

Одним из возможных методов лечения ЖКБ является экстракорпоральная литотрипсия ударными волнами. Основная проблема этой терапии состоит в высокой частоте повторного образования камней, в связи с чем литотрипсия до сих пор не получила одобрения Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration) [15] и не рекомендована для широкого применения в европейских регламентирующих документах [10].

В последние годы возрастает интерес к эзетимибу — высокоселективному ингибитору всасывания холестерина в кишечнике. В экспериментальных работах препарат блокировал всасывание до 50% холестерина, поступавшего в кишечник [22]. В клиническом исследовании эзетимиб в дозе 20 мг в день достоверно снижал выделение холестерина в желчь и уменьшал литогенность желчи [23]. Несомненный интерес представляет совместное назначение УДХК и эзетимиба для растворения желчных камней в связи с различным механизмом их действия.

В настоящее время ведется дискуссия о возможности применения статинов для лечения пациентов с холелитиазом. Некоторые авторы сообщают о том, что статины уменьшают содержание холестерина в желчи и стимулируют растворение камней [9]. Другие исследователи не наблюдали подобных эффектов [17]. Заслуживает внимания сочетанное применение статинов и УДХК для модификации липидного метаболизма. При использовании комбинации симвастатина в дозе 10 мг в день и УДХК в дозе 600 мг в день в течение 12 месяцев желчные камни растворялись более эффективно, чем при монотерапии УДХК [20].

**Профилактика желчнокаменной болезни.** Сложность профилактики ЖКБ связана с мультифакторностью патогенеза, представляющего собой сложное взаимодействие генетических, экологических [3], иммунных [1] и метаболических нарушений [5].

Образ жизни влияет на патогенез холестериновых желчных камней, действуя на один или несколько факторов, относящихся к метаболическому синдрому, а именно на ожирение, сахарный диабет и резистентность к инсулину [7]. Поэтому меры по изменению образа жизни в общей популяции должны быть направлены на поддержание оптимального веса и снижение его среди лиц с избыточной массой тела и ожирением [4].

Физическая активность позволяет сократить риск симптоматических камней примерно на 30% [13]. В европейском проспективном когортном исследовании с использованием стандартизированного опросника, учитывавшего расход энергии, 25 639 добровольцев в возрасте 40–74 лет были разделены на четыре группы по уровню физической активности и в течение 14 лет наблюдались в отношении появления желчных камней. Через 5 лет были зарегистрированы 135, а через 14 лет — 290 новых случаев холелитиаза. Самый высокий уровень физической активности независимо от половой принадлежности был связан с 70%-ным снижением риска появления симптоматических желчных камней [8]. В связи с этим распространение знаний о важности поддержания идеального веса и постоянной физической активности должно быть широко внедрено в профилактическую работу.

Популяционные долгосрочные проспективные эпидемиологические исследования с целью выявления протективного влияния диеты на развитие холелитиаза достаточно редки в связи со сложностью оценки точного количества и качества съеденной пациентами пищи. Тем не менее выработано устойчивое представление о том, что профилактическую роль в отношении холестеринового холелитиаза играют два классических аспекта. Во-первых, полезными считаются диеты с высоким содержанием пищевых волокон и кальция, на фоне которых снижается количество гидрофобных желчных кислот в желчи, а во-вторых, благотворным влиянием характеризуется частый дробный прием пищи, препятствующий застою желчи и способствующий регулярному опорожнению желчного пузыря [2].


Тучным пациентам в период, когда они быстро теряют вес (во время соблюдения диеты или после бариатрической операции), для предотвращения образования холестеринового холелитиаза рекомендован прием УДХК. Метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований защитного эффекта УДХК в процессе потери веса (1791 пациент) подтвердил, что это средство (300–1200 мг/сут) может предотвратить образование камней в желчном пузыре во время соблюдения диеты или после бариатрической операции [18]. Лечение с помощью УДХК (500–600 мг/сут) должно продолжаться до тех пор, пока масса тела не достигнет устойчивого уровня. При этом эффективность терапии в период снижения веса выше, чем при его стабилизации, так как риск развития камней уменьшается после того, как вес стабилизируется [19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом выбора для лечения симптоматической формы и осложнений желчнокаменной болезни (ЖКБ) является лапароскопическая холецистэктомия. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) имеет хорошую доказательную базу для профилактики и растворения холестериновых желчных камней диаметром менее 1 см у пациентов с бессимптомным холелитиазом и для уменьшения воспалительных явлений в желчном пузыре у лиц с симптоматической ЖКБ.

Анализ современных данных позволяет считать целесообразной и эффективной профилактику холелитиаза. Важными факторами предупреждения патологии являются физическая активность, снижение веса и модификация диеты. Применение УДХК для профилактики ЖКБ обоснованно в группах риска (у больных в период резкого снижения веса).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агеева Е. С., Штыгашева О. В., Цуканов В. В., Рязанцева Н. В. Иммунологические особенности течения гастроудоденальной патологии у жителей Хакасии // *Иммунология*. 2009. № 3. С. 162–164.
2. Лукичева Э. В., Тонких Ю. Л., Каспаров Э. В., Цуканов В. В. и др. Липидный состав желчи, двигательная функция желчного пузыря и распространенность заболеваний желчевыводящих путей у коренных и пришлых жителей Эвенкии // *Дальневосточный мед. журн.* 2011. № 4. С. 23–25.
3. Тонких Ю. Л., Бронникова Е. П., Цуканов В. В. Распространенность и факторы риска заболеваний желчевыводящих путей у коренных жителей Тывы // *Здравоохранение РФ*. 2014. № 5. С. 42–45.
4. Цуканов В. В., Куперштейн Е. Ю., Тонких Ю. Л., Бронникова Е. П. Ассоциация жирнокислотного состава сыворотки крови с липидным составом желчи у больных холелитиазом // *Терапевт. арх.* 2008. № 2. С. 71–75.
5. Цуканов В. В., Куперштейн Е. Ю., Тонких Ю. Л., Бронникова Е. П. Спектр жирных кислот и липидов сыворотки крови у больных холелитиазом // *Клин. медицина*. 2009. № 2. С. 42–44.
6. Цуканов В. В., Онучина Е. В., Васютин А. В., Тонких Ю. Л. Опыт длительного лечения пациентов с холелитиазом Урсосаном // *Рос. мед. вести*. 2015. № 2. С. 47–50.
7. Цуканов В. В., Селиверстова Е. В., Дозадин С. А. Показатели липидного состава сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом // *Терапевт. арх.* 2005. № 2. С. 15–18.
8. Vanim P. J., Luben R. N., Wareham N. J., Sharp S. J. et al. Physical activity reduces the risk of symptomatic gallstones: a prospective cohort study // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 22. N 8. P. 983–988.
9. Bodmer M., Brauchli Y. B., Krähenbühl S., Jick S. S. et al. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy // *JAMA*. 2009. Vol. 302. N 18. P. 2001–2007.
10. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. N 1. P. 146–181.
11. Guarino M. P., Cocco S., Altomare A., Emerenziani S. et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed // *World. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19. N 31. P. 5029–5034.
12. Guarino M. P., Cong P., Cicala M. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones // *Gut*. 2007. Vol. 56. N 6. P. 815–820.
13. Kriska A. M., Brach J. S., Jarvis B. J., Everhart J. E. et al. Physical activity and gallbladder disease determined by ultrasonography // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2007. Vol. 39. N 11. P. 1927–1932.
14. May G. R., Sutherland L. R., Shaffer E. A. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1993. Vol. 7. N 2. P. 139–148.
15. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Gallstones and Laparoscopic Cholecystectomy [no authors listed] // *Am. J. Surg.* 1993. Vol. 165. N 4. P. 390–398.
16. Portincasa P., Ciaula A. D., Bonfrate L., Wang D. Q. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be // *World. J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 3. N 2. P. 7–20.
17. Sharma B. C., Agarwal D. K., Baijal S. S., Saraswat V. A. Pravastatin has no effect on bile lipid composition, nucleation time, and gallbladder motility in persons with normal levels of cholesterol // *J. Clin. Gastroenterol.* 1997. Vol. 25. N 2. P. 433–436.
18. Stokes C. S., Gluud L. L., Casper M., Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12. N 7. P. 1090–1100.
19. Sugerman H. J., Brewer W. H., Shiffman M. L., Brodin R. E. et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss // *Am. J. Surg.* 1995. Vol. 169. N 1. P. 91–96.
20. Tazuma S., Kajiyama G., Mizuno T., Yamashita G. et al. A combination therapy with simvastatin and ursodeoxycholic acid is more effective for cholesterol gallstone dissolution than is ursodeoxycholic acid monotherapy // *J. Clin. Gastroenterol.* 1998. Vol. 26. N 4. P. 287–291.
21. Tomida S., Abei M., Yamaguchi T., Matsuzaki Y. et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis // *Hepatology*. 1999. Vol. 30. N 1. P. 6–13.
22. Wang H. H., Portincasa P., de Bari O., Liu K. J. et al. Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol // *Eur. J. Clin. Invest.* 2013. Vol. 43. N 4. P. 413–426.
23. Wang H. H., Portincasa P., Mendez-Sanchez N., Uribe M. et al. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 134. N 7. P. 2101–2110. 

Библиографическая ссылка:

Цуканов В. В., Тонких Ю. Л., Васютин А. В. Современные аспекты лечения и профилактики холелитиаза // *Доктор.Ру*. 2017. № 2 (131). С. 8–10.