

Желчнокаменная болезнь: правильная тактика – залог успешного литолиза

С.С.Вялов[✉]

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет им. Н.Э.Баумана (национальный исследовательский университет)».

105005, Россия, Москва, ул. 2-я Бауманская, д. 5, стр. 1;

³Global Medical System clinic & hospitals. 121099, Россия, Москва, 1-й Николощеповский пер., д. 6, стр. 1

[✉]svialov@mail.ru

В статье приводится анализ данных по тактике лечения неосложненной желчнокаменной болезни с учетом особенностей диагностического поиска. Рассматриваются актуальные исследования методов медикаментозной терапии желчнокаменной болезни, в том числе отбор пациентов – кандидатов на терапию, использование урсодезоксихолевой кислоты, обсуждаются аспекты затрат на лечение. Необходимым представляется выполнение требований к диагностике и подбору пациентов для перорального литолиза, что обеспечивает успех терапии. Следует учитывать особенности препаратов, качество производства и субстанции при выборе средства терапии. В качестве иллюстрации приводится разбор клинического случая.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, билиарная дисфункция, урсодезоксихолевая кислота, литолиз.

Для цитирования: Вялов С.С. Желчнокаменная болезнь: правильная тактика – залог успешного литолиза. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 77–82. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.77-82

REVIEW

Gallstone disease: correct tactic is the key to successful litholysis

S.S.Vyalov[✉]

¹People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6;

²N.E.Bauman Moscow State Technical University. 105005, Russian Federation, Moscow, ul. 2-ia Baumanskaia, d. 5, str. 1;

³Global Medical System clinic & hospitals. 121099, Russian Federation, Moscow, 1-i Nikoloshchepovskii per., d. 6, str. 1

[✉]svialov@mail.ru

Abstract

The article deals with data analysis on the tactic of uncomplicated cholelithiasis treatment, taking into account the features of the diagnostic search. Actual studies of methods of cholelithiasis treatment are discussed, including selection of patients - candidates for therapy, using of various drugs of ursodeoxycholic acid, aspects of costs for treatment. It is necessary to fulfill the requirements for diagnosis and selection of patients for oral litholysis, which ensures the success of therapy. Choosing a treatment it is necessary to take into account the characteristics of the drugs, the quality of production and the substance. For illustration, we analyze the clinical case.

Key words: cholelithiasis, biliary sludge, biliary dysfunction, ursodeoxycholic acid, litholysis.

For citation: Vyalov S.S. Gallstone disease: correct tactic is the key to successful litholysis. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2): Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 77–82. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.77-82

Введение

Желчные камни наблюдаются у 6% мужчин и 9% женщин в европейской популяции и являются достаточно частой проблемой полиморбидных больных. Однако большинство пациентов являются бессимптомными носителями, а при скрининговом обследовании или появлении первой желчной колики получают диагноз «желчнокаменная болезнь» (ЖКБ). Существует этническая предрасположенность к образованию желчных камней. Так, в западноевропейской и латиноамериканской популяции конкременты встречаются чаще, нежели в восточноевропейской, афроамериканской или азиатской (табл. 1) [1, 2].

В последние годы с ростом частоты выполнения холецистэктомий как в европейских и американских странах, так и в России изучению перорального литолиза уделяется меньшее внимание. Тем не менее пациентам на дохирургической стадии ЖКБ намного больше, и с учетом естественного течения заболевания, роста числа больных с коморбидной патологией и факторами риска, актуальных особенностей постхолецистэктомического синдрома становится все более актуальным консервативный подход к терапии ЖКБ (табл. 2) [3].

В связи с возрастающей актуальностью проблемы консервативного лечения ЖКБ и перорального литолиза целью данного обзора стал анализ доступной информации о тактике и способах лечения конкрементов желчного пузыря.

Клинический подход

Пациенты с неосложненной ЖКБ типично имеют желчные колики или билиарные боли, нормальные результаты осмотра и биохимических анализов.

Билиарные боли в классической картине представляют интенсивные тупые или ноющие боли или дискомфорт, локализованный в правом верхнем квадранте живота, эпигастрии или (реже) подлопаточной области, могут иррадиировать в спину или правое плечо. Боли часто ассоциируются с тошнотой, рвотой или привкусом во рту, не связаны с дефекацией либо вздутием живота, типично продолжаются не менее 30 мин, стабилизируются в течение часа [4, 5].

Билиарные боли обусловлены сокращением желчного пузыря в ответ на гормональную или нервную стимуляцию. Сокращения пузыря, действующие на конкременты или сладж против тока желчи, несмотря на раскрытие пузырного протока, приводят к нарастанию внутрипузырного давления, вызывающего болевые ощущения. При расслаблении желчного пузыря давление в нем спадает, что приводит к облегчению болей. Зачастую они нетяжелые, поэтому пациенты переносят несколько приступов колик до того, как начинают постоянный прием препаратов (рис. 1) [6].

Прием жирной пищи является основным триггером сокращений желчного пузыря, и большинство пациентов сообщают о постпрандиальной боли. Однако эта ассоциация

Таблица 1. Распространенность ЖКБ по данным УЗИ в возрастной группе 30–70 лет (%).

Популяция	Женщины	Мужчины
Мексика	26–44	9–15
Пуэрто-Рико	12–21	3–11
Италия	6–25	6–14
Великобритания	7–23	5–22
Япония	4–10	2–15
США	5–16	6–17
Китай	3–12	3–11

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование.

Таблица 2. Основные факторы риска развития ЖКБ.

Основные факторы риска развития ЖКБ	
Возраст	Гемолитическая анемия
Женский пол	Гипертриглицеридемия
Генетическая предрасположенность	Резекция терминальной подвздошной кишки
Беременность	Цирроз печени
Ожирение	Низкая физическая активность
Быстрая потеря массы тела более 5 кг/мес	Медикаменты
Гипомоторная дискинезия желчного пузыря	Эстрогены и оральные контрацептивы
Сахарный диабет	Цефтриаксон
Парентеральное питание	Октреотид

не универсальна, и многие больные предъявляют жалобы на ночные боли. Пациенты с ЖКБ сообщают о множестве симптомов, отличных от билиарной боли, но диагностическая ценность этих симптомов крайне низкая [7, 8].

Осмотр живота и лабораторные исследования исключают симптомы осложнений ЖКБ. Отклонения в анализах (лейкоцитоз, повышение печеночных показателей) подтверждают развитие осложнений, холецистита, холангита или панкреатита.

Диагностика

Пациенты с билиарными болями и нормальными лабораторными показателями (общий анализ крови, аминотрансфераза, щелочная фосфатаза, амилаза и липаза) подлежат визуализации для дифдиагноза конкрементов и полипов желчного пузыря. Для первичной оценки используется УЗИ как наиболее чувствительный метод к обнаружению конкрементов. При отсутствии патологии на УЗИ дополнительными обследованиями могут стать рентгенография, эндоскопические УЗИ или магнитно-резонансная холангиопанкреатография (ХПГ) [9].

УЗИ является клинически наиболее удобным способом диагностики за счет неинвазивности, доступности по стоимости и наличию оборудования, отсутствию ионизирующего излучения, обеспечивающим чувствительность 84% и специфичность 99%. Обследование должно проводиться **не менее чем через 8 ч после последнего приема пищи**, поскольку конкременты становятся лучше всего видны, когда окружены желчью в наполненном желчном пузыре.

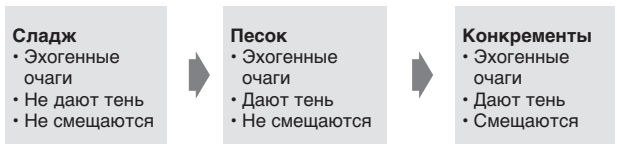
По результатам обследования возможно выявление **конкрементов, песка или сладжа**. Различия между ними не имеют клинического значения, поскольку тактика лечения идентична.

Конкременты – это экзогенные очаги, смещающиеся в зависимости от положения тела, дающие акустическую тень. Песок представляет собой множественные мелкие конкре-

Рис. 1. Особенности клинической картины и патогенеза билиарных болей при ЖКБ.

Клиническая картина	Патогенез
<ul style="list-style-type: none"> Боли интенсивные тупые или ноющие Локализованные <ul style="list-style-type: none"> – в правом верхнем квадранте живота – эпигастрии – подлопаточной области (реже) Могут иррадиировать <ul style="list-style-type: none"> – в спину – правое плечо Ассоциируются <ul style="list-style-type: none"> – с тошнотой – привкусом во рту Не связаны с дефекацией или вздутием живота Типично продолжаются не менее 30 мин Стабилизируются в течение часа 	<ul style="list-style-type: none"> Стимуляция <ul style="list-style-type: none"> – гормональная – нервная Сокращение желчного пузыря Несоответствие тока желчи или раскрытия желчного протока Нарастание давления внутри желчного пузыря Болевые ощущения Падение давления Облегчение болей

Рис. 2. «Желчный континуум» естественного течения ЖКБ.



менты, также экзогенные очаги, дающие акустические тени. В отличие от конкрементов и песка сладж является экзогенными очагами, не дающими акустической тени, более вязкими и не передвигающимися внутри порции желчи так же быстро, как песок. **Сладж, видимый на УЗИ**, представляет собой микролитиаз (кристаллы и гранулы желчи и слизистый гель), может приводить к желчной колике и билиарным болям, а также острому холангиту и острому панкреатиту или прогрессировать до макроскопических конкрементов (рис. 2) [10, 11].

УЗИ способно обнаружить конкременты не менее 1,5–2,0 мм в диаметре. Конкременты меньшего размера могут быть «пропущены», так как чувствительность падает до 50–60% для конкрементов менее 3 мм. Результат исследования в значительной степени зависит от квалификации исполнителя и локализации конкрементов, которые сложно доступны для визуализации в кармане Хартмана (выход из пузыря). Также сложны для визуализации шейка желчного пузыря, скрытая портальной веной, и расположенный вне пузыря фригийский колпачок. В трудных для диагностики случаях информативным является **повторное УЗИ**.

Ложный отрицательный результат УЗИ возможен при полностью заполненном или сокращенном желчном пузыре, а также спутан наличием газа при частично сокращенной двенадцатиперстной кишке, холецистите, фарфоровом желчном пузыре, скрытая портальная веной, и расположенный вне пузыря фригийский колпачок. В трудных для диагностики случаях информативным является **повторное УЗИ**.

Ложный положительный результат УЗИ возможен при полностью заполненном или сокращенном желчном пузыре, а также спутан наличием газа при частично сокращенной двенадцатиперстной кишке, холецистите, фарфоровом желчном пузыре, кальцинатах печеночной артерии, панкреатите с секреторной недостаточностью и синдроме раздраженного кишечника. Ложный положительный результат УЗИ возможен при наличии полипов.

Рентгеновское исследование является обязательным для всех пациентов с впервые выявленными конкрементами, а также больных с билиарными болями и отсутствием патологии на УЗИ. Рентгенограммы редко выявляют конкременты, поскольку лишь около 10% из них содержат достаточное для визуализации количество кальция. Чувствительность компьютерной томографии (КТ) выше и состав-

Таблица 3. Дифференциальный диагноз при ЖКБ

Дифференциальный диагноз симптомов правого верхнего квадранта живота	
Эзофагеальная боль в груди	Синдром раздраженного кишечника
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Ишемическая болезнь сердца
Язвенная болезнь	Пиелонефрит
Функциональная диспепсия	Мочекаменная болезнь
Гепатиты различного генеза	Острый холецистит
Дисфункция желчного пузыря	Холедохолитиаз
Дисфункция сфинктера Одди	Острый панкреатит
Хронический панкреатит	Острый холангит

Таблица 4. Обоснование обследований при дифференциальном диагнозе ЖКБ

Лабораторные исследования	Инструментальные исследования
Аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтрансфераза, билирубин	Гастроскопия
Для исключения гепатитов различного генеза, билиарной обструкции, острого холецистита	Для исключения язвенной болезни и патологии двенадцатиперстной кишки
Липаза, амилаза	Эндоскопическое УЗИ
Для исключения острого панкреатита	Для исключения хронического панкреатита
Общий анализ крови	Эндоскопическая ретроградная ХПГ или магнитно-резонансная ХПГ
Для исключения острой патологии, в том числе острого холецистита и острого холангита	Для исключения дисфункции сфинктера Одди, холангитов и холедохолитиаза
Анализ мочи	Манометрия пищевода
Для исключения инфекции мочевыводящих путей и мочекаменной болезни	Для исключения эзофагеальных причин болей, в том числе эзофагоспазма

ляет 55–80%, но может «пропускать» изоденсные желчи конкременты [12].

Эндоскопическое УЗИ позволяет визуализировать конкременты, исключая влияние газа, мягких тканей или тканей печени. Этот метод более чувствителен к обнаружению камней по сравнению с трансабдоминальным УЗИ, особенно в сложных для визуализации участках. Так, эндоскопическое УЗИ обнаруживает холелитиаз с чувствительностью 96% и специфичностью 86%.

Забор и микроскопия желчи выявляет микрокристаллы холестерина или аморфные билирубинаты как прямое доказательство наличия микролитиаза в желчи, однако процедура может занимать до 45 мин, доступна не во всех учреждениях. Она не стандартизована, результат способен различаться в разных порциях желчи и зависит от техники ее забора. Кроме этого, пузырная желчь и печеночная желчь, отделяемые из протока в разные периоды, различны по составу. Печеночная желчь в значительной степени менее концентрированная и менее пригодна для обнаружения микролитиаза.

Оральная холецистография может использоваться для диагностики ЖКБ и оценки функции желчного пузыря против нестандартизованных и сложных в интерпретации «нагрузочных тестов» (желчегонный завтрак, проба со сметаной, творогом или яичными желтками) [13].

Дифференциальный диагноз

При ЖКБ пациенты сообщают о множестве симптомов, которые могут быть связаны или не связаны с конкрементами. ЖКБ составляет часть дифференциального диагноза у пациента с симптомами в верхнем правом квадранте живота (табл. 3, 4).

Конкременты часто интерпретируются как причина появления симптомов диспепсии у пациентов с ЖКБ. Необходимо помнить, что многие из диагнозов, такие как синдром раздраженного кишечника, весьма часто встре-

Таблица 5. Группы риска развития рака желчного пузыря

Группы риска развития рака желчного пузыря – абсолютные показания к холецистэктомии
Аномальный дренаж панкреатического протока
Аденомы желчного пузыря
Фарфоровый желчный пузырь
Большой размер конкрементов – более 3 см

чаются в популяции и могут сосуществовать у больного, но не быть связаны с ЖКБ [14].

Тактика лечения

Общий подход к лечению зависит от наличия симптоматики, результатов визуализации и рисков развития осложнений. Подход к пациентам с микролитиазом или билиарным сладжем аналогичен подходу к терапии конкрементов желчного пузыря. У большинства пациентов без явной клинической симптоматики тактика выжидательная или консервативная терапия. В то же время при наличии симптоматики целями лечения являются контроль болевого синдрома и холецистэктомия.

Конкременты с типичной симптоматикой требуют коррекции болевого синдрома и профилактики осложнений. При острой желчной колике лечение сфокусировано на болевом синдроме, что достигается нестероидными противовоспалительными препаратами и спазмолитиками, а при длительных атаках также внутривенной гидратацией. Среди нестероидных противовоспалительных препаратов для пациентов отделения интенсивной терапии предпочтение отдается кеторолаку 30–60 мг внутримышечно или внутривенно. Облегчение симптомов наступает обычно в течение 10–30 мин после введения. Пациентам назначает-

Таблица 6. Отбор пациентов для перорального литолиза
Отбор пациентов для терапии УДХК
Небольшой размер конкрементов (менее 1 см) по УЗИ
Умеренная интенсивность симптомов неосложненной ЖКБ
Проходимость пузырного протока
Способность слизистой пузыря к концентрации желчных кислот (толщина стенки)
Минимальная кальцификация и высокое содержание холестерина в конкрементах на КТ (менее 80 ед. по Хаусфилд) или УЗИ + рентген (рентген-негативные)

ся ибупрофен 400 мг перорально для купирования последующих приступов болей. Амбулаторных больных инструктируют о тактике действий и необходимости обращения в отделение интенсивной терапии при отсутствии облегчения болей в течение 4 ч. Спазмолитическая терапия также показана пациентам с симптоматической ЖКБ для коррекции моторных нарушений со стороны желчного пузыря и протоков. Примерно у 1/3 больных с первым эпизодом желчной колики повторный эпизод не развивается в течение 2 лет [15].

Для пациентов с изолированной желчной коликой, или желающих избежать хирургического лечения, или ожидающих лечения, или проходящих пероральный литолиз необходимо формирование ответственного понимания риска развития осложнений.

Холецистэктомия, по данным анализа 23 исследований, эффективна в купировании симптомов желчной колики у 92% пациентов. По результатам исследований облегчение болевого синдрома в верхнем правом квадранте живота после холецистэктомии наступает у 59% пациентов. Серьезные осложнения, такие как кровотечение, формирование абсцесса, выделение желчи, билиарные повреждения и повреждения кишечника, развиваются в 2,6% случаев. Кроме этого, удаление желчного пузыря прерывает физиологическую последовательность пищеварения, у 5–12% пациентов развивается хроническая диарея или постхолецистэктомический синдром. По данным ряда исследований, после холецистэктомии за счет повышения концентраций токсичных желчных кислот в просвете кишки повышается риск развития рака правой половины толстой кишки, рака пищевода и рака тонкого кишечника (табл. 5). В случаях, когда хирургическое лечение ЖКБ невозможно вследствие разных причин (например, коморбидность или отказ пациента), вариантом лечения является пероральный литолиз [16–20].

Конкременты с атипичной симптоматикой требуют эмпирической терапии урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в течение 3 мес. При наличии улучшения на фоне терапии принимается решение о дальнейшем продолжении лечения или проведении холецистэктомии. При отсутствии эффекта делается вывод об отсутствии связи симптомов с конкрементами, пациент переводится в категорию больных с конкрементами без симптоматики, и продолжается поиск причины появления симптомов.

Конкременты без симптоматики либо не требуют лечения, и тогда ожидается плановая холецистэктомия, либо начинается пероральный литолиз, в зависимости от потенциала растворения, состава и размера конкрементов, риска развития осложнений. Данные рекомендации основываются на частоте прогрессирования бессимптомного камненосительства к симптоматическому. Кроме этого, начальные проявления обычно не носят тяжелый характер, могут ожидать холецистэктомию или пероральный литолиз.

Медикаментозная терапия – пероральный литолиз

Медикаментозная терапия является доказанным способом лечения бессимптомной ЖКБ, вариантом терапии

симптоматической ЖКБ. Основным методом нехирургического лечения является пероральный прием препаратов УДХК. Однако крайне важен подбор кандидатов для терапии. У правильно отобранных пациентов высокоэффективна монотерапия УДХК для лечения умеренных симптомов ЖКБ. Данный подход эффективен у пациентов с некальцифицированными конкрементами при функционирующем желчном пузыре. Лечение может продолжаться до 6 мес или дольше при положительной ультразвуковой динамике. Вероятность успешной терапии составляет от 40 до 90% в зависимости от приверженности пациента лечению, характеристики конкрементов и функции желчного пузыря [21–23].

Желчные кислоты, назначаемые перорально, всасываются в кишке, затем секретируются печенью в желчь, концентрируются в желчном пузыре, изменяя концентрации холестерина в желчи и замещая часть желчных кислот, уменьшая их насыщение и приводя к растворению конкрементов. Это медленный процесс, который зависит от уровня холестерина, функционирования желчного пузыря и, что немаловажно, качества лекарственного препарата [24].

Успех перорального литолиза также зависит от размера конкрементов и их состава (табл. 6). Большинство конкрементов – 75% является холестериновыми и поддаются литолизу, 20% конкрементов (черные пигменты) считаются результатом гемолиза, представляют собой билирубинат кальция и нерастворимы. Оставшиеся 5% конкрементов (коричневые пигменты) ассоциированы с бактериальной инфекцией, паразитарными инвазиями билиарной системы или медицинскими манипуляциями [25].

Мелкие богатые холестерином конкременты без свидетельств наличия кальция и с низкой концентрацией солей билирубина являются отличными кандидатами для терапии УДХК. Множественные мелкие конкременты растворяются быстрее, чем единичные конкременты большого размера, вследствие большей площади их поверхности.

Существенными условиями нормальной функции желчного пузыря являются способность его к сокращению и расслаблению (обеспечивает обновление пузырной желчи и поступление печеночной желчи с препаратом в пузырь) и физиологическое состояние слизистой желчного пузыря (обеспечивает абсорбцию воды для концентрации желчи).

Основным препаратом для перорального литолиза является УДХК, которая снижает секрецию холестерина в желчь, повышает концентрацию желчных кислот в желчи и как результат – снижает индекс насыщения желчи холестерином. Кроме этого, в исследованиях показано, что УДХК ингибирует желчную секрецию холестерина, снижает кишечную абсорбцию холестерина, усиливает поток печеночной желчи (в противовес пузырной), улучшает опорожнение желчного пузыря, его мышечную сократимость, уменьшает воспаление стенки [26].

Первичными целями терапии УДХК при ЖКБ являются полное растворение конкрементов желчного пузыря, уменьшение интенсивности симптомов и риска осложнений. В то время как формирование камней занимает продолжительное время, а желчная колика развивается достаточно быстро, терапия УДХК в течение нескольких недель приводит к исчезновению симптоматики у пациентов. Причины такого ответа на терапию до конца неясны, хотя известно, что желчные кислоты усиливают секрецию воды в желчь и уменьшают вязкость желчи [27, 28].

УДХК назначается в дозировке 10–14 мг/кг в сутки в один прием перед сном, что совпадает с основной секрецией печеночной желчи ночью. Это снижает секрецию насыщенных желчных кислот и увеличивает частоту растворения конкрементов. Пациенты, принимающие терапию УДХК, имеют положительную динамику уменьшения размера конкрементов на 1–2 мм в месяц. Результаты терапии

коррелируют с размером и составом конкрементов и зависят от правильности отбора больных. Результаты всех исследований показывают преимущество длительного приема УДХК, что улучшает клиническую картину и уменьшает необходимость в холецистэктомии.

Потенциал рецидива ЖКБ

С момента освобождения желчного пузыря от конкрементов и отсутствия коррекции этиологических метаболических нарушений теоретически можно ожидать рецидив у всех пациентов. Однако у многих больных дисбаланс или нарушение, приведшее к образованию конкрементов изначально, более не имеет места, по этой причине у них не возникает рецидив заболевания. Тем не менее около 15% пациентов после успешного литолиза имеют рецидив конкрементов в течение одного года и около 45% рецидивируют за 5 лет. В любом случае рецидивы обычно носят бессимптомный характер и имеют естественное течение, характерное для бессимптомных конкрементов. В случае терапии УДХК риск рецидива больше у пациентов с множественными конкрементами и больших с длительным периодом терапии до момента полного литолиза.

Аспекты качества, эффективности и фармакоэкономики УДХК

Препараты УДХК отличаются по параметрам фармацевтической, био-, терапевтической эквивалентности, безопасности, затратной эффективности.

Согласно данным различных исследований, проведенных с использованием одинаковых дозировок препаратов УДХК разных производителей, у больных существенно отличалась концентрация УДХК в пузырной желчи. Подобные данные представляются сомнительными в отношении достоверности исследований, поскольку генерические препараты показали значительное превосходство над оригинальным препаратом. Достоверность оценки содержания УДХК в пузырной желчи в данном исследовании также сомнительна, поскольку степень выделения УДХК в желчь зависит от множества факторов (состояние слизистой пузыря, наличие патологии кишечника и пр.), которые не были оценены в достаточной степени авторами работы. Кроме этого, состав пузырной и печеночной желчи различен. Фармакоэкономическое сравнение препаратов УДХК, приведенное исследователями, является очевидно некорректным, так как невозможно в этом контексте сравнивать затраты на лечение препаратами со стоимостью, фиксированной в государственном реестре цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства [29].

При выборе средства для проведения лечения необходимо анализировать представленное в аптеках разнообразие препаратов, их ценовой диапазон, понимать особенности производства препаратов в разных компаниях, дифференцировать истинных производителей, следить за результатами клинических исследований аналогичных препаратов и опираться на собственный опыт лечения.

Дешевые аналоги препаратов УДХК производятся из субстанций с неподтвержденным качеством, не прошедших процедуры эквивалентности. Многие подобные препараты могут закупаться по заниженной стоимости из-за окончания срока годности субстанции. Применение такого рода препаратов может сопровождаться в лучшем случае неэффективностью лечения и развитием побочных и нежелательных реакций [30].

Клинический пример

Пациент М. 37 лет обратился с жалобами на тяжесть в животе, периодические дискомфортные и болевые ощущения в правом подреберье, тянущие, ноющие, изредка колющие, легкой и умеренной интенсивности, возникаю-

щие через 1–2 ч после приема пищи или после погрешности в диете, нарастающие до определенной интенсивности.

Считает себя больным в течение 2 лет, когда появились симптомы и была диагностирована ЖКБ. Текущее ухудшение в течение 1 мес связывает с погрешностью в питании и усилением стресса дома. Первые дни ухудшения сопровождались умеренным болевым синдромом, температура не повышалась, тошноты и рвоты не было, цвет кала не менялся.

Ранее проводил обследования по назначению врачей. Результаты УЗИ брюшной полости: диффузные изменения печени (по типу стеатоза), конкремент желчного пузыря 3 мм с акустической тенью. Общий, биохимический анализ крови, холестерин – без патологии. Копрограмма – без патологии, скрытой крови в кале нет. Принимает антигипертензивную терапию биспрололом 10 мг (3 года), периодически ибупрофеном 200 мг при головных болях (1–2 раза в месяц). Ранее наблюдался у гастроэнтеролога по месту жительства с диагнозом: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, дискинезия желчевыводящих путей – вне обострения. Принимал терапию спазмолитиками (мебеверин, тримебутин) – временное улучшение симптоматики.

Рентгенографию или КТ желчного пузыря не проводил. Принимал терапию Урсофальком 750 мг/сут однократно вечером в течение 6 мес без положительной динамики по УЗИ.

При осмотре состояние удовлетворительное, кожные покровы не изменены, лимфатические узлы не увеличены, температура тела – 36,6°C. Живот незначительно увеличен в размере за счет избыточной массы тела (индекс массы тела – 24), при пальпации безболезненный, локальный дискомфорт при пальпации правого подреберья в проекции желчного пузыря. Толстый кишечник при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги не увеличена. Селезенка не пальпируется. Симптомов раздражения брюшины нет.

Исходя из жалоб, особенностей анамнеза и текущего ухудшения самочувствия, а также данных осмотра живота пациенту назначено уточняющее обследование.

К80.2 ЖКБ неуточненная. Дифференцировать с обострением хронического холецистита, обострением хронического панкреатита.

Обследование: общий анализ крови, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, γ -глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, билирубин – для исключения холецистита; рентген брюшной полости – для дифдиагноза контрастных конкрементов; УЗИ брюшной полости – для контроля ранее выявленной ЖКБ; липаза, амилаза, панкреатическая эластаза – для дифдиагноза хронического панкреатита.

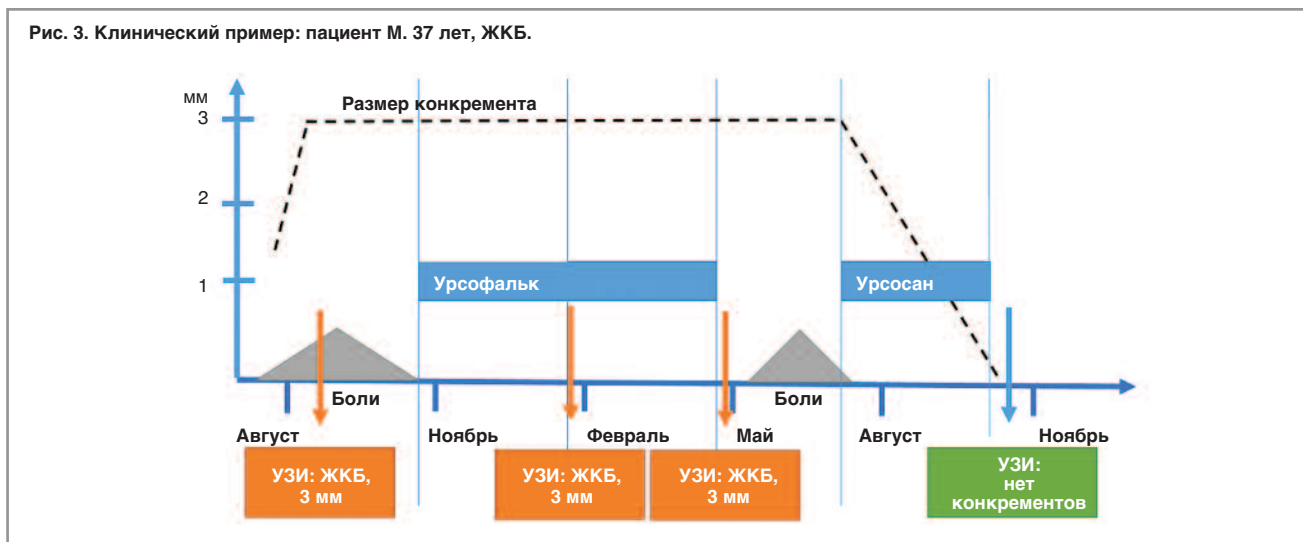
В полученных результатах анализов значимых отклонений выявлено не было. Панкреатическая эластаза в достаточном количестве (более 500 ед.). Рентгеновское исследование контрастных конкрементов не обнаружило.

На основании полученных результатов УЗИ и рентгеновского исследования, отсутствия отклонений анализов и наличия положительной динамики на спазмолитиках уточнен диагноз.

К80.2 ЖКБ, II стадия, холестериновые конкременты, латентное течение.

Препаратами выбора для лечения болевого синдрома и нарушений моторики желчного пузыря и протоков могли стать дротаверин, мебеверин и гимекромон. Мебеверин традиционно используется для лечения патологии желчевыводящих путей за счет селективного действия. Дротаверин не обладает необходимой селективностью, а гимекромон в большей степени оказывает влияние на сфинктер Одди и способствует усилению желчевыделения. Пациенту был назначен мебеверин 200 мг 3 раза в день до еды за 30 мин 4 нед.

Рис. 3. Клинический пример: пациент М. 37 лет, ЖКБ.



После подтверждения отсутствия рентген-контрастных конкрементов с учетом отсутствия динамики на Урсофальке пациенту рекомендован препарат Урсосан (750 мг 1 раз вечером на ночь 12 нед) с целью пероральной литолитической терапии.

На фоне приема препарата самочувствие постепенно улучшалось, и к окончанию 2-й недели лечения пациента ничего не беспокоило. Было назначено повторное УЗИ после окончания 12 нед для контроля терапии. По результатам УЗИ признаков конкрементов не обнаружено. Пациенту рекомендованы повторный курс препаратов мебеверин и Урсосан через 1 мес для профилактики рецидива конкрементов, соблюдение диеты №5. При динамическом наблюдении в дальнейшем в течение 2 лет симптомы не рецидивировали (рис. 3).

Выводы

При выборе клинической тактики ведения пациентов с ЖКБ необходимо строгое выполнение диагностического минимума, что обеспечивает правильный отбор больных для перорального литолиза и успех терапии.

Пероральный литолиз препаратами УДХК является доказанно эффективным первым выбором для бессимптомной ЖКБ, а также для пациентов, которым по разным причинам невозможно или отсрочено проведение холецистэктомии.

Важным для успешного проведения перорального литолиза препаратами УДХК является аспект качества препарата, что обеспечивает эффективность терапии, сокращение сроков и стоимости лечения. Препаратом выбора может являться Урсосан, производимый из высококачественной субстанции по европейским, международным и отечественным стандартам Good Manufacturing Practice.

Литература/References

1. Heaton KW, Braddon FE, Mountford RA et al. Symptomatic and silent gall stones in the community. *Gut* 1991; 32: 316.
2. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology* 1999; 117: 632.
3. Petroni ML, Jazrawi RP, Pazzi P et al. Risk factors for the development of gallstone recurrence following medical dissolution. The British-Italian Gallstone Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 695.
4. Warttig S, Ward S, Rogers G, Guideline Development Group. Diagnosis and management of gallstone disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014; 349: g6241.
5. Diehl AK, Sugarek NJ, Todd KH. Clinical evaluation for gallstone disease: usefulness of symptoms and signs in diagnosis. *Am J Med* 1990; 89: 29.
6. Portincasa P, van de Meeberg P, van Erpecum KJ et al. An update on the pathogenesis and treatment of cholesterol gallstones. *Scand J Gastroenterol (Suppl.)* 1997; 223: 60.

7. Zakko SF, Guttermuth MC, Jamali H et al. A population study of gallstone composition, symptoms, and outcomes after cholecystectomy (abstract). *Gastroenterology* 1999; 116: A43.
8. Berger MY, van der Velden JJ, Lijmer JG et al. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 70.
9. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*, Blackwell Science, Oxford, 2002.
10. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary sludge. *Ann Intern Med* 1999; 130: 301.
11. Festi D, Reggiani ML, Attili AF et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 719.
12. Caroli A, Del Favero G, Di Mario F et al. Computed tomography in predicting gall stone solubility: a prospective trial. *Gut* 1992; 33: 698.
13. Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2573.
14. Johnson CD. ABC of the upper gastrointestinal tract. Upper abdominal pain: Gall bladder. *BMJ* 2001; 323: 1170.
15. Colli A, Conte D, Valle SD et al. Meta-analysis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs in biliary colic. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1370.
16. Berger MY, Olde Hartman TC, Bohnen AM. Abdominal symptoms: do they disappear after cholecystectomy? *Surg Endosc* 2003; 17: 1723.
17. Diehl AK. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA* 1983; 250: 2323.
18. Festi D, Reggiani ML, Attili AF et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 719.
19. Soper NJ, Stockmann PT, Dunnegan DL, Ashley SW. Laparoscopic cholecystectomy. The new "gold standard"? *Arch Surg* 1992; 127: 917.
20. Shao T, Yang YX. Cholecystectomy and the risk of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1813.
21. Tomida S, Abei M, Yamaguchi T 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; 30: 6.
22. Tint GS, Salen G, Colalillo A et al. Ursodeoxycholic acid: a safe and effective agent for dissolving cholesterol gallstones. *Ann Intern Med* 1982; 97: 351.
23. Rubin RA, Kowalski TE, Khandelwal M, Malet PF. Ursodiol for hepatobiliary disorders. *Ann Intern Med* 1994; 121: 207.
24. Fromm H, Malavolti M. Bile acid dissolution therapy of gallbladder stones. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992; 6: 689.
25. Trotman BW, Soloway RD. Pigment vs cholesterol cholelithiasis: clinical and epidemiological aspects. *Am J Dig Dis* 1975; 20: 735.
26. Guarino MP, Cong P, Cicala M et al. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut* 2007; 56: 815.
27. Guarino MP, Cocco S, Altomare A et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5029.
28. Di Ciaula A, Wang DQ, Wang HH et al. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 245.
29. Сарвилина И.В. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью 1 стадии. *Лечащий врач*. 2015; 2. / Sarvilina I.V. Sravnitel'nyi kliniko-ekonomicheskii analiz primeneniia preparatov ursodezoksikholevoi kisloty u patsientov s zhelchnokamennoi bolezniu 1 stadii. *Lechashchii vrach*. 2015; 2. [in Russian]
30. Вялов С.С., Степченко А.А., Дронова Т.А., Винницкая Е.В. Выбор препарата для лекарственной терапии с учетом особенностей субстанции. *Арх. внутренней медицины*. 2012; 4 (6): 34–8. / Vyalov S.S., Stepchenko A.A., Dronova T.A., Vinnitskaia E.V. Vybor preparata dlia lekarstvennoi terapii s uchetom osobennostei substantsii. *Arkh. vnutrennei meditsiny*. 2012; 4 (6): 34–8. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Вялов Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. общей практики ФГАОУ ВО РУДН, ФГБОУ ВО «МГТУ им. Н.Э.Баумана», врач-гастроэнтеролог, гепатолог GMS clinic & hospitals. E-mail: svialov@mail.ru