

Е.В. Размахнин, С.Л. Лобанов, О.Г. Коновалова

ЛИТОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХОЛЕЛИТИАЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита)
ГУЗ Городская клиническая больница № 1 (Чита)

Для лечения желчнокаменной болезни у пациентов с высоким операционным риском необходимы минимально инвазивные методики. Перспективным направлением является контактный литолиз желчных камней. С этой целью следует использовать препараты, обладающие наибольшей литолитической активностью и наименьшими побочными эффектами. Исходя из минерального и органического состава желчных камней, необходим поиск адекватного растворителя конкрементов. В статье проведен сравнительный анализ характеристик различных растворяющих агентов, исходя из эффективности и выраженности токсических эффектов.

Ключевые слова: литолиз, холелитиаз, желтуха

LITHOLYTIC THERAPY AT THE TREATMENT OF CHOLELITHIASIS (REVIEW OF LITERATURE)

E.V. Razmakhnin, S.L. Lobanov, O.G. Konovalova

Chita State Medical Academy, Chita
Municipal Clinical Hospital N 1, Chita

Treatment of cholelithiasis in patients with high operative risk need requires minimally invasive methods. Contact bilestones litholysis is a perspective direction. For this purpose it is recommended to use medications with the highest litholytic activity and the lowest side effects. It is necessary to seek for an adequate concretment dissolvent because of mineral and organic composition of bilestones. The article presents comparative analysis of characteristics of various dissolving agents proceeding from effectiveness and intensity toxic effects.

Key words: litholysis, cholelithiasis, jaundice

Заболеваемость желчнокаменной болезнью в последние десятилетия продолжает возрастать. Обращаемость по поводу этого заболевания на территории Российской Федерации составляет примерно 1 млн человек в год [2]. Если в случаях изолированного холецистолитиаза травматичность вмешательства значительно снижена использованием лапароскопических методик, то при наличии холедохолитиаза чаще всего требуется выполнение обширной лапаротомии с ревизией желчных путей [13]. Имеющиеся методики лапароскопической ревизии холедоха достаточно трудоемки и не всегда успешны. Использование эндоскопической папиллосфинктеротомии ведет в последующем к нарушению замыкательной функции сфинктера и развитию недостаточности большого дуоденального сосочка, к тому же не гарантирует удаление крупных конкрементов [1, 2]. Следовательно, очевидна необходимость и актуальность поиска решений по малотравматичному удалению камней из общего желчного протока у лиц, имеющих высокий риск оперативного вмешательства, особенно при резидуальном холедохолитиазе. Идея химического растворения желчных камней занимает умы исследователей с начала прошлого столетия. В качестве растворителей применялись калий и натрий карбонат, алкоголь, азотная кислота, яичный желток, мыльная пена, ослиное молоко, нашатырный спирт, различные растительные экстракты [7].

Первая успешная попытка растворения резидуальных камней принадлежит Pribram, который ещё

в 1932 г. предложил вводить эфир через вставленный в холедох Т-образный дренаж, а через 15 лет обобщил имеющийся опыт [25]. Выяснилось, что камни уменьшались в размерах, но полного растворения не наступало. Положительные результаты объяснялись тем, что в результате нагнетания эфира происходило расслабление сфинктера Одди, что облегчало отхождение камней небольшого диаметра. Однако эфир, хорошо растворяющий холестериновые камни *in vitro*, достаточно токсичен для применения *in vivo* [17, 27]. Другие авторы для снижения этого негативного эффекта предлагают использовать раствор диэтилового эфира в стерильном оливковом масле в соотношении 1 : 1 [5, 11, 12]. Описано также использование метил-трет-бутилового и этил-трет-бутилового эфира для контактного литолиза при калькулезном холецистите, причем указывается на меньшую токсичность последнего [6, 8, 10, 14, 15].

Возможность использования эфира в качестве растворителя ограничена тем, что он испаряется при температуре ниже температуры тела и вводимая жидкость, переходя в газообразное состояние, может занять объем, более чем в двести раз превышающий первоначальный [4].

В 1953 г. R.R. Best et al. предложили использовать для растворения конкрементов хлороформ [17]. Оказалось, что он является достаточно хорошим растворителем желчных камней, однако может вызвать ограниченные некрозы печени, острые дуоденальные язвы и кровотечения. Дальнейшие эксперименты

показали, что дозированное введение хлороформа с последующей инактивацией его органическими маслами несколько нивелирует его токсическое воздействие на организм.

В качестве растворителя желчных камней другие авторы использовали гепарин [19]. Однако проведенные *in vitro* опыты с данным гетерополисахаридом дали противоречивые результаты: в одних случаях [20] наблюдали тенденцию к фрагментации камней, а в других [29] этот эффект не подтвердился. Возможно, разница в результатах объясняется неодинаковым химическим составом желчных камней. Растворяющий эффект гепарина основан на изменении структурного каркаса желчных камней. В клинике его применение оказалось эффективным в 50–70 % случаев, что, вероятно, обусловлено вымыванием конкрементов в просвет двенадцатиперстной кишки [20].

У пациентов с холелитиазом отмечается снижение пула желчных кислот, что приводит к перенасыщению желчи холестерином вследствие возрастания отношения холестерин/желчные кислоты. Этот факт послужил стимулом для изучения возможности растворения камней с помощью перорального применения желчных кислот. Механизм литолитического действия заключается не в повышении уровня желчных кислот, а в снижении концентрации холестерина в желчи. В качестве средств, уменьшающих «литогенные» свойства желчи и растворяющих конкременты, ряд авторов предлагают различные препараты: «Лиобил» – комплекс, состоящий из лиофилизированной бычьей желчи; препарат «Розанол» (Болгария) и хенодезоксихолевую и урсодезоксихолевую кислоты, которые подавляют кишечную абсорбцию холестерина, а также его синтез в печени [4]. Пероральную терапию желчными кислотами обычно назначают в тех случаях, когда больным противопоказано оперативное лечение или они отказываются от него. Больной при этом должен быть готов к длительному лечению (не менее 2 лет) и соответствовать критериям отбора: рентгеногегативные камни, диаметром менее 5 мм, открытый пузырный проток [9, 16]. Важным условием в достижении хенотерапевтического эффекта является снижение литогенного индекса. Пероральная терапия желчными кислотами эффективна в 40 % случаев, а при тщательном отборе – до 60 % [3, 23, 26]. Недостатком данного вида лечения является назначение этих препаратов лишь при некальцинированных, преимущественно холестериновых, камнях, при этом процесс растворения протекает относительно медленно. В настоящее время выпускаются несколько препаратов, которые используют для растворения желчных камней (хенофальк, хенодиол, хенохол, урсофальк, урсосан, литофальк). Предположительно, сочетание урсодезоксихолевой кислоты и статинов, снижающих уровень холестерина крови и желчи, усиливает литолитическую эффективность [18, 24], хотя это не подтвердилось последующими работами [7].

Положительные результаты этой терапии побудили многих авторов использовать местное применение желчных кислот [21]. Холестериновые камни эффективнее всего растворяются в смеси дезоксихолата или таурохолата с лецитином [29].

Введение в Т-образный дренаж натриевой соли хлоридной кислоты приводило к растворению камней у 60–80 % больных, имевших неконтрастные (т.е. предположительно состоящие из холестерина) желчные камни [21]. Скорость растворения холестериновых камней зависела от концентрации как желчных кислот, так и хлористого натрия [22]. Действие растворов холатов обусловлено образованием мицелл и солюбилизацией холестерина [7].

Особую трудность представляет растворение кальцинированных холестериновых камней. В литературе имеются сообщения об успешном растворении кальцинированных панкреатических камней *in vitro* и *in vivo* с помощью цитрата, известного растворителя кальция. Цитрат входит в состав желчи, а его прием *per os* приводит к значительному увеличению концентрации данного вещества в желчевыводящих путях. При использовании цитрата в комбинации с деоксихолатом растворимость кальцинированных камней значительно возрастает. Таким образом, пероральное применение цитрата в сочетании с приемом желчных кислот при кальцинированных холестериновых камнях может давать благоприятный эффект [4].

Однако описанные выше лизирующие агенты не совсем эффективны, поскольку они плохо растворяют моногидрат холестерина, который является основным составным элементом многих камней и который можно безопасно применять в клинике. Выяснилось, что спирты со средней длиной цепи, например, октанол, являются отличными растворителями холестерина [4]. Наилучшим из подобных соединений явился эфир октановой кислоты – монооктаноин (glyceryl-1-monooctanoate), в котором один атом углерода в глицерине замещен октановой кислотой. Один из подобных препаратов – Campul-8210 – содержит преимущественно монооктаноин и применяется как хороший растворитель холестериновых камней. Препарат в противоположность холатам не вызывает воспалительной реакции при введении в общий желчный проток обезьян. Он состоит из 70 % глицерил-1-монооктаноата и 30 % глицерил-ди-октаноата, содержит следы глицерилтри-октаноата и октановой кислоты. Обычно препарат представляет собой твердое вещество при температуре до 25 °С. При нагревании до 37 °С он плавится. При инфузии через Т-образный дренаж со скоростью 3–10 мл/час удавалось растворить рентгеноконтрастные камни у 10 больных из 12 при размере камней от 5 до 12 мм [28]. У 4 больных при такой методике удалось растворить внутрипеченочные камни. Если камни состоят из холестерина, то они могут быть полностью растворены в течение 4–7 дней путем инфузии монооктаноина через Т-образный дренаж. Пигментные камни с трудом поддаются растворению. Все камни, не подвергшиеся растворению, оказались билирубинатами.

Исследования *in vivo* показали, что кампул (монооктаноин) при растворении холестериновых камней более эффективен, чем холаты, гепарин и другие агенты: он растворяет камни в 3 раза быстрее, чем холат натрия, что подтверждается количественным анализом растворенного холестерина [4]. Однако авторы отмечают неконтролируемость подобных исследований, потому как часть камней может исчезать в результате простого

«вымывания». Преимущество монооктаноина перед другими растворителями типа холата натрия, первичных солей желчных кислот – это быстрота растворяющего эффекта. Несмотря на это преимущество, частота успешного исхода лечения при наличии камней общего желчного протока колеблется от 50 до 70 %. Интересны данные сравнения монооктаноина с другими лизирующими растворами. Анализ показал полное растворение камней в монооктаноине, при этом эффективность растворения камней с помощью холата натрия равна 67 %, гепарина – 70 %. Однако отрицательной стороной двух последних является их длительное действие (как *in vitro*, так и *in vivo*) до 6 недель. В то же время средняя продолжительность инфузии при использовании монооктаноина – 5–6 дней. При сравнении скорости растворения камней под действием этих трех веществ *in vitro* отмечена наибольшая эффективность монооктаноина. Камни, погруженные в монооктаноин, теряют 87 % своей массы в течение 4 дней [4].

К сожалению, последние два десятилетия практически не проводились работы в этом направлении, что, по нашему мнению, является значительным упущением.

Резюмируя все вышесказанное, представляется перспективным поиск новых патогенетически обоснованных методов литолиза, безопасных для пациента, использование которых позволит повысить эффективность лечения холедохолитиаза и сократить сроки реабилитации данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Андриенко А.Д. Пути улучшения результатов лечения острого холецистита, осложненного холедохолитиазом, у больных пожилого и старческого возраста: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27. – Хабаровск, 2009. – 93 с.

Andrienko A.D. Methods of improvement of the results of treatment of acute cholecystitis complicated with choledocholithiasis in elderly and senile patients: medical candidate's dissertation: 14.00.27. – Khabarovsk, 2009. – 93 p. (in Russian)

2. Борисов А.Е. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей. – СПб.: Скифия, 2003. – Т. 1. – 560 с.

Borisov A.E. Guidelines for surgery of the liver and biliary tract. – St. Petersburg: Skifija, 2003. – Vol. 1. – 560 p. (in Russian)

3. Иванченкова Р.А., Шарашкина Н.В. Опыт лечения хронических заболеваний желчевыводящих путей препаратами желчных кислот // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2004. – № 2 (3). – С. 122–125.

Ivanchenkova R.A., Sharashkina N.V. Experience of treatment of chronic biliary tract diseases with bile acids drugs // Gastroenterology in St. Petersburg. – 2004. – N 2 (3). – P. 122–125. (in Russian)

4. Милонов О.Б., Гуреева Х.В. Современные аспекты растворения желчных камней // Хирургия. – 1984. – № 7. – С. 144–150.

Milonov O.B., Gureeva Kh.V. Modern aspects of the gallstone dissolution // Surgery. – 1984. – N 7. – P. 144–150. (in Russian)

5. Николаев В.Н., Чугдиев В.В., Савченко С.В. Лечение больных в пожилом и старческом возрасте с

резидуальными камнями холедоха // Матер. II съезда хирургов Южного Федерального округа. – Пятигорск, 2009. – С. 189–190.

Nikolaev V.N., Chugdiev V.V., Savchenko S.V. Treatment of patients of elderly and senile age with residual stones of choledoch // Proceedings of the II Congress of Surgeons of the Southern Federal District. – Pyatigorsk, 2009. – P. 189–190. (in Russian)

6. Рыжкова О.В., Сайфутдинов Р.Г. Структура желчных камней и эффективность литолиза конкрементов метил-трет-бутиловым эфиром // Тез. докл. V Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – Красноярск, 2005. – С. 319–320.

Ryzhkova O.V., Sayfutdinov R.G. Structure of gallstones and efficiency of concrements litholysis with methyl-tert-butyl ether // Proceedings of V Eastern Siberian Gastroenterology Conference with International Participation “Clinical and Epidemiological and Ethno-Ecological Problems of Diseases of the Digestive System”. – Krasnoyarsk, 2005. – P. 319–320. (in Russian)

7. Рыжкова О.В., Сайфутдинов Р.Г. Химическое растворение камней желчного пузыря // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2005. – № 1 (2). – С. 172–175.

Ryzhkova O.V., Sayfutdinov R.G. Chemical dissolution of gallstones // Public Health and Health Service. – 2005. – N 1 (2). – P. 172–175. (in Russian)

8. Рыжкова О.В. Растворяющая способность некоторых веществ лизировать камни желчного пузыря *in vitro* // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2006. – № 20. – С. 182–183.

Ryzhkova O.V. Dissolving ability of certain substances to lyse gallstones *in vitro* // Siberian Herald of Hepatology and Gastroenterology. – 2006. – N 20. – P. 182–183. (in Russian)

9. Скворцова Т.Э. Клинико-патогенетические особенности диагностики и лечения желчнокаменной болезни у больных с нарушениями двигательной функции и микробиоценоза кишечника: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.47. – СПб., 2007. – 172 с.

Skvortsova T.E. Clinical and pathogenetic features of diagnosis and treatment of cholelithiasis in patients with impaired motor function and intestinal microbiocenosis: medical candidate's dissertation: 14.00.47. – St. Petersburg, 2007. – 172 p. (in Russian)

10. Способ лапароскопического лечения калькулезного холецистита: пат. 98103213 Рос. Федерация: МПК А61В17/00 / Межидов Р.Т., Далгатов Г.Д., Хамидов М.А.; заявитель и патентообладатель Дагестанская государственная медицинская академия. – № 98103213/14; заявл. 23.02.1998; опублик. 10.11.1999.

Method of laparoscopic treatment of calculous cholecystitis: Patent RU 98103213: Int. Cl. A61B17/00 / Mezhdov R.T., Dalgatov G.D., Khamidov M.A.; proprietor Dagestan State Medical Academy. – № 98103213/14; date of filing 23.02.1998; date of publication 10.11.1999. (in Russian)

11. Способ растворения камней общего желчного протока: пат. 2253473 Рос. Федерация: МПК А61К35/78 / Таранов И.И., Хашиев Н.Л., Ситников В.Н., Бондаренко В.А., Филимонов Д.И.; заявители и патентообладатели Таранов И.И., Хашиев Н.Л., Ситников В.Н.,

Бондаренко В.А., Филимонов Д.И. – № 2004121509/14; заявл. 13.07.2004; опублик. 10.06.2005.

Method of dissolution of common bile duct stones: Patent RU 2253473: Int. Cl. A61K35/78 / Taranov I.I., Khashiev N.L., Sitnikov V.N., Bondarenko V.A., Filimonov D.I.; proprietors Taranov I.I., Khashiev N.L., Sitnikov V.N., Bondarenko V.A., Filimonov D.I. – № 2004121509/14; date of filing 13.07.2004; date of publication 10.06.2005. (in Russian)

12. Способ растворения резидуальных камней холедоха: пат. 2189178 Рос. Федерация: МПК А61В17/00 / Хашиев Н.Л., Таранов И.И., Чугунов В.В.; заявители и патентообладатели Хашиев Н.Л., Таранов И.И., Чугунов В.В. – № 2000100165/14, заявл. 05.01.2000; опублик. 20.09.2002.

Method of dissolving residual stones of choledoch: Patent RU 2189178: Int. Cl. A61B17/00 / Khashiev N.L., Taranov I.I., Chugunov V.V.; proprietors Khashiev N.L., Taranov I.I., Chugunov V.V. – № 2000100165/14, date of filing 05.01.2000; date of publication 20.09.2002. (in Russian)

13. Ташкинов Н.В., Николаев Е.В., Бояринцев Н.И. Пути оптимизации лечения острого холецистита, осложненного холедохолитиазом, у пациентов пожилого и старческого возраста // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 44–46.

Tashkinov N.V., Nikolaev E.V., Boyarintsev N.I. Ways to optimize the treatment of acute cholecystitis complicated with choledocholithiasis in patients of elderly and senile age // Far East Medical Journal. – 2009. – N 1. – P. 44–46.

14. Трифонова Э.В., Рыжкова О.В., Сайфутдинов Р.Г. Растворяющая способность некоторых веществ лизировать камни желчного пузыря *in vitro* // Практическая медицина. – 2011. – Т. 50, № 3 (1). – С. 123.

Trifonova E.V., Ryzhkova O.V., Sayfutdinov R.G. Dissolving ability of certain substances to lyse gallstones *in vitro* // Practical Medicine. – 2011. – Vol. 50, N 3 (1). – P. 123. (in Russian)

15. Трифонова Э.В., Рыжкова О.В., Сайфутдинов Р.Г. Собственный опыт контактного растворения камней желчного пузыря у больных с желчнокаменной болезнью // Практическая медицина. – 2011. – Т. 50, № 3 (1). – С. 14–16.

Trifonova E.V., Ryzhkova O.V., Sayfutdinov R.G. Own experience of contact dissolution of gallstones in patients with cholelithiasis // Practical Medicine. – 2011. – Vol. 50, N 3 (1). – P. 14–15. (in Russian)

16. Тутаява Н.С. Биохимия билиарного сладжа: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.47. – Душанбе, 2006. – 140 с.

Tutaeva N.S. Biochemistry of biliary sludge: medical candidate's dissertation: 14.00.47. – Dushanbe, 2006. – 140 p. (in Russian)

17. Best R.R., Rasmussen J.A., Wilson C.E. Management of remaining common duct stones by various solvents and biliary flush regimen // Arch. Surg. – 1953. – Vol. 67. – P. 839–853.

18. Di Ciaula A. et al. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2010. – N 2. – P. 245–264.

19. Gardner B. Studies of the zeta potential of cells and a silica particle in varying concentrations of albumin, calcium, plasma and bile // J. Labor. Clin. Med. – 1969. – Vol. 73, N 2. – P. 202–209.

20. Lahana D.A., Bonorris G.G., Schoenfield L.J. Gallstone dissolution *in vitro* by bile acids, heparin and quaternary amines // Surg., Gynec., Obstet. – 1974. – Vol. 138. – P. 683–685.

21. Lansford C., Mehta S., Kern F. The treatment of retained stones in the common bile duct with sodium cholate infusion // Gut. – 1974. – Vol. 15. – P. 48–51.

22. Molorhia A., Feld K., Tochinda M. Dissolution of model gallstones *in vitro*: implications for T-tubeinfusion treatment of retained common duct stones // Gastroenterology. – 1975. – Vol. 69. – P. 849.

23. Portincasa P. et al. Medicinal treatments of cholesterol gallstones: old, current and new perspectives // Curr. Med. Chem. – 2009. – № 16 (12). – P. 1531–1542.

24. Portincasa P. et al. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be // World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. – 2012. – N 3 (2). – P. 7–20.

25. Pribram B. The method for dissolution of common duct stones remaining after operation // Surgery. – 1947. – Vol. 22. – P. 806–818.

26. Shakarian K.A., Kharitonova L.A. Successful cytolytic at three months child with gallstone disease // Eksp. Klin. Gastroenterol. – 2011. – N 1. – P. 98–106.

27. Thistle I.L., Carlson G.L., Hofmann A.F. Medium chain glycerides rapidly dissolve cholesterol gallstones *in vitro* // Gastroenterology. – 1977. – Vol. 72. – P. 1141.

28. Thistle I.L., Carlson G.L., la Russo N.F. Effective dissolution of biliary duct stones by intraductal infusion of mono-octanoin // Gastroenterology. – 1978. – Vol. 74. – P. 1103.

29. Toouli J., Jablonski P., Watts J.M. Dissolution of human gallstones // J. Surg. Res. – 1975. – Vol. 19. – P. 47–53.

30. Trifonova E.V., Saifutdinov R.G. Factors affecting contractile function of the gall bladder in patients with cholelithiasis // Eksp. Klin. Gastroenterol. – 2012. – N 4. – P. 16–20.

Сведения об авторах

Размахнин Евгений Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090, г. Чита, ул. Горького, 39А; тел.: 8 (3022) 41-11-05; e-mail: e.razmakhnin@mail.ru)

Лобанов Сергей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (e-mail: slobanov15@mail.ru)

Коновалова Ольга Геннадьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (e-mail: konovalovaolgagen@yandex.ru)

Information about the authors

Razmakhnin Evgeniy Vladimirovich – candidate of medical science, assistant professor of the department of departmental surgery of Chita State Medical Academy (Gorkogo str., 39A, Chita, 672090; tel.: +7 (3022) 41-11-05; e-mail: e.razmakhnin@mail.ru)

Lobanov Sergey Leonidovich – M.D., professor, head of the department of departmental surgery of Chita State Medical Academy (e-mail: slobanov15@mail.ru)

Konovalova Olga Genadjevna – candidate of medical science, teaching assistant of the department of departmental surgery of Chita State Medical Academy (e-mail: konovalovaolgagen@yandex.ru)