



УДК 616.37-003.7:615.03

Р.Г. САЙФУТДИНОВ, Э.В. ТРИФОНОВА, О.В. РЫЖКОВА
Казанская государственная медицинская академия

Совершенствование консервативного ведения пациентов с камнями гепато-билиарной системы

Сайфутдинов Рафик Галимзянович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой терапии № 1

420012, г. Казань, ул. Муштары, д. 11, тел.: (843) 236-87-86

Представлен обзор, посвященный тактике ведения пациентов с камнями в желчном пузыре. Описан нехирургический метод лечения желчнокаменной болезни — контактный химический литолиз.

Ключевые слова: камни желчного пузыря, контактный химический литолиз.

R.G. SAIFUTDINOV, E.V. TRIFONOVA, O.V. RYZHKOVA
Kazan State Medical Academy

Improvement of the conservative management of patients with stones of hepato-biliary system

Improvement of the conservative management of patients with stones of hepato-biliary system. A review is dedicated to the tactics of management of patients with stones in the gallbladder. It is described a non-surgical treatment of cholelithiasis — contact chemical litholysis.

Keywords: gall bladder stones, contact chemical litholysis.

Распространенность желчнокаменной болезни (ЖКБ) в странах Европы составляет около 10%, хотя и колеблется в достаточно широком диапазоне — от 4-5% в Ирландии и Греции до 39% в Швеции [9]. Среди работников нефтегазодобывающей отрасли юго-востока Татарстана распространенность ЖКБ составляет 23,6% (среди женщин — 36,6%, мужчин — 13,3%). С 2002 года по 2005 год у лиц с ЖКБ зарегистрирован рост заболеваемости с временной утратой трудо-

способности на 100 работающих: число случаев с 0,4 до 0,9, дней — с 6,8 до 11,7 [4].

В экономически развитых странах Европы и Северной Америки число таких больных в хирургических стационарах значительно возросло. Об этом свидетельствует количество выполняемых хирургами операций. К примеру, только в США ежегодно проводятся более 500 000 холецистэктомий. В на-

шей стране также отмечается высокая заболеваемость ЖКБ, и в каждое последующее десятилетие число больных удваивается. Статистические исследования, проведенные в 1991-1993 годах в Москве, выявили четкую тенденцию к росту заболеваемости со 109 388 случаев в 1991 году до 144 614 в 1993 году. С учетом сохраняющихся фактов, способствующих образованию конкрементов в желчном пузыре, и отсутствия эффективных мер по профилактике ЖКБ, можно предполагать, что эта тенденция сохранится и в дальнейшем [3].

В настоящее время в мире существует стандарт ведения пациентов с камнями в желчном пузыре [10]. Он заключается в следующем. При обнаружении камней оценивают их состав. Если камни холестериновые, то их пытаются растворить препаратами желчных кислот (урсодезоксихолевой, хенодезоксихолевой или их комбинациями). Однако этот метод очень дорогостоящий и требует длительного времени (1-3 года) для полного растворения. Поддаются растворению только холестериновые камни. Ответ пациентов на эту терапию небольшой — около 5-15%. К сожалению, имеются побочные эффекты при лечении данными препаратами: диарея у 10%, изменения печеночных проб, особенно аминотрансфераз АЛТ и АСТ, у 9%.

Можно раздробить камни методом литотрипсии [5]. Однако данный метод имеет ряд недостатков: не все камни поддаются дроблению из-за их плохой фиксации в желчном пузыре, имеется большая угроза попадания мелких фрагментов в пузырный проток, закупорка его с развитием грозных осложнений, метод очень дорогостоящий и не во всех клиниках имеются центры литотрипсии. Поэтому данный метод широкого распространения не получил.

Эндоскопическое удаление желчного пузыря [17] — наиболее широко распространенный и апробированный метод, хотя тоже имеет ряд недостатков: появление резидуальных камней, стриктура холедоха, развитие папиллита, формирование постхолецистэктомического синдрома.

Лапаротомическое удаление желчного пузыря [15] применяется все реже, только тогда, когда имеются противопоказания для эндоскопического удаления желчного пузыря.

В связи с общей тенденцией развития органосохраняющих методов и появления новых технологий в мировой гастроэнтерологии интенсивно стал применяться метод растворения камней в желчном пузыре с сохранением его как анатомического органа и, естественно, его функции. Это так называемый метод контактного химического литолиза (КХЛ) [8]. Суть его заключается в том, что пациенту чрескожно, чреспеченочно под контролем УЗИ в желчный пузырь устанавливается катетер и затем через него вводят препараты, растворяющие камни. После полного их растворения катетер убирается и пациент выписывается. При этом у него сохраняется в целостности нормально функционирующий желчный пузырь.

Растворение желчных камней (ЖК) всегда интересовало гастроэнтерологов, являясь единственным методом лечения в дохирургическую эру, и продолжает привлекать внимание в наши дни. Еще в XVII веке известный врач Michael Ettmuller (1644-1684) предложил химическое воздействие на ЖК. На протяжении истории использовалось много растворяющих веществ. Столетиями распространено питье минеральных вод. Francis Glisson (1597-1677), страдавший ЖКБ, испытывал на себе эффективность различных диет. Orgardney описал растворение ЖК *in vitro* с помощью скипидара, но воздержался от его использования на пациентах. Миндальное масло рекомендовал F. Hoffman (1660-1742), холеинат натрия M. Schiff (1823-1896). Итальянский врач Antonio Vallisnieri (1661-1730)

при ЖК применял масло живицы, Giovanni Battista Bianchi (1681-1719) — смесь спирта и азотной кислоты. Французский ботаник и врач Jean Francois Durande (1732-1794) предложил смесь эфира и масла живицы («лекарство Durande»). В 1773 году концепция Durande впервые была представлена в Дионской медицинской академии. В 1782 году он подвел итог своим исследованиям по химическому растворению камней желчного пузыря, издав сборник лекций «J.F. Durande». В качестве растворителей применялись калий и натрий карбонат, алкоголь, азотная кислота, яичный желток, мыльная пена, ослиное молоко, нашатырный спирт, различные растительные экстракты.

Первые данные о чрескожном применении эфира для контактного растворения желчных камней появились в 1891 году. В журнале «The Lancet» британский хирург John Walker сообщил о полном растворении камней 1 драхмой (3,9 г) этилглицериновой смеси, введенной непосредственно в желчный пузырь. При этом пациент чувствовал жжение во время всей процедуры, усталость, что автор объяснил гипнотическим эффектом эфира. Для лечения ЖКБ в XX веке использовали хлороформ, гепарин, холат натрия и др.

Метод КХЛ применяется за рубежом с 1981 года [11] в таких странах, как Германия, Италия, США, Англия, Швейцария, Тайвань, Камеруне (Африка).

В качестве растворителей были использованы [7]: хлороформ, метилтрет-бутиловый эфир (МТБЭ), монооктаноин (МО), октаглин, этилпропионат, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), диметилсульфоксид (ДМСО), цитрат, ионные (желчные кислоты, холат) и неионные (полисорбат-20) детергенты, ацетилцистеин.

Хлороформ, эфир, гепарин и другие вещества пытались применять для растворения ЖК, но они не отвечают в полной мере предъявляемым требованиям. Действие растворов холатов обусловлено образованием мицелл и солюбилизацией холестерина. Гепарин преимущественно изменяет матрицу холестериновых камней. Гепарин оказался хуже, чем остальные растворители. 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, в 220 раз превышающий ее первоначальный объем. В 1981 году удаляли резидуальные камни общего желчного протока, вводя через тонкий хлорвиниловый дренаж в общий желчный проток 2-3 мл хлороформа и 10-15 мл 1% раствора перекиси водорода. Ими получено авторское свидетельство на данный метод. Хлороформ же, хотя и является хорошим растворителем ЖК, может вызывать ограниченные некрозы печени, острые дуоденальные язвы и кровотечения [1].

В 1985 году M.J. Allen et al. сообщил о первом успешном случае прижизненного растворения камней в желчном пузыре метилтрет-бутиловым эфиром (МТБЭ), вводя его чрескожно чреспеченочно в желчный пузырь [7].

Безопасность применения МТБЭ тщательно изучена *in vitro* и *in vivo* как на животных [7], так и на людях [12]. Желчный пузырь человека устойчив к цитотоксическому действию МТБЭ [13].

В настоящее время МТБЭ — растворитель, наиболее широко применяемый при КХЛ. МТБЭ — стабильный, бесцветный алифатический эфир. В растворе массовая доля МТБЭ составляет не менее 98%, спиртов — не более 1,5%, углеводов С4-С8 — не более 1,5%, влаги — не более 0,1%, механические примеси отсутствуют.



Его фармакокинетика во многих отношениях подобна диэтиловому эфиру: огнеопасность, высокая растворимость холестерина. В отличие от диэтилового эфира, который испаряется при температуре тела человека (точка кипения 34,50С), МТБЭ остается жидким в организме (точка кипения 530С). МТБЭ – сильный органический растворитель. Полиэтилен и аналогичные субстанции резистентны к МТБЭ. В пробирке скорость лизиса холестериновых камней возрастает при взбалтывании. Плотность МТБЭ — 0,747, поэтому растворение улучшается при отсутствии желчи, так как эфир всплывает над желчью. Растворяющая способность МТБЭ определяется составом камней и не зависит от их диаметра. Недостаточный контакт растворителя с конкрементами ограничивает использование МТБЭ при холедохолитиазе. Поэтому он используется для лизиса камней в желчном пузыре [14].

Концентрация МТБЭ и его метаболитов в крови, моче, материнском молоке после КХЛ очень низкая [13].

Однако ни за рубежом, ни в России на МТБЭ не получено разрешение как на лекарственный препарат. В связи с этим все клиники используют метод КХЛ с разрешения Этических комитетов. Так, в США оно получено в клинике США — Мейо (Mayo Clinic), в Италии — в Этическом Комитете Госпиталей (Hospital Ethical Committee), в Германии — в Этической Комиссии Ульмского университета согласно Хельсинской Декларации.

Аналогично тщательно изучена *in vitro* и *in vivo* безопасность монооктаноина, этил пропионата и других растворителей [16].

Показания к использованию КХЛ:

Рентгегенативные (холестериновые) желчные камни изоили гиподенситометрической плотности (менее 100 Ед. НУ), независимо от их количества и размеров.

Абсолютные противопоказания к проведению контактного химического литолиза:

- Беременность.
- Нефункционирующий желчный пузырь.

Относительные противопоказания:

- Аномалии развития желчного пузыря (перетяжки, большие дивертикулы, развернутый, подвижный желчный пузырь) (29%).
- Количество камней > 50% от объема желчного пузыря (24%).
- Диаметр камней > 2 см (24%).
- Холестериновые камни плотностью более 100 НУ (81%).
- «Плавающие» камни (19%).
- Возраст до 18 лет (14%).

Контактный химический литолиз может быть применен как при хроническом, так и при остром калькулезном холецистите. Во время процедуры продемонстрировано восстановление формирования «нормальной» пузырной желчи. У всех больных с острым калькулезным холециститом на 3-4 день литолиза и санации стенки желчного пузыря наблюдается уменьшение ее толщины и визуальное восстановление физико-химических свойств пузырной желчи (цвет ее меняется от черного до золотисто-оливкового, снижается вязкость, отсутствует осадок).

В России также были попытки использования данного метода. В 1981 году удаляли резидуальные камни общего желчного протока, вводя через тонкий хлорвиниловый дренаж в общий желчный проток 2-3 мл хлороформа и 10-15 мл 1% раствора перекиси водорода. Ими получено авторское свидетельство на данный метод [6]. Для растворения холестериновых камней с успехом использовали МТБЭ. Применялся октаглин (аналог

монооктаноина) для растворения камней в желчном пузыре и общем желчном протоке [2].

Методика контактного химического литолиза при холецистолитиазе состоит из наложения чрескожной чреспеченочной микрохолецистостомы по методу Сельдингера с использованием струн-проводников и непосредственно литолиза конкрементов.

Процесс литолиза холестериновых желчных камней осуществляется на следующий день после установки микрохолецистостомы. Для оценки динамики растворения камней ежедневно до лечебной процедуры проводится УЗИ-контроль желчного пузыря. Эффективность оценивается по количеству растворимого холестерина в МТБЭ на предметных стеклах. Всем больным после наложения микрохолецистостомы, в середине процедуры растворения камней и перед удалением катетера из полости желчного пузыря выполняется чрескатетерная контрастная холецистохолангиография. Проходимость пузырного протока оценивается по поступлению контраста во внепеченочные желчные протоки. Во время проведения холецистофистулографии в просвете желчного пузыря определяется наличие дефектов наполнения, размеры, форму и динамику их изменений в процессе контактного химического литолиза.

После каждого дня литолиза полость желчного пузыря тщательно промывается до чистых вод от слизи, продуктов деградации камня. Биохимические анализы пузырной желчи, полученной в конце лечения, должны показывать отсутствие в ней кристаллов моногидрата холестерина и гранул билирубината кальция, т.е. основных компонентов билиарного сладжа. Это свидетельствует о нормализации процесса формирования пузырной желчи в желчном пузыре.

Контактный химический литолиз считается завершенным, если:

- а) при ультразвуковом исследовании желчного пузыря в его просвете не определяется рефлективных включений;
- б) при контрольной фистулохолецистохолангиографии не выявляются дефекты наполнения;
- в) полностью прекращена экстракция холестерина, подтвержденная микроскопически отсутствием его кристаллов.

Эффективность использования МТБЭ при холецистолитиазе демонстрирует и анализ данных 21 европейского центра. Чреспеченочная пункция желчного пузыря выполнена 803 больным с холестериновыми конкрементами желчного пузыря (среднее количество камней составило 7,0 (1-68), их средний размер — 1,6 см (0,3-4,5 см). При этом большинство имело множественный холецистолитиаз — 74,1%. Успешная катетеризация желчного пузыря отмечена в 94,8% случаев. Выполнение пункции пузыря занимало от 12 до 62 минут. Для одиночных камней время перфузии МТБЭ составило 1-12 часов (в среднем 6,6 часов), для множественных — 6-25 часов (в среднем 12,3 часов). Одинакова эффективность УЗИ и рентген-контроля (94,6% и 94,9%, соответственно). Камни растворены у 95,1% больных. В 43,5% случаев в желчном пузыре отмечен сладж.

Контактный химический литолиз фрагментов холестериновых желчных камней использован для ускорения клиренса фрагментов после ударно-волновой литотрипсии, но ввиду увеличения стоимости лечения в последующем от данной методики отказались.

В литературе отмечены следующие побочные эффекты при КХЛ:

- лейкоцитоз (8%);
- повышение трансаминаз крови (6%);



- истечение желчи после удаления катетера (4,8%);
- повышение температуры (3,5%);
- болевой синдром (3,3%);
- гематобилия (1,1%);
- повышение липазы крови (0,4%);
- абсцесс печени (0,4%);
- перитонит (0,2%).

Летальность, связанная с данным методом, не зарегистрирована.

Отдаленные результаты. Риск рецидива заболевания у пациентов после удаления желчных камней составляет 10-15% ежегодно. В течение последующих 5 лет после КХЛ 44-45% пациентов сохраняют свободный желчный пузырь. Рецидив при КХЛ соотносится с результатами перорального литолиза. У больных с множественными камнями риск повторного камнеобразования статистически значимо выше (70%), чем с одиночными (40%). Среди пациентов с одиночным камнем сладж выявляется в 19% случаев, с множественными конкрементами — в 40,9%. Наличие или отсутствие резидуального

сладжа после литолиза не влияет на рецидив заболевания. Сладж после КХЛ кроме смеси лецитина и холестерина преимущественно содержит несолубилизованные пигментные следы, которые не склеиваются и не образуют новые камни. Поэтому сомнительна необходимость удаления сладжа из пузыря после литолиза, тем более, что у большинства больных (83,8%) он сохраняется без клиники.

Существенно, что патогенез рецидивных камней схож с таковым первичных. Независимо от исходного состава, повторнообразованные конкременты рентген и КТ-прозрачные, холестериновые и растворимы пероральной литолитической терапией желчными кислотами.

От 70 до 90% центров оценили контактный химический литолиз с МТБЭ, как технически несложный, не обременительный для пациентов метод. Отношение «стоимость — терапевтический успех» приемлемы. Прием пациентами контактного литолиза был отличным.

Таким образом, применение КХЛ камней в гепатобилиарной системе дает обнадеживающие результаты для консервативного ведения пациентов с ЖКБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Милонов О.Б., Гуреева Х.Ф. Современные аспекты растворения желчных камней. (Обзор литературы). Хирургия 1984; 7: 144-151.
2. Постолов П.М., Быков А.В., Нестеров С.С., Голуб В.А., Мишин С.Г., Бурчуладзе Н.Ш. Контактное растворение камней желчного пузыря. Хирургия 1991; 9: 71-76.
3. Решетняк В.И., Логинов А.С., Чебанов С.М. Современное представление о желчеобразовании и желчевыделении. Российский гастроэнтерологический журнал 1995; 1: 54-65.
4. Рыжкова О.В. Клинико-патогенетические особенности, распространенность и лечение ЖКБ у работников нефтяной промышленности Татарстана с позиции системного подхода: автореф. дис... д-ра мед. наук. Казань, 2007.
5. Савельев В.С., Филимонов М.И., Старков Ю.Г., Васильев В.Е., Зубарев А.Р., Авалиани М.В. Экстракорпоральная литотрипсия при желчнокаменной болезни. Вестник Хирургии 1990; 10: 3-8.
6. Хачатрян Г.С., Петросян А.Г. А.с., 1034711. СССР. Способ удаления желчных камней. Бюллетень изобретения и открытий СССР. 1983.
7. Allen M.J., Borody T.J., Bugliosi T.F., May G.R., LaRusso N.F., Thistle J.L. Rapid dissolution of gallstones by methyl-tert-butyl-ether. N.Engl. J. Med. 1985; 312: 217-220.
8. Bouchifr I.A.D. Non-surgical treatment of gall stones: many contenders but who will win the crown? Gut 1988; 29: 137-142.
9. Fracchia M., Secreto P., Pellegrino S. et al. Biliary lipid composition in cholesterol microlithiasis. Gut. 1999; 45: A10.
10. Howard D.E.; Fromm H. Nonsurgical management of gallstone disease. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28(1): 133-44.
11. Jarrett L.N., Balfour T.W., Bell G.D., Knapp D.R., Rose D.H. Intraductal infusion of mono-octanoin: experience in 24 patients with retained common-duct stones. Lancet 1981; 1: 68-70.
12. Leuschner U., Baumgartel H., Fischer H., David R., Leuschner M., Hubner K. The dissolution of GBD cholesterol and pigment stones with methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in vitro and in vivo. Gastroenterology 1985; 88: 1674.
13. Leuschner U., Hellstern A., Guldutuna S., Katzen M., Leuschner M. Direct contact dissolution of gallbladder stones with methyl tert-butyl ether: experience in 209 patients. Z Gastroenterol 1991; 26: 199-201.
14. Mark J. Allen, Thomas J. Borooy, Thomas F. Bugliosi, Gerald R. May, Nicholas F. LaRusso, and Johnson L. Thistle Rapid dissolution of gallstones by methyl tert butyl ether. The New England Journal of Medicine 1985; 312: 4: 217-221.
15. McSherry C.K. Cholecystectomy: the gold standard. Am J Surg 1989; 158: 174-8.
16. Palmer K.R., Hoffman A.F. Intraductal mono-octanoin for the direct dissolution of bile duct stones- experience in 343 patients. Gut 1986; 27: 196-202.
17. Sue B., Fontes-Dislaire I., Fournanier G., Escat J. 3606 Cholecystectomies under celioscopy. The register of the French Society of Digestive Surgery. Ann Chir 1992; 46: 219-26.
18. Thistle J.L., Carlson G.L., Hofmann A.F. et al. Mono-octanoin, a dissolution agent for retained cholesterol bile duct stones: physical properties and clinical application. Gastroenterology 1980; 78:1016-22.