

Е.Б. Авалуева, С.И. Ситкин, И.Г. Бакулин,
А.К. Карпенко, М.Ю. Серкова, И.В. Сажина,
Е.О. Богданова, П.В. Селивёрстов



БИЛИАРНЫЙ СЛАДЖ И ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ. ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

МОНОГРАФИЯ

Москва
2023

Е.Б. Авалуева, С.И. Ситкин, И.Г. Бакулин,
А.К. Карпенко, М.Ю. Серкова, И.В. Сажина,
Е.О. Богданова, П.В. Селивёрстов

БИЛИАРНЫЙ СЛАДЖ И ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Диагностика, лечение и профилактика

Монография

Москва
2023

Билиарный сладж и желчнокаменная болезнь: диагностика, лечение и профилактика: монография / Е.Б. Авалуева, С.И. Ситкин, И.Г. Бакулин [и др.]. – М.: Прима Принт, 2023. – 104 с. – ISBN 978-5-6048826-6-5.

И. Авалуева Е. Б.

В монографии с современных научных позиций рассмотрены вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза билиарного сладжа и желчнокаменной болезни. Освещена роль нарушений реологии желчи, энтерогепатической циркуляции желчных кислот, микробиоценоза кишечника, ожирения, запоров и других факторов риска в развитии желчнокаменной болезни. Приведены критерии диагностики и отбора пациентов для литолитической терапии урсодезоксихолевой кислотой, показаны эффективность и преимущества неинвазивных методов лечения желчнокаменной болезни, даны рекомендации по профилактике образования желчных камней при различных состояниях.

Монография предназначена для практических врачей различных специальностей – терапевтов, врачей общей практики, гастроэнтерологов, диетологов, семейных врачей, хирургов, педиатров, а также врачей-интернов, аспирантов, клинических ординаторов и студентов старших курсов медицинских вузов.

Сведения об авторах:

Авалуева Е.Б. – д-р мед. наук, проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Ситкин С.И. – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова; зав. НИГ эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Бакулин И.Г. – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Карпенко А.К. – канд. мед. наук доцент, заместитель главного врача, зав. отделением лучевой диагностики ФГБУ «Консультативно-диагностический центр с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова; преподаватель НК и ОЦ «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Институт высоких медицинских технологий; заслуженный врач РФ; Санкт-Петербург.

Серкова М.Ю. – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова; Санкт-Петербург.

Сажина И.В. – канд. мед. наук, врач-рентгенолог ФГБУ «Консультативно- Диагностический Центр с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Санкт-Петербург.

Богданова Е.О. – канд. мед. наук, врач-рентгенолог ФГБУ «Консультативно-диагностический центр с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Санкт-Петербург.

Селивёрстов П.В. – канд. мед. наук, доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург.

Рецензенты:

Саблин Олег Александрович – д-р мед. наук, заведующий клиническим отделом терапии и профпатологии Клиники № 1 ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург.

Барышева Ольга Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПетрГУ Минобрнауки России; заведующая нефрологическим отделением ГБУЗ РК Республиканская больница им. В.А. Баранова; главный внештатный специалист гастроэнтеролог, нефролог Республики Карелия, г. Петрозаводск.

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| Эпидемиология желчнокаменной болезни | 4 |
| Этиология и патогенез желчнокаменной болезни | 6 |
| Краткая история изучения желчнокаменной болезни..... | 6 |
| Современная теория литогенеза | 9 |
| Виды желчных камней | 23 |
| Образование холестеринавых желчных камней | 24 |
| Образование пигментных камней..... | 29 |
| Классификация желчнокаменной болезни..... | 32 |
| Клиническая картина желчнокаменной болезни | 33 |
| Диагностика желчнокаменной болезни..... | 36 |
| Дифференциальная диагностика | 51 |
| Билиарный сладж..... | 52 |
| Холецистэктомия и постхолецистэктомический синдром..... | 56 |
| Лечение желчнокаменной болезни | 61 |
| Основные методы лечения | 61 |
| Экстракорпоральная ударноволновая литотрипсия | 61 |
| Пероральный литолиз | 62 |
| Алгоритм диагностики и лечения желчнокаменной болезни | 64 |
| Профилактика рецидивов желчнокаменной болезни | 66 |
| Эффективность литолической терапии урсодезоксихолевой кислотой ... | 67 |
| Урсофальк в терапии желчнокаменной болезни и билиарного сладжа: выбор препарата урсодезоксихолевой кислоты с учетом его фармакокинетики | 70 |
| Практические рекомендации по терапии | 79 |
| Дополнительные пути повышения эффективности литолитической терапии | 81 |
| Профилактика желчнокаменной болезни..... | 86 |
| Профилактика желчнокаменной болезни, связанной с метаболическим синдромом, ожирением и потерей веса | 86 |
| Профилактика идиопатического панкреатита | 90 |
| Литература | 93 |

4 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

В настоящее время желчнокаменную болезнь (ЖКБ, холелитиаз) справедливо называют «болезнью цивилизации». Не случайно выдающийся терапевт академик АМН СССР профессор В.Х. Василенко писал: «...в последние десятилетия на нас надвигается целая туча воспалительных процессов желчных путей, желчнокаменная болезнь учащается во всем мире невиданными темпами». Желчнокаменная болезнь является одним из наиболее частых хронических заболеваний у взрослых, занимая третье место после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (Ильченко А.А., 2004).

ЖКБ представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения из-за высокой распространенности и заболеваемости, смертности, расходов, связанных с оперативным пособием и лечением различных форм осложнений. В развитых странах уровень ЖКБ составляет в среднем от 10 до 15%, при этом за последние 30 лет бремя заболевания увеличилось более чем на 20% (Stinton L.M. et al., 2012; Stender S. et al., 2013). Заболеваемость ЖКБ растет с возрастом, в результате чего, как полагают, к 65 годам заболевание выявляется у 20% женщин и 5% мужчин (Webb T.P., 2016). Риск развития симптоматического заболевания составляет примерно 2-3% в год и 10% через пять лет после появления камней в желчном пузыре (Khan Z.A. et al., 2020). В США около 15%-20% населения являются носителями желчных камней, с более высокой заболеваемостью среди латиноамериканского населения, чем среди неиспаноязычных (Shaffer E.A. et al., 2005). Коренные жители Северной и Южной Америки (латиноамериканские и чилийские американские индейцы) представляют собой группы с самым высоким риском образования желчных камней и рака желчного пузыря во всем мире, очень высокая распространенность ЖКБ была описана у американских индейцев, таких, например, как группа пима в Аризоне (Bustos V.I. et al., 2019). В этих популяциях генетические факторы риска способствуют образованию литогенной желчи и желчных кам-

ней в раннем возрасте (менее 30 лет) и к распространенности заболевания более чем 50% к 50-летнему возрасту как среди мужчин, так и женщин, (Bustos B.I. et al., 2019; Volzke H. et al., 2005; Fonseca C.M. et al., 2020). В европейских странах показатели распространенности холелитиаза составляют около 20%, но, по данным разных исследователей, распространенность варьирует от 6 до 30% и даже до 40-50%. (EASL, 2016). Многоцентровое популяционное исследование холелитиаза в Италии (MICOL) показало, что общая частота желчных камней составляет 18,8% у женщин и 9,5% у мужчин (Attili A.F. et al., 1995; Lammert F. et al., 2016).

Исторически самые низкие показатели распространенности желчных камней были зарегистрированы в африканских популяциях, а промежуточные – в азиатских (5-20%) (Lammert F. et al., 2016). В Юго-Восточной Азии распространенность ЖКБ ниже, но камни чаще локализуются в желчных протоках и связаны с паразитарными инвазиями (Stinton L.M. et al., 2012).

В России, по данным немногочисленных эпидемиологических исследований и оценкам экспертов, частота ЖКБ составляет от 5 до 25%. Исследования свидетельствуют о том, что количество больных в мире каждое десятилетие увеличивается как минимум вдвое.

Значительная распространенность желчнокаменной болезни и рост заболеваемости связаны с наличием многочисленных факторов риска, особенно актуальных для стран с развитой экономикой. 80-90% всех желчных камней в европейской и североамериканской популяциях составляют холестериновые камни. Желчные камни могут образовываться в любом возрасте, поэтому ЖКБ настоящее время является актуальной проблемой не только у взрослых, но и у детей и подростков. Женщины страдают желчнокаменной болезнью примерно в 2-6 раз чаще мужчин. Детальный анализ показал, что холестериновые камни у женщин также встречаются чаще, чем у мужчин, причем образование холестериновых камней в желчном пузыре у женщин начинается уже с периода полового созревания (Nakeeb A. et al., 2002; Russo M.W. et al., 2004; Shaffer E.A., 2005; Lammert F., Miquel J.F., 2008; Тюрюмин Я.Л., 2012; Portincasa P. et al., 2012).

6 В связи с высокой распространенностью ЖКБ и устойчивой тенденцией к ее росту увеличивается и число операций по поводу холелитиаза. Внедрение в широкую практику менее инвазивной лапароскопической холецистэктомии расширило показания к этой операции. В настоящее время по числу оперативных вмешательств холецистэктомия стоит на втором месте в мире после аппендэктомии. По данным Всемирного союза хирургов, ежегодно в мире выполняется более 1,5 млн холецистэктомий: в США – 400-500 тыс., в России – 250-300 тыс., в Канаде – до 80 тыс. операций (Петухов В.А., 2003; Ильченко А.А., 2004).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Краткая история изучения желчнокаменной болезни

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – заболевание, известное с древних времен. При раскопках древних захоронений среди останков человека обнаружены следы желчных камней. В 1909 году сэр Графтон Эллиот Смит (Sir Grafton Elliot-Smith) передал в дар Музею Королевского колледжа хирургов в г. Лондоне, Великобритания, египетскую мумию с сохранившейся печенью и желчным пузырем, содержащим 30 желчных камней. Доктор Г. Эллиот-Смит был выдающимся анатомом и высоко ценился как египтолог. По его словам, мумия происхождения из Дейр-эль-Бахана, Фивы, и принадлежала жрице Аменен из XXI династии Египетских фараонов (ок. 1000 лет до н.э.). Желчный пузырь мумии был описан как большой и содержащий «множество сферических камней». Экспонат был уничтожен во время немецкой бомбардировки Лондона во Второй мировой войне, однако сохранившееся описание данного экспоната рассматривается как доказательство того, что камни в желчном пузыре были известны с давних времен (Glenn F. et al., 1971).

Описание характерных симптомов и первых способов лечения ЖКБ приводят в своих сочинениях Авиценна (Ибн Сина,

980–1037), Цельс (Aulus Cornelius Celsus, ок. 25 до н.э. – ок. 50 н.э.), Д.Б. Морганьи (Giovanni Battista Morgagni, 1682–1771). Гален (Claudius Galenus, 129 – ок. 200 или 216) и Везалий (Andrea Vesalius, 1514–1564) обнаруживали желчные камни при вскрытии трупов. Некоторые сведения о желчнокаменной болезни имеются в трудах Гиппократ (V–IV век до н.э.). Он не только описал симптомы заболевания, но и попытался определить роль желчи в организме человека.

Развитие анатомии в XVI–XVII вв. способствовало изучению заболеваний гепатобилиарной системы. В этот период камни в желчном пузыре описывали уже многие ученые. Более детальное описание желчных камней было выполнено в 1507 году Антонио Бенивениусом (Shehadi W.H., 1979), а французский врач Фернель (Fernel J., 1574) описал клиническую картину желчнокаменной болезни, а также установил ее связь с желтухой. Немецкий анатом А. Фатер (Abraham Vater, 1684–1751) описал морфологию желчных камней и считал, что желчь, сгущаясь в желчном пузыре, образует камни. Химическое исследование желчных камней впервые было предпринято Галеати (D.M. Galeati, 1686–1775) в 1746 году.

Сведения о желчнокаменной болезни, накопленные авторами XVI–XVIII вв., были суммированы и развиты немецким анатомом и физиологом Альбрехтом Галлером (Albrecht von Haller, 1708–1777) в трудах «Opuscula pathologica» (1755 г.) и «Elementa physiologiae corporis humani» (1757–1766 гг.). А. Галлер разделил все желчные камни на два класса: 1) большие яйцеобразные, часто одиночные камни, состоящие из «безвкусного желтого вещества, которое при подогревании плавится и способно гореть», и 2) более мелкие, темно окрашенные, многогранные, которые часто находят не только в пузыре, но и желчных ходах. Таким образом, современная классификация желчных камней с разделением их на холестериновые и пигментные фактически была обоснована еще А. Галлером (Дедерер Ю.М. и соавт., 1983).

В 1769 году французский врач Франсуа Пулетье де ла Саль (François Poullétier de la Salle, 1719–1788) обнаружил в желчных камнях «похожую на соль субстанцию», представленную тонкими серебристыми пластинками, фактически предвосхитив, наряду с другими исследователями, открытие холестерина. Впо-

8 следствии холестерина был выделен в чистом виде Антуаном де Фуркруа (1789 г.), а из желчи – немецким химиком Леопольдом Гmeliным (Leopold Gmelin, 1788–1853) и французским химиком-органиком Мишелем Шеврёлем (Michel Eugène Chevreul, 1786–1889), который и назвал его холестерином (от греч. chole – желчь, stereos – твердый, телесный, объемный).

В 1867 году в г. Индианаполисе, штат Индиана, США, Джон Боббс (John Bobbs) выполнил холецистостомию 31-летней женщине, которая впоследствии дожила до 77 лет и даже пережила своего врача. Пятнадцать лет спустя Карл Лангенбух (Carl Langenbuch) провел в г. Берлине, Германия, первую холецистэктомия: после успешного удаления желчного пузыря мужчине, который 16 лет страдал желчной коликой, он обнаружил в удаленном пузыре два холестериновых камня и хронически воспаленный утолщенный желчный пузырь (Spirou Y. et al., 2013).

В середине XIX века появились первые теории происхождения желчных камней. С самого начала становления данных теорий, при всем многообразии взглядов различных авторов, можно выделить два основных направления. Сторонники одного из них причину возникновения желчнокаменной болезни видели в ненормальном состоянии печени, которая продуцирует патологически измененную желчь, что и приводит к выпадению в осадок ее плотных составных частей. Представители другого направления считали причиной заболевания патологические изменения (воспаление, стаз) в желчном пузыре. Основателем первого из названных направлений является английский врач J.L.W. Thudichum (1829–1901 гг.), предположивший, что зачатки камней образуются вследствие сгущения патологически измененной желчи еще во внутрпеченочных желчных ходах. На значение воспалительных изменений и инфекции в развитии ЖКБ указывал в своих лекциях в 1887–1888 гг. С.П. Боткин. Позже, существующие на тот момент теории камнеобразования были обобщены в работе П.К. Березкина (1931 г.) (Дедерер Ю.М. и соавт., 1983).

В настоящее время полагают, что истоки заболевания ЖКБ уходят своими корнями в раннее детство. Риск образования желчных камней у лиц, родственники которых страдают данной

патологией, в 2-4 раза выше. Так, по результатам обследования детей всех возрастов с холелитиазом, включая новорожденных, у 56,4% желчные камни выявлялись у родственников больных первой линии родства. Кроме того, имеются сведения о возможности развития ЖКБ во внутриутробном периоде (т.н. фетальный холелитиаз), но при этом показано, что камни, образующиеся в этот период, способны к спонтанному растворению. У человека ген, ответственный за литогенность желчи, пока не обнаружен, однако нарушение метаболизма холестерина и последующее изменение литогенности желчи связывают с полиморфизмом ряда генов.

Современная теория литогенеза

Одной из важных функций печени является функция внешней секреции – образование желчи. У здорового человека за сутки выделяется в среднем 600-800 мл желчи.

Пузырная желчь состоит из следующих основных компонентов:

- вода $\geq 80\%$
- соли желчных кислот – 12%
- фосфолипиды – 4%
- холестерин – 0,7-1,6%
- плазменные белки – 0,8-1,0%
- билирубин – 0,1-0,6%

Помимо этих компонентов желчь содержит также неорганические электролиты. Вместе с холестерином соли желчных кислот (ЖК) и лецитин формируют водорастворимые молекулярные агрегаты, так называемые мицеллы. Благодаря этому холестерин, который сам по себе в воде не растворяется, может транспортироваться в жидкой среде желчи.

Желчь продуцируется преимущественно гепатоцитами и, в меньшей степени, секреторными клетками эпителия желчных протоков. Ее экскреция регулируется АТФ-зависимой транспортной системой.

Согласно существующим представлениям, к **факторам риска** развития ЖКБ следует отнести принадлежность к женскому полу (уровень эстрогена), возраст, избыточную массу тела, быструю

потерю веса, беременность, расовую принадлежность, наследственность, сахарный диабет, болезнь Крона, цирроз печени, гемолитические анемии, гиперлипидемию, «западный» тип питания, прием клофибрата или эстрогенов, нарушения микробиоценоза кишечника, нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника (кишечная брадиаритмия, запоры) и др. факторы. Во время похудения, особенно связанного с жесткой ограничительной диетой или бариатрическими операциями, вызывающими быструю потерю веса, литогенность желчи дополнительно усиливается за счет выведения холестерина, уменьшения моторной функции желчного пузыря и застоя желчи в нем. Быстрая потеря веса (более 1,5 кг в неделю) приводит к образованию камней в желчном пузыре у 30% людей и увеличивает риск появления желчных симптомов и необходимости холецистэктомии. Сальниковые и брыжеечные жиры, разрушающиеся во время похудения, попадают в кровь и повышают уровень свободного холестерина в гепатоцитах, что приводит к образованию холестериновых желчных камней (Lee D.K. et al., 2020).

На сегодняшний день также более 15% заболеваний ЖКБ в мире можно объяснить наличием генетических факторов, в т.ч. генетически-детерминированным снижением активности холестерин 7-альфа-гидроксилазы (цитохром P450 7A1 (CYP7A1)), которая регулирует скорость синтеза желчных кислот. На сегодняшний день выявлено не менее 25 литогенных генов, наиболее известные – наличие определенного генотипа аполипопротеина E (содержащего аллель апоE4), который приводит к повышенному риску развития ЖКБ, дефекты в ABCB4 гене у взрослых и детей, приводящие к развитию ЖКБ через формирование интрагепатического сладжа, при этом варианты ABCB4 связаны не только с внутрипеченочным холестазом и ЖКБ, но также с циррозом и раком печени; мутация p.D19N гена ABCG8; ген UDP глюконозилтрансферазы (UGT1A1), который, по-видимому, является дополнительным фактором риска ЖКБ преимущественно у мужчин.

Факторы, возможно защищающие от развития ЖКБ, включают прием витамина С, умеренное употребление алкоголя, употребление кофе, орехов, физические упражнения (Скворцова Т.Э. и Шемеровский К.А., 2006; Vajwa N. et al., 2010). Интересно, что

у больных колоректальным раком частота ЖКБ и холецистэктомий достоверно повышена (в 2,1 и 5,3 раза соответственно), что может указывать на некоторую общность патогенеза этих заболеваний (Rezasoltani S. et al., 2019).

В начале 70-х годов, благодаря достижениям молекулярной биологии и биохимии, появились данные о строении и метаболизме желчных кислот, фосфолипидов и холестерина. Small D.M. и Rapo S. (1970) выделили 5 стадий в развитии ЖКБ: 1) генетические, биохимические и метаболические дефекты, приводящие к перенасыщению желчи; 2) химическая стадия (при биохимическом исследовании определяются признаки литогенности); 3) физическая стадия (образование кристаллов холестерина); 4) рост кристаллов и формирование камней; 5) появление клинических симптомов.

Современная концепция литогенеза, учитывающая многообразие факторов риска, позволяющая проследить даже молекулярные этапы камнеобразования в желчном пузыре, представляется хорошо изученной и достаточно стройной. С позиций современных представлений о камнеобразовании наиболее неясным остается вопрос о циркуляции желчных кислот и те механизмы, при которых происходит нарушение этого процесса при ЖКБ.

ЖК представляют собой разновидность холановых кислот, синтезируемых из холестерина в печени (Li T., Apte U. et al., 2015). Каталитические ферменты расположены последовательно в цитоплазме, микросомах, митохондриях и пероксисомах.

ЖК синтезируются двумя путями. Классический путь их синтеза инициируется цитохромом CYP7A1 на эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, который катализирует холестерин в 7 α -гидроксихолестерин, продуцируя 7 α -гидрокси-4-холестен-3-он (C4). Классический путь синтеза ЖК у человека доминирует, а альтернативный путь составляет менее 10% производства общего количества ЖК в нормальных физиологических условиях (Li T., Chiang J.Y., 2014). Однако альтернативный путь может активироваться, когда заблокирован классический путь, как основной путь биосинтеза ЖК, у пациентов с заболеваниями печени (Lavoie J.M., 2016).

12 Метаболизм желчных кислот тесно связан с метаболизмом глюкозы, липидов, холестерина и лекарств. ЖК поддерживают свой собственный синтез, метаболизм и гомеостаз, регулируя эндогенные ядерные рецепторы, такие как фарнезоид X рецептор (FXR) и связанные с ним пути. Кроме того, ЖК участвуют в регуляции рецептора ЖК, сопряженного с G-белком (TGR5), который играет ключевую роль в стимуляции энергетического обмена, уменьшении воспалений печени и кишечника, а также в повышении чувствительности к инсулину (Thomas C. et al., 2008) (рис. 1). TGR5 экспрессируется в коричневой жировой ткани, мышечной ткани и энтероэндокринных клетках, где его активация может способствовать расходу энергии и индуцировать высвобождение глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) для регулирования уровня глюкозы в крови и уменьшения ожирения, вызванного диетой (de Aguiar Vallim T.Q., 2013).

Рассмотрим, что происходит с солями желчных кислот после их секреции. Первичные ЖК, продуцируемые у человека, представляют собой холевую кислоту (ХК) и хенодезоксихолевую кислоту (ХДХК). После конъюгации первичных ЖК с глицином или таурином (у людей – преимущественно с глицином) в печени, в ответ на прием пищи первичные ЖК секретируются из печени в желчь и далее в просвет кишечника. Кишечная микробиота способна посредством выработки гидролазы солей желчных кислот (BSH, ГЖК), продуцируемой некоторыми микроорганизмами, биотрансформировать поступившие в кишечник ЖК в их неконъюгированные формы. Затем, посредством реакций 7 α -дегидроксилирования или эпимеризации, образуются вторичные ЖК: дезоксихолевая кислота (ДХК), литохолевая кислота (ЛХК) и 7-кетолитохолевая кислота (7-КХК) (Sitkin S., Pokrotnieks J., 2021). В терминальном отделе подвздошной кишки высокоаффинный переносчик кишечных желчных кислот (IBAT) и переносчик органических растворенных веществ и стероидов (OST α / β) переносят соли желчных кислот из просвета в илеоциты, откуда через базолатеральную мембрану они транспортируются обратно в печень через воротную вену (Ridlon J.M. et al., 2020).

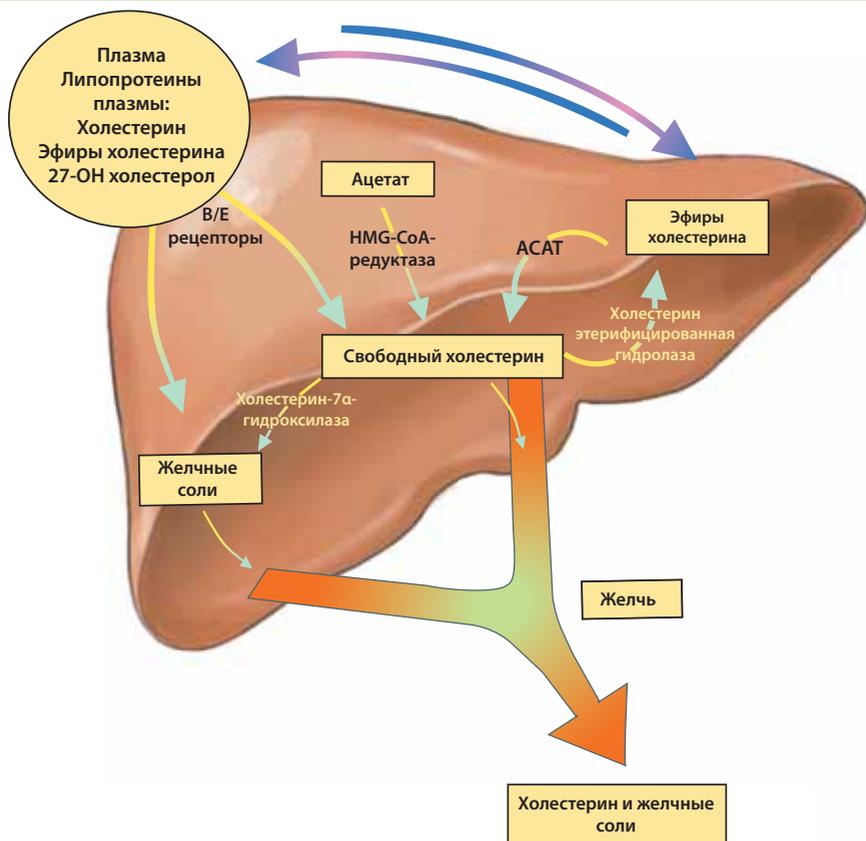


Рисунок 1. Метаболические пути синтеза холестерина и желчных солей. Гепатоцит является центральным регулятором гомеостаза холестерина и единственным участком основных синтетических путей синтеза желчи. Образование холестериновых камней в желчном пузыре является результатом сложной серии событий в метаболизме липидов и взаимодействий в гепатобилиарной системе. Гиперсекреция холестерина необходима для образования холестериновых желчных камней. Хотя либо избыток холестерина, либо недостаток солей желчных кислот теоретически могут вызывать перенасыщение холестерина желчных путей (адаптировано из Donovan J.M., 1999; Lee D.K., Jang S.I., 2020).

Большинство ЖК (около 95%) реабсорбируются в подвздошной кишке и транспортируются обратно в печень через энтерогапатическое кровообращение. Остальные 5-10%, которые не реабсорбируются, выводятся с калом (Schaar et al., 2014). После реабсорбции печенью 7КХК преобразуется в третичную желчную кислоту – урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) (рис. 2 и 3).

14 Гидрофильность ЖК снижается в следующем порядке: УДХК > ХК > ХДХК > ДХК > ЛХК, причем конъюгированные ЖК более гидрофильны, чем свободные ЖК (Monte et al., 2009).

Ежедневно 15-30 г секретируемых солей желчных кислот активно абсорбируется из порталльной крови гепатоцитами. Такая экстракция очень эффективна, а эффект «первого прохождения» через печень (first-pass effect) составляет 80%. Рециркуляцию желчных солей между кишечником и печенью называют **энтеро-гепатической циркуляцией** (рис. 2 и 3). В организме человека пул желчных кислот составляет около 3 г и, в зависимости от приема пищи, рециркулирует в течение суток от 4 до 12 раз.

Фактор роста фибробластов 19 (FGF19), который продуцируется энтероцитами и действует как гормон, регулирует синтез солей желчных кислот и метаболизм глюкозы, а также пополнение желчного пузыря через специфические рецепторы в печени и желчном пузыре соответственно (Inagaki T. et al., 2005). Генетическая изменчивость передачи сигналов FGF19 может способствовать образованию желчных камней (Krawczyk M., Acalovschi M., Lammert F., 2012).

Синтез и выведение ЖК – главный катаболический путь холестерина и липидов. Для поддержания гомеостаза пула ЖК их количество, синтезируемое в печени, должно быть равно количеству их экскреции с калом. Ингибирование реабсорбции ЖК увеличивает их экскрецию с фекалиями, что приводит к большему синтезу ЖК *de novo* из холестерина в печени и ослаблению ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жиров (Rao et al., 2016).

Развитие ЖКБ – это процесс длительный и многостадийный. Согласно современным представлениям о патогенезе ЖКБ, периоду камнеобразования в желчном пузыре предшествуют изменения метаболизма и физико-химических свойств желчи, что приводит в начале заболевания к формированию билиарного сладжа – начальной или «предкаменной» стадии ЖКБ.

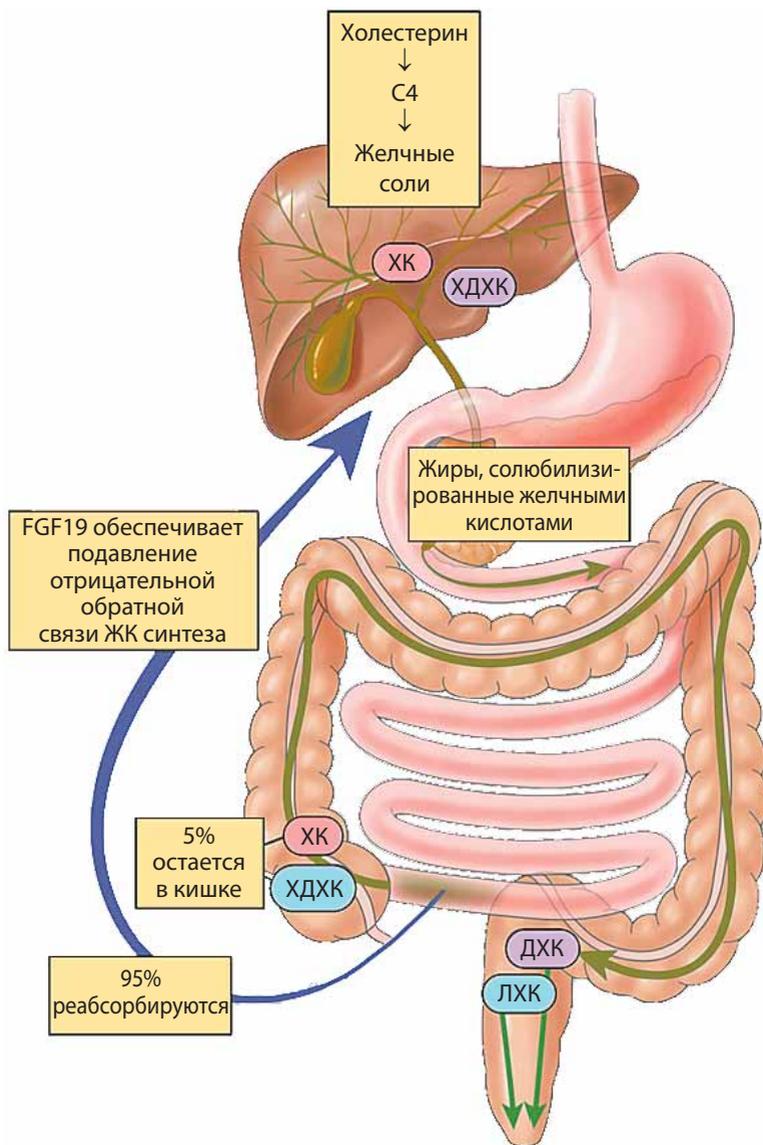


Рисунок 2. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот. ХК – хенохолиевая кислота, ХДХК – хенодезоксихолиевая кислота, ДХК – дезоксихолиевая кислота, ЛХК – литохолиевая кислота, С4 – промежуточный продукт метаболизма на лимитирующей стадии синтеза желчных кислот из холестерина в печени, FGF19 – фактор роста фибробластов – гормон, выделяемый энтероцитами подвздошной кишки после стимуляции ядерных фарнезоидных X-рецепторов абсорбированными желчными кислотами (адаптировано из Sadowski D.C. et al., 2019)

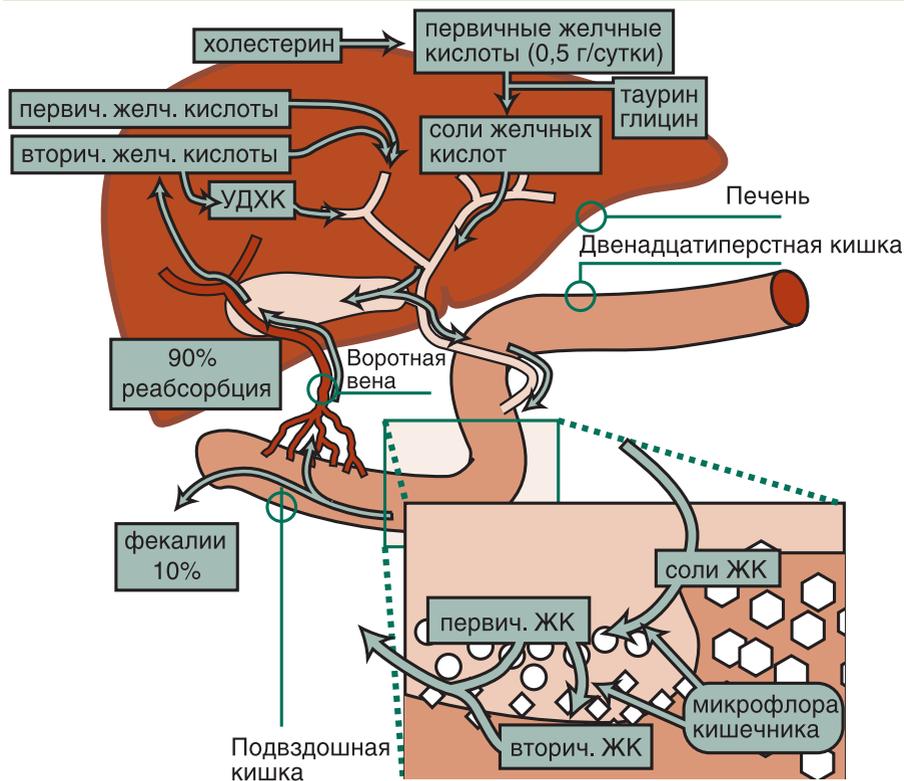


Рисунок 3. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот

При камнеобразовании в желчном пузыре основными моментами патогенеза являются:

- Гиперсекреция холестерина гепатоцитами приводит к пониженной подвижности желчного пузыря и повышенной секреции муцина эпителием желчного пузыря.
- Понижение подвижности, уменьшение опорожнения и, как следствие, снижение резервуарной функции желчного пузыря приводит к усилению разложения солей желчных кислот кишечными бактериями и изменению состава желчи.
- Повышенная доля гидрофобных вторичных желчных кислот вследствие модуляции процесса энтерогепатической циркуляции вызывает повышенную секрецию муцина в желчном пузыре.
- Гиперсекреция холестерина, повышенная продукция муцина и повышенное содержание дезоксихолата способствуют

быстрому образованию кристаллов холестерина, агрегации желчи и камнеобразованию.

Микробиом кишечника

Микробиота кишечника играет важную роль в регулировании процесса энтерогепатической рециркуляции ЖК (рис. 4 и 5). Такая регуляция имеет решающее значение для метаболизма холестерина, поскольку преобразование холестерина в ЖК является ключевым шагом на пути к избавлению от его избыточного количества в организме.

Влияние дисбиоза кишечника на билиарный тракт



Рисунок 4. Влияние дисбиоза кишечника на билиарный тракт (Козлова Е.В. и Волков С.В., 2006)

Результатом дисбиотических изменений являются повреждение эпителия кишечника (как токсичными ЖК, так и ферментами и эндотоксинами бактерий) и нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника. Все это еще больше усугубляет нарушенный метаболизм желчных кислот, способствуя повышению литогенности желчи и образованию желчных камней (рис. 4 и 5). Кроме

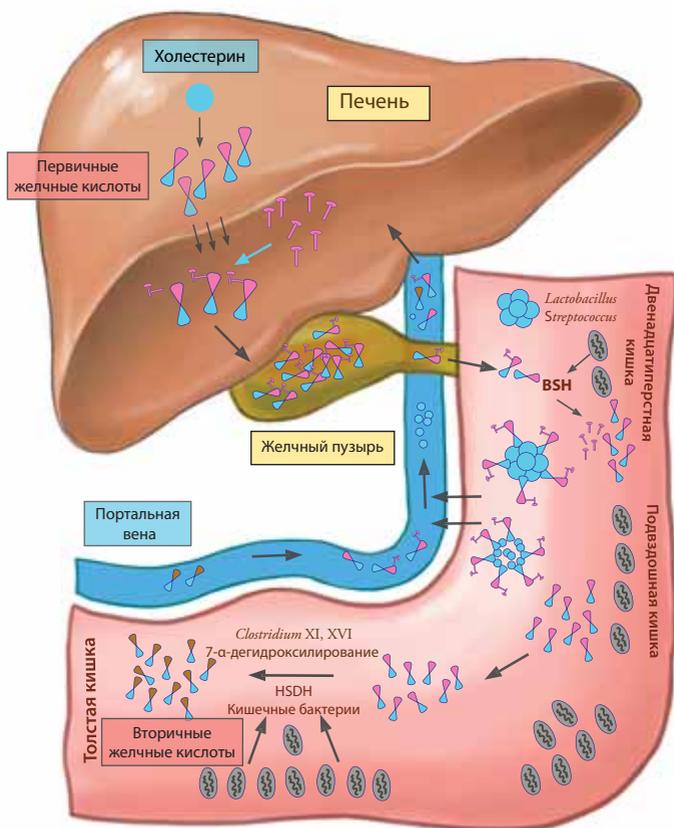


Рисунок 5. Энтерогепатическая циркуляция, физиология желчных кислот и их микробная модификация в кишечнике. Большая часть ЖК возвращается в печень через портальное кровообращение в процессе, известном как энтерогепатическое кровообращение. Резервуар ЖК, который состоит из 3 г, рециркулирует от 6 до 15 раз в день, при этом от 0,2 до 0,5 г теряется с фекалиями. Пул ЖК должен компенсироваться синтезом *de novo*. Фактически, свободные ЖК, продуцируемые вследствие активности ГСЖ, имеют пониженную растворимость, осаждаются и покидают ЖКТ с фекалиями. Конъюгированные ЖК в основном абсорбируются в терминальном отделе подвздошной кишки с помощью активных транспортных механизмов, тогда как небольшое количество абсорбируется путем пассивной диффузии в тонкой и толстой кишке; в толстой кишке происходит пассивное всасывание гидрофобных вторичных ЖК. BSH – гидролазы солей желчных кислот. HSDH – гидроксистероиддегидрогеназа, которая индуцирует биотрансформацию ЖК и в большом количестве продуцируется микробиотой кишечника (адаптировано из Rezasoltani S. et al., 2019)

того, нарушаются функции печени, включая деятельность купферовских клеток и системы мононуклеарных макрофагов, формируется и прогрессирует дислиппротеинемия (Козлова Е.В. и Волков С.В., 2006; Самсонова Н.Г. и соавт., 2010; Rezasoltani S. et al., 2019).

Различные нарушения микробиоценоза кишечника могут сопровождаться повышенной и преждевременной деконъюгацией ЖК, изменениями их размера и пула (в т.ч. с увеличением пула вторичных гидрофобных ЖК), особенно при избыточном росте анаэробной флоры. Ухудшение метаболизма ЖК при нарушении микробиоты значительно ухудшает метаболические пути хозяина. Согласно результатам современных молекулярных исследований существует связь между изменениями кишечного биоценоза и образованием желчных камней. У пациентов с ЖКБ выявляется снижение разнообразия кишечных бактерий и численности определенных таксонов, особенно представителей филума Bacillota (Wang Q. et al., 2020). Также в кишечнике пациентов ЖКБ наблюдается чрезмерный рост бактериальных представителей филума Pseudomonadota, который обычно включает широкий спектр патогенов, таких как *Escherichia*, *Salmonella*, *Vibrio* и *Helicobacter*, и значительное уменьшение представителей таких родов, как *Faecalibacterium*, *Lachnospira* и *Roseburia*.

Микробиота кишечника продуцирует несколько ферментов, способных обеспечить критические модификации ЖК. Основываясь на этих критических ферментативных ролях, считается, что измененная микробиота кишечника может быть и причиной, и следствием девиантного профиля ЖК и образования желчных камней. Влияние микробиоты на литогенность желчи может осуществляться в нескольких направлениях:

1. Кишечные бактерии осуществляют биотрансформацию ЖК во время их энтерогапатической циркуляции и регулируют их метаболизм. Основные пути биотрансформации с участием микробиоты кишечника включают: гидролиз конъюгированных ЖК гидролазами солей желчных кислот (ГЖК) (деконъюгация ЖК до свободных и глицина/таурина), 7 α -дегидроксилирование (превращение первичных ЖК (ХК и ХДХК) во вторичные ЖК (дезоксихолевую кислоту (ДХК) и литохолиевую

кислоту (ЛХК)), 7 β -дегидроксилирование УДХК с образованием ЛХК (Wang Q. et al., 2020). Деконъюгация ЖК является предпосылкой для их дальнейших модификаций, которые происходят в кишечнике (Sitkin S., Pokrotnieks J., 2021).

А. ГЖК продуцируются широким спектром кишечной микробиоты, в том числе являются результатом деятельности облигатных представителей *Streptococcus*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Активность ГЖК широко распространена и у комменсальных бактерий, обитающих как в тонкой, так и в толстой кишке. Грамположительные кишечные бактерии имеют самый разнообразный уровень распределения ГЖК (*Clostridium*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*), в то время как распределение ГЖК у грамотрицательных бактерий до сих пор обнаружено только у представителей *Bacteroides*. Неизвестно, почему кишечная микробиота экспрессирует ГЖК; возможно, это связано с тем, что деконъюгация снижает антимикробные свойства и токсичность ЖК для микробиоты и делает их доступными для последующих модификаций микробиотой в кишечнике (Sitkin S. et al., 2021). Также показано, что при повышенной активности ГЖК в тонкой кишке нарушается образование мицелл и всасывание холестерина и липидов. Предполагается, что это снижает уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, поскольку выход холестерина из организма увеличивается из-за более низкого поглощения. При этом отмечено, что, несмотря на важную роль ЖК в здоровье человека, основные механизмы, с помощью которых микробиота кишечника регулирует ферментативную функцию ГЖК, в значительной степени неизвестны. Оценка активности ГЖК в желудочно-кишечном тракте является очень сложной задачей, учитывая уникальную химическую среду, изменчивое распределение и высокодинамичный характер микробиоты. В настоящее время не существует методов неинвазивной оценки активности ГЖК микробиоты кишечника в ее интактной среде (Khodakivskyi P.V. et al., 2021).

Б. 7 α -дегидроксилирование осуществляется только в присутствии некоторых классов микроорганизмов кишеч-

ной микробиоты, принадлежащих к роду *Clostridium* (Devendran S., 2019). Пациенты с ЖКБ имеют более высокий уровень 7α -дегидроксилирующих фекальных бактерий (увеличенная численность кластеров *Clostridium XIVa* и *Clostridium XVI*), что может последовательно приводить к: более высокому уровню 7α -дегидроксилазы в кишечнике; повышению уровня вторичных желчных кислот; изменению соотношения ДХК/ХК; увеличению всасывания холестерина в кишечнике и его секреции в желчь; быстрой кристаллизацией холестерина в ЖП с образованием камней (Hussaini S.H. et al., 1995; Wells J.E. et al., 2000; Devendran S., 2019; Rezasoltani S. et al., 2019). Было показано, что у пациентов с ЖКБ уровень бактерий, 7α -дегидроксилирующих желчные кислоты, очень высокий – в 42 раза больше, чем у пациентов контрольной группы (Wells J.E. et al., 2000). Следует отметить, что некоторые 7α -дегидроксилирующие ЖК бактерии, включая *Clostridium scindens* (кластер *Clostridium XIVa*) и *Clostridium hiranonis* (кластер *Clostridium XI*), способны превращать УДХК в ЛХК также посредством 7β -дегидроксилирования желчных кислот.

В. Фермент гидроксистероиддегидрогеназа (HSDH) индуцирует биотрансформацию ЖК и в большом количестве продуцируется микробиотой кишечника. Он катализирует окисление ЖК с образованием интермедиатов оксо-ЖК. Основная функция HSDH все еще не изучена, но предполагается, что он генерирует бактериальную энергию путем производства и уменьшения эквивалентов для клеточных биосинтетических реакций (Ridlon J.M. et al., 2006).

Таким образом, основываясь на этих ферментативных ролях кишечных микробов, считается, что измененная микробиота кишечника может быть причиной и следствием измененного профиля ЖК и образования желчных камней (Søreide K., 2017; Rezasoltani S. et al., 2019).

2. Повреждение эпителия кишечника в результате дисбиотических изменений токсичными ЖК (повышение ЛК и ДХК и уменьшение продукции УДХК), ферментами и эндотоксинами бактерий, нарушение кишечной моторно-эвакуаторной функции.

3. Увеличение всасывания холестерина в кишечнике за счет его ассимиляции, связывания и включения холестерина в клеточную мембрану при сниженном уровне в составе микробиоты представителей *Lactobacillus* (Grigor'eva I.N. et al., 2020).
4. Снижение в условиях дисбиоза продукции бактериальной холестеринредуктазы, которая катализирует превращение холестерина в нерастворимый копростанол (копростанол впоследствии выводится с калом, снижая количество экзогенного холестерина).
5. Наличие определенных штаммов *Helicobacter spp.* может способствовать образованию холестериновых камней в желчном пузыре, при этом для индуцирования образования необходима моноинфекция уреазопозитивными хеликобактерами или коинфекция хотя бы одним уреазопозитивным хеликобактером (Wu T. et al., 2013). Продуцируемая *Helicobacter spp.* уреазы способствует осаждению кальция, что может инициировать образование желчных камней, высвобождение большого количества провоспалительных и вазоактивных веществ, таких как интерлейкины IL-1, IL-6 и фактор некроза опухоли (TNF)- α , которые участвуют в воспалительных заболеваниях желчного пузыря и патогенезе ЖКБ (Kasprzak A. et al., 2015).
6. Миграция бактерий из кишечника и колонизация кишечными бактериями желчных путей: например, транслокация из двенадцатиперстной кишки через сфинктер Одди или гематогенное попадание в печень с дальнейшим выведением с желчью. Результаты культурального метода установили сосуществование биопленкообразующих бактерий в желчи и желчном пузыре / желчных камнях в различных комбинациях (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, виды *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Capnocytophaga*, *Lactococcus*, *Bacillus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterobacter* или *Citrobacter spp.*, *Morganella spp.*, *Salmonella spp.* и *Helicobacter pylori*) (Lee D.K. et al., 2020). Бактерии могут действовать как нуклеирующий фактор, инициирующий образование как пигментных, так и холестериновых желчных камней.
7. Нарушение микробиоты и высокий уровень холестерина в литогенной диете может увеличивать кишечную проницае-

мость, что приводит к аномальному высвобождению бактериального липополисахарида (ЛПС) в плазму. Избыточное количество ЛПС вызывает накопление холестерина и повреждение печени за счет активации воспалительной реакции.

В контексте измененного микробиома кишечника и изменений метаболизма желчи с учетом установленных клеточных и молекулярных эффектов как ЖК, так и микробиоты, могут быть рассмотрены ассоциативные связи не только между ЖКБ и аденокарциномой желчного пузыря, но и между ЖКБ и колоректальным раком (Søreide K., 2017).

Виды желчных камней

В таблице 1 представлены три основных типа желчных камней, встречающихся у человека. Холестериновые камни часто содержат центральное ядро, в котором преобладают пигменты. Они могут быть гомогенно кальцифицированы или же иметь кальцифицированную оболочку. В других случаях эти камни состоят из серовато-белых отложений холестерина. Некальцифицированные камни, состоящие преимущественно из холестерина, визуализируются при диагностической ультрасонографии верхних отделов живота. При традиционной же рентгенографии они не видны (рентгенопрозрачны).

Черные пигментные камни напоминают ягоды тутового дерева (шелковицы) или терновника и имеют черную окраску. **Коричневые пигментные камни** – землисто-коричневые, крошащиеся. Оба этих типа камней визуализируются как при ультразвуковом исследовании, так и при традиционной рентгенографии.

Таблица 1. Типы желчных камней у человека (Leuschner U., 1996)

| Тип | Состав | Типичная локализация | Частота встречаемости | Выявление |
|-----------------------------|--|--|---|---------------------|
| Холестериновые камни | ≥50% холестерина от массы камня | Желчный пузырь | 80-90% всех камней | Рентгенопрозрачные |
| Коричневые пигментные камни | Билирубинат кальция | Желчные протоки | В 10-20% случаев после операций на билиарном тракте | Рентгеноконтрастные |
| Черные пигментные камни | Полимеры билирубина, дипирролен, муцин | Желчный пузырь, реже – желчные протоки | 10-20%, особенно в пожилом возрасте | Рентгеноконтрастные |

24 Образование холестериновых желчных камней

На основе накопленных данных эпидемиологических и клинических исследований, а также физико-химических экспериментов на животных и *in vitro* была предложена критическая концепция патофизиологии и патогенеза холестерин-холелитиаза. Патогенез холестериновых желчных камней, составляющих **80-90%** всех конкрементов, **имеет многофакторный характер и включает основные этапы** (рис. 6 и табл. 2): гиперсекреция холестерина в желчь, ускорение преципитации кристаллов моногидрата холестерина, неполное опорожнение желчного пузыря, дисбиоз кишечника.



Рисунок 6. Патогенез образования холестериновых камней

Формирование холестериновых камней в желчном пузыре является следствием нарушения гомеостаза концентрирования холестерина в желчи. Пациенты с желчными камнями имеют более низкую скорость всасывания холестерина в кишечнике и более

| Холестериновые камни в желчном пузыре | Основные патогенетические звенья |
|---|---|
| 1. Генетические факторы (варианты или однонуклеотидные полиморфизмы (SNP)) | <ul style="list-style-type: none"> – частые ABCG5, ABCG8 (ABCG8 p.D19H), UGT1A1 – более редкие ABCB4, ABCB11, CFTR, CYP7A1 |
| 2. Пресыщение желчи холестерином – желчь содержит слишком много холестерина | <ul style="list-style-type: none"> – ↑ холестерина, секретируемого с желчью за счет его чрезмерной секреции печенью: <ul style="list-style-type: none"> – за счет синтеза <i>de novo</i> в печени; – холестерина ЛПВП (образуется за счет обратного транспорта холестерина); – ↑ хиломикронов – липопротеиновых частиц, которые транспортируют холестерин из кишечника в первую очередь в печень – Снижение печеночной секреции желчных солей или фосфолипидов с относительно нормальной секрецией холестерина, в т.ч. за счет эстрогеновой стимуляции (активация рецепторов эстрогенов, связанных с G-белком) – Сочетание гиперсекреции холестерина и гипосекреции желчных солей / гипосекреции фосфолипидов * Вклад каждого из этих путей в образование литогенной желчи остается неясным |
| 3. Нарушение моторики желчного пузыря | <ul style="list-style-type: none"> – Дисфункции и деформации желчного пузыря, дисфункция желчевыводящих путей, существующие до образования камней – Поглощение большого количества холестерина эпителиальными клетками стенки желчного пузыря из перенасыщенной желчи приводит к задержке опорожнения желчного пузыря из-за увеличения жесткости стенки – Хроническое воспаление стенки желчного пузыря в ответ на литогенную желчь (асептическое или бактериальное) – Гипомобильность желчного пузыря на фоне повышения прогестерона (эндо/экзогенного) |
| 4. Быстрые фазовые переходы холестерина в желчь (с выпадением кристаллов холестерина) вследствие перенасыщения желчи холестерином | <ul style="list-style-type: none"> – Повышенные концентрации гликопротеинов, муцинов и, возможно, других гетерогенных пронуклеирующих агентов – Выделение недостаточного количества солей желчных кислот и молекул фосфатидилхолина, чтобы обеспечить полную солюбилизацию мицеллярного холестерина – Увеличение доли дезоксихолевой кислоты в желчи – Комбинация факторов |
| 5. Кишечные факторы: | <ul style="list-style-type: none"> – Повышенное всасывание холестерина – Замедленная перистальтика кишечника – Нарушение кишечной микробиоты (см. раздел «Микробиота») |

высокую скорость синтеза холестерина, чем контрольная группа, фенотип, который характерен для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа или инсулинорезистентностью (Lammert F. et al., 2016). Прямые последствия перенасыщения холестерином желчи включают пониженную подвижность желчного пузыря и гиперсекрецию муцина. Перенасыщенная холестерином желчь напрямую снижает сократимость желчного пузыря из-за повышенного содержания холестерина в эпителиальных клетках, выстилающих желчный пузырь (Xu Q.W., Shaffer E.A., 1996). Избыточный холестерин превращается в сложные эфиры холестерина и сохраняется в слизистой оболочке и собственной пластинке; такое накопление эфиров холестерина делает сарколемму мембран гладкомышечных клеток жесткой, способствуя нарушению передачи сигналов рецептора холецистокинина 1 и разъединению передачи сигнала, опосредованную G-белками (Lammert F. et al., 2016). Более того, секреция муцина в желчь увеличивается за счет перенасыщения холестерина и повышенных уровней гидрофобных вторичных желчных кислот. Это вызывает дисфункцию рецептора холецистокинина мышечных клеток и гипомоторность желчного пузыря и, следовательно, удлинение времени пребывания желчи в желчном пузыре, достаточное для зарождения камней. Большая часть вновь выделяемой желчи также направляется непосредственно в кишечник, где происходит бактериальный метаболизм.

Исследования близнецов в Швеции показали, что 25% риска желчнокаменной болезни определяется генетикой (Katsika D. et al., 2005). В группах латиноамериканского и индейского происхождения, до 50% и выше случаев ЖКБ обусловлены наследственной предрасположенностью (Méndez-Sánchez N. et al., 2004). Полногеномное ассоциативное исследование (GWAS) привело к открытию двух основных вариантов генов ABCG5-R50C и ABCG8-D19H, которые были связаны с образованием желчных камней в популяциях Германии, Чили, Китая и Индии (Di Ciaula A. et al., 2018). Пациенты с диагнозом холелитиаза, ассоциированного с низким содержанием фосфолипидов (LPAC), имеют мутацию ABCB4, которая характеризуется ранним началом и рецидивом холелитиаза.

Первичным патофизиологическим дефектом холелитогенеза человека считается повышение выработки печенью билиарного холестерина – перенасыщение желчи холестерином (Lammert F. et al., 2016). Избыток холестерина трансформируется в сложные эфиры холестерина и накапливается в слизистой оболочке и собственной пластинке стенки желчного пузыря, вызывая изменения в сарколеммальных мембранах с дальнейшим нарушением сигнального каскада рецепторов холецистокинина I, а также изменением передачи сигнала, опосредованного G-белками (Wang D.Q. et al., 2004). Дискинезия желчного пузыря является следующим решающим патогенетическим фактором образования холестериновых желчных камней. Пища, богатая холестерином, повышает биосинтез желчных кислот, а наличие гипомоторной дискинезии способствует повышению литогенности желчи и развитию холестероза желчного пузыря, который в свою очередь усиливает продукцию муцина, усугубляя литогенез (Berr F., 2001). Эстрогены усиливают образование холестериновых камней в желчном пузыре за счет стимуляции синтеза в печени и выработки холестерина, а также за счет снижения выработки солей желчных кислот. При этом, как было указано выше, важное значение имеет генетическая составляющая.

Формированию холестериновых желчных камней способствует наличие определенных факторов и условий. В эпидемиологических исследованиях установлен целый ряд факторов риска (табл. 3), способствующих образованию или ускорению роста камней (Ferrerres A.R., 2014).

Промежуточная стадия образования холестериновых камней – образование билиарного сладжа или желчного ила: вязкой смеси гликопротеинов муцина и кристаллов холестерина. При этом в пузырной желчи могут выявляться микроскопические преципитаты, богатые холестерином и моногидратом холестерина, что, по-видимому, предшествует развитию макроскопических холестериновых желчных камней. Матрица муцинового геля ускоряет кристаллизацию холестерина и рост камней (Smith B.F., 1987).

Билиарный сладж может встречаться на любом этапе развития ЖКБ. Кроме того, на практике как билиарный осадок, так и образовавшиеся камни могут вызывать холангит или билиарнозависимый панкреатит.

Немодифицируемые

- Пожилый возраст
- Женский пол
- Этническая принадлежность (генетические факторы)
- Наследственная предрасположенность

Модифицируемые**Диетические**

- Высококалорийная пища, высокоуглеводная пища
- Пища с высоким содержанием холестерина и жиров
- Пища с высоким содержанием холестерина и жиров с высоким содержанием трансжирных кислот (трансизомеры жирных кислот), низким содержанием цис-ненасыщенных жиров
- Пища с высоким содержанием рафинированных углеводов
- Гиповитаминоз Д

История жизни

- Низкая физическая активность
- Длительное голодание
- Быстрая потеря веса
- Беременность и роды
- Оральные контрацептивы
- Заместительная терапия эстрогенами
- Применение препаратов, снижающих уровень сывороточного холестерина
- Применение цефалоспоринов, аналогов соматостатина, препаратов кальция и др.

Сопутствующие

- Метаболический синдром
- Ожирение (индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$ у женщин; абдоминальное (центральное) ожирение у мужчин))
- Бариатрическая хирургия
- Дислипидемия (гипертриглицеридемия, ↓ ЛПВП)
- Инсулинорезистентность
- Диабет 2-го типа
- Неалкогольная жировая болезнь печени
- Гепатит С, цирроз печени
- Этеробилиарная обсемененность *Helicobacter spp.*
- Недостаток витамина В12 и фолиевой кислоты

Анемия (гемолитическая, серповидноклеточная, талассемия)

Гастрэктомия, резекция подвздошной кишки

Муковисцидоз

Изменение моторики желчного пузыря (гипо- и дискинезия) и/или кишечника

Травмы спинного мозга

Таким образом:

- Гиперсекреция холестерина печенью является основной причиной образования холестериновых желчных камней и во многом зависит от генетической предрасположенности.
- Снижение подвижности желчного пузыря и быстрые фазовые переходы являются последующими последствиями.
- Кишечные факторы, которые способствуют образованию холестериновых желчных камней, включают повышенное всасывание холестерина и пониженное всасывание солей желчных кислот.

Образование пигментных камней

Истинная распространенность пигментных камней не определена.

Хотя холестериновые желчные камни могут содержать до 30% билирубината кальция и иногда называются «смешанными» камнями (Schafmayer C. et al., 2006), пигментные желчные камни содержат билирубинат кальция, $\text{Ca}(\text{HUCB})_2$, в качестве основного компонента. Холестерин присутствует в различных пропорциях в «коричневых» камнях больше, чем в «черных» камнях, а в последних желчный стерол может полностью отсутствовать. «Каркас» обоих типов камней представляет собой матрикс смешанного гликопротеина муцина, секретируемый эпителиальными клетками, выстилающими желчное дерево (Vitek L., Carey M.C., 2012) (табл. 4, рис. 7).

«Черные» пигментные камни являются аморфными и содержат в основном полимеризованный монокислотный неконъюгированный билирубин кальция ($\text{Ca}(\text{HUCB})_2$ – по сути чистый билирубинат кальция) либо состоят из полимероподобных комплексов из неконъюгированного билирубина, билирубината кальция, кальция, меди и других металлов, обнаруженных в желчи. Они

30 образуются в стерильной желчи желчного пузыря, и основным фактором риска является «гипербилирубинемия» (секреция избыточных конъюгатов билирубина в желчь). Это, в частности, является результатом гемолиза по любой причине, неэффективного эритропоэза или индуцированного энтерогепатического цикла неконъюгированного билирубина (Vitek L., Carey M.C., 2012).

Таблица 4. Факторы риска формирования пигментных камней

Факторы риска образования черных пигментных камней

Резекция, воспаление подвздошной кишки, шунтирование с ее вовлечением

Диетические факторы, влияющие на функцию подвздошной кишки, такие как высокое потребление углеводов или холестерина или злоупотребление алкоголем

Недостаток витамина B12 и фолиевой кислоты

Болезнь Крона

Основные гемолитические анемии (гемолитическая, серповидноклеточная, талассемия)

Гиперспленизм при циррозе печени

Травмы стопы у бегунов на длинные дистанции (гемолиз при травмах)

Гемолиз при протезировании сердечных клапанов

Муковисцидоз

Синдром Жильбера (↑секреции моноглобуринозилбилирубина)

Гиперпаратиреоз (↑уровня ионизированного кальция в желчи)

Гастрэктомия

Факторы риска образования бурых пигментных камней

Двигательные нарушения сфинктера Одди

Юкстапиллярный дивертикул двенадцатиперстной кишки

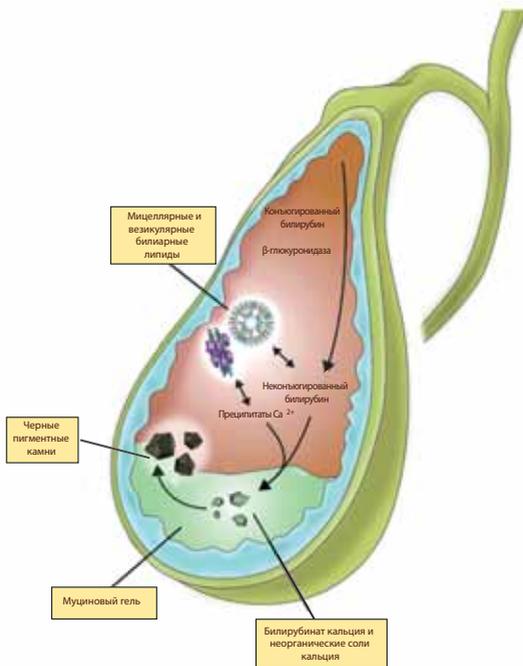
Стриктуры и швы на ЖВП из-за хирургии желчных путей

Камни в протоках из желчного пузыря

Паразитарная инфекция (яйца и тушки в основном от нематод и сосальщиков)

«Коричневые» желчные камни – неизменно слоистые, содержащие неполимеризованный $\text{Ca}(\text{HUCB})_2$, осажденный с аморфными кальциевыми солями пальмитата и стеарата (кальциевые «мыла»), полученными в результате гидролиза билиарных фосфатидилхолинов бактериальной фосфолипазой A1. Они также содержат неконъюгированные (свободные) желчные кислоты и их соли, кальций и холестерин. Это контрастирует с «черными» камнями, в которых холестерин часто отсутствует (Cahalane M.J., Neubrand M.W., Carey M.C., 1988; Vitek L., Carey M.C., 2012).

А



Б

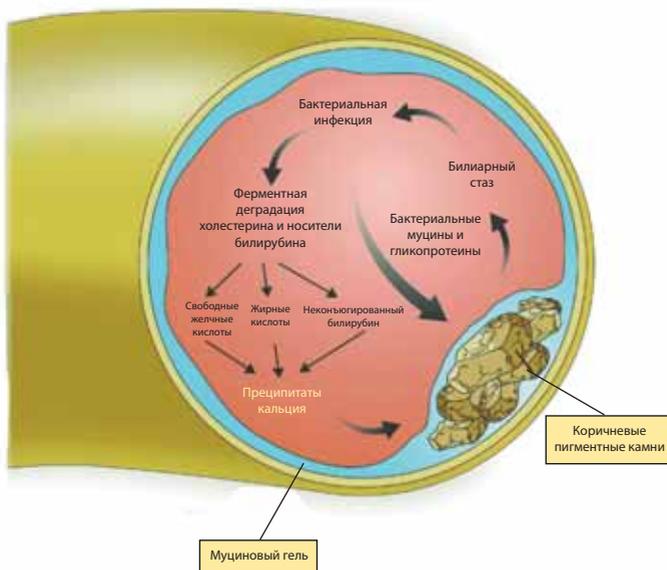


Рисунок 7. Схематическое изображение патогенеза: А. «черных» пигментных камней в стерильной желчи желчного пузыря; Б. «коричневых» пигментных камней в желчных протоках (желчный пузырь нечасто), инфицированных смешанной анаэробной микрофлорой, происходящей из толстой кишки (адаптировано из Donovan J.M., 1999; Vitek L., Carey M.C., 2012)

«Коричневые» камни могут встречаться в любом месте желчного дерева, но редко в самом желчном пузыре. Они связаны с анаэробной бактериальной инфекцией, вторичной по отношению к обструкции и/или застою любой этиологии, включая паразитарное заражение нематодами и сосальщиками. Иногда причиной появления коричневых камней, связанных с застоем желчных путей, является юктапапиллярный дивертикул двенадцатиперстной кишки (табл. 4), содержащий анаэробы (Sandstad O. et al., 1994). Для образования коричневых желчных камней желчные протоки должны быть инфицированы анаэробной микробиотой, продуцирующей β -глюкуронидазу, фермент, который катализирует удаление глюкуроновой кислоты из продуцируемых печенью β -D-глюкуронидов.

Классификация желчнокаменной болезни

Современное понимание механизмов формирования желчных камней базируется на многочисленных исследованиях, в результате которых доказано, что ЖКБ является результатом образования дестабилизированной желчи поврежденными гепатоцитами, последующей нуклеации кристаллов моногидрата холестерина, кристаллизации в муциновом матриксе на фоне гипомоторной дисфункции желчного пузыря. Классификация ЖКБ, принятая на III съезде НОГР (Ильченко А.А., 2004) (табл. 5), находится в некотором противоречии с МКБ-10 и МКБ-11, не предусматривающими кодирование билиарного сладжа, который, согласно современным представлениям, рассматривается, скорее, не как стадия, а как важный фактор риска развития ЖКБ. Авторы классификации оговаривают, что развитие ЖКБ не всегда последовательно проходит приведенные стадии, а осложнения могут наблюдаться на любом этапе заболевания.

Хронический калькулезный холецистит по данной классификации является одной из стадий ЖКБ, что соответствует современным представлениям о его патогенезе, согласно которым воспаление стенки желчного пузыря возникает именно вследствие холелитиаза.

Предкаменная стадия (билиарный сладж) диагностируется с помощью УЗИ, а не по данным биохимического исследования. На этой

стадии диагностируются изменения в структуре желчи в виде билиарного сладжа. Данная классификация позволяет диагностировать заболевание на начальной (предкаменной) стадии и более широко использовать консервативные методы лечения ЖКБ.

Таблица 5. Классификация желчнокаменной болезни

I стадия – начальная, или предкаменная (билиарный сладж)

А. Густая неоднородная желчь.

Б. Формирование билиарного сладжа:

- с наличием микролитов;
- с наличием замазкообразной желчи;
- сочетание замазкообразной желчи с микролитами.

II стадия – формирование желчных камней

А. По локализации:

- в желчном пузыре;
- в общем желчном протоке;
- в печеночных протоках.

Б. По количеству камней:

- одиночные;
- множественные.

В. По составу:

- холестериновые;
- пигментные;
- смешанные.

Г. По клиническому течению:

- а) латентное течение;
- б) с наличием клинических симптомов:
 - болевая форма с типичными желчными коликами;
 - диспептическая форма;
 - под маской других заболеваний.

III стадия – хронический рецидивирующий калькулезный холецистит

IV стадия – осложнения

Клиническая картина желчнокаменной болезни

До начала 1980-х считалось, что почти все камни в желчном пузыре вызывают симптомы; однако последующие исследования естественной истории ЖКБ показали, что у большинства людей заболевание протекает бессимптомно и доброкаче-

34 ственно и только у 20% людей возникают симптомы и осложнения заболевания (Festi D., 2010; Shabanzadeh D.M. et al., 2016; Ahmed I. et al., 2021). Частота появления симптомов у пациентов с бессимптомными камнями желчного пузыря составляет 1-4% в год (Shabanzadeh D.M. et al., 2016). Более крупные (>10 мм), множественные и более «старые» камни в желчном пузыре чаще дают киническую картину и осложненное течение заболевания.

С точки зрения пациента, определяющим симптомом желчнокаменной болезни является боль. Боль и другие абдоминальные симптомы усиливаются с течением времени и переходят в регулярные приступы боли (желчные колики) и могут потребовать медицинской помощи (Ahmed I. et al., 2021).

Основные клинические синдромы, симптомы, «маски», формы и осложнения желчнокаменной болезни представлены в табл. 6 и 7 (Дадвани С.А. и соавт., 2009; Губергриц Н.Б., 2010).

Таблица 6. Основные клинические синдромы при желчнокаменной болезни

| | |
|----------------------------------|---|
| 1. Болевой синдром | <ul style="list-style-type: none">– Боли возникают, как правило, после приема жирной или острой пищи, употребления алкоголя, физических нагрузок, чаще – вечером и ночью– Боли локализуются в эпигастрии и в правом подреберье– Боль носит выраженный, иногда спастический характер, иррадирует вправо и вверх– При присоединении воспалительных явлений в желчном пузыре боль становится более локализованной– При перфорации ЖП и перитоните боль становится разлитой (по всему животу) |
| 2. Диспептические явления | <ul style="list-style-type: none">– Расстройство поступления желчи в двенадцатиперстную кишку → нарушения стула (чаще запоры), метеоризм, урчание– Дуоденогастральный и гастроэзофагеальный рефлюксы (горечь и металлический привкус во рту, отрыжка, тошнота, рвота, не приносящая облегчения)– Патологические висцеро-висцеральные рефлексy (желчный пузырь → желудок, кишечник → нарушения моторики → тяжесть, распирание, метеоризм, запоры)– Дисбиоз кишечника (метеоризм)– Развитие билиарного панкреатита и панкреатической недостаточности– Плохой аппетит (без похудания) |
| 3. Нарушения стула | <ul style="list-style-type: none">– Чаще – запоры, кишечная брадиаритмия |

Таблица 6. Продолжение

| | |
|---|--|
| 4. Кардиалгия (рефлекторная стенокардия) | <ul style="list-style-type: none"> – Встречается в 25-57% случаев – Может совпадать с приступом желчной колики – Чаще у пожилых, при избыточной массе тела и атеросклерозе коронарных артерий – Может привести к развитию инфаркта миокарда – Аритмии – в 18,5% случаев ЖКБ |
| 5. Панкреатическая боль (билиарный панкреатит) | <ul style="list-style-type: none"> – Может развиваться вторичная панкреатическая недостаточность (при недостаточном количестве желчных кислот для активации панкреатических ферментов), которая может проявляться похуданием, стеатореей, дискомфортом и болями в животе, нарушениями стула, гиповитаминозами А, D, Е, К («куриная слепота» и др.), метеоризмом, патологическими переломами |
| 6. Психэмоциональные расстройства («желчный характер») | <ul style="list-style-type: none"> – Ипохондрия – Депрессия – Фобии – Астенические явления |
| 7. Аллергический синдром | <ul style="list-style-type: none"> – Обострение калькулезного холецистита может сопровождаться крапивницей, отеком Квинке, поллинозами, лекарственной и пищевой аллергией, реже – бронхоспазмом, артралгией, эозинофилией – Носит упорный, рецидивирующий характер – Не поддается лечению антибактериальными средствами, прием которых может даже усугубить проявления |
| 8. Желтуха | <ul style="list-style-type: none"> – Не всегда выражена (субиктеричность) – Часто сопровождается посветлением кала (вплоть до ахолии), потемнением мочи – После устранения препятствия быстро уменьшается |
| 9. Вегетативная дистония (дисфункция) | <ul style="list-style-type: none"> – Гипотония – Головокружения – Головная боль по типу мигрени – Быстрая утомляемость – Нарушения сна – Раздражительность – Потливость |
| 10. Редкие формы ЖКБ | <ul style="list-style-type: none"> – «Фарфоровый» желчный пузырь (риск развития рака ЖП – 20%) |
| 11. Латентная форма (камненосительство) | <ul style="list-style-type: none"> – Самая частая форма ЖКБ: встречается у 60-80% пациентов с камнями в желчном пузыре и у 10-20% пациентов с камнями в холедохе – В срок 10-15 лет у 30-50% пациентов развиваются манифестные формы ЖКБ и осложнения – Вероятность серьезных осложнений при камненосительстве повышается на 3-5% в год |

Осложнения желчнокаменной болезни

- Механическая желтуха
- Острый деструктивный холецистит, острый холангит
- Перфорация желчного пузыря, желчный перитонит
- Водянка желчного пузыря
- Эмпиема желчного пузыря
- Желчно-кишечный свищ
- Желчнокаменная кишечная непроходимость
- Билиарный панкреатит
- Стенозирующий папиллит
- Рак желчного пузыря
- Вторичный билиарный цирроз печени

Диагностика желчнокаменной болезни

После сбора анамнеза и общеклинического обследования основным диагностическим методом при подозрении на желчнокаменную болезнь является **ультразвуковое исследование (УЗИ)**.

Ультразвуковая визуализация считается золотым стандартом для подтверждения наличия камней желчного пузыря с расчетной чувствительностью и специфичностью более 95% (Beenen E. et al., 2021) (рис. 8).

Даже с впечатляющими достижениями в области компьютерной томографии брюшной полости (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), УЗИ остается методом визуализации первой линии для пациентов с абдоминальными симптомами или лабораторными данными, указывающими на заболевание билиарного тракта, и в некоторых случаях это единственный метод, необходимый для постановки диагноза и последующего наблюдения за пациентом. Хорошо известные преимущества этого метода включают низкую стоимость, хорошую переносимость пациентом, широкую доступность, отсутствие побочных эффектов для пациента, которые могут быть выполнены где угодно, от постели пациента до отделения неотложной помощи и операционной. Кроме того, УЗИ имеет то преимущество, что предоставляет ряд информации, относящейся к анатомии и физиологии билиарного тракта (динамическое УЗИ). (Sidhu P.S. et al., 2015; Rafailidis V. et al., 2021).

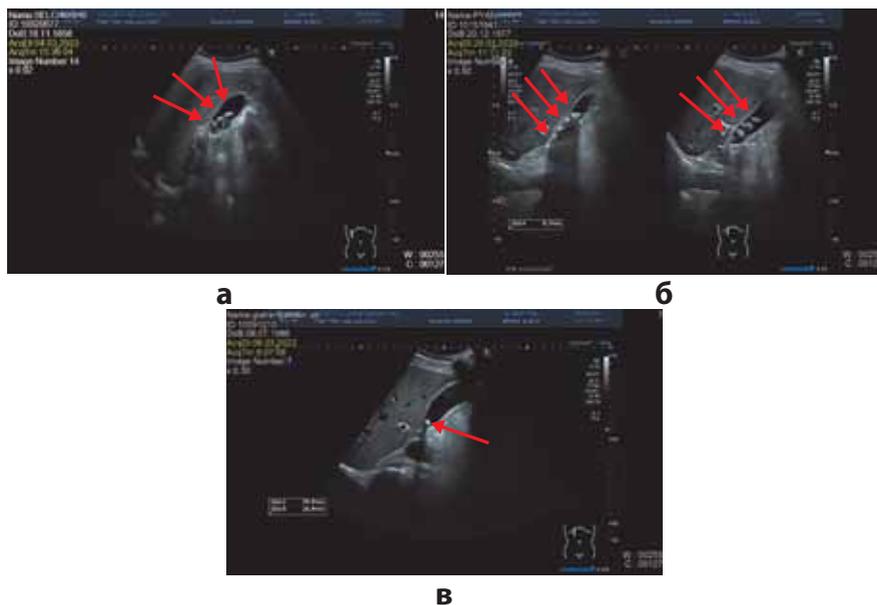


Рисунок 8 (а, б, в). УЗИ органов брюшной полости. Дифференцируется желчный пузырь. В просвете желчного пузыря – визуализируются множественные (а, б) и единичный (в) конкременты

Однако дифференциация типов камней с помощью УЗИ/МРТ в целом не представляется возможной. Так, например, кальцификация может быть выявлена только с помощью обзорной рентгенографии или компьютерной томографии (КТ).

МРТ визуализация билиарного сладжа и конкрементов желчного пузыря и желчных протоков методически основана на обязательном применении Т2 быстрого спин-эхо взвешенных изображений (ВИ) с подавлением и без подавления сигнала от жировой ткани, Т1-ВИ с применением 3D быстрого градиентного эха.

Билиарный сладж в желчном пузыре визуализируется как уровень содержимого:

- на Т2-ВИ умеренно гипоинтенсивного относительно гиперинтенсивной желчи;
- на Т1-ВИ с применением 3D быстрого градиентного эха – умеренно гиперинтенсивного сигнала относительно гипоинтенсивной желчи.

Желчные камни лучше всего визуализируются на T2-ВИ, а также при МР-холангиопанкреатографии в виде участков отсутствия МР-сигнала (гипоинтенсивных структур) на T1 и T2-ВИ.

Присутствие белковых макромолекул (которые имеют более короткое время релаксации на T1-ВИ) в желчных камнях могут быть дифференцированы в виде центрального участка гиперинтенсивного сигнала в области конкремента с периферическим гипоинтенсивным сигналом на T1 или T2-ВИ, так же может быть преобладание гиперинтенсивного сигнала от конкремента на T1-ВИ.

Кроме того, в камнях желчного пузыря могут дифференцироваться области с высокой интенсивностью сигнала в их центральных отделах на T2-ВИ. Считается, что это вызвано заполненными водой расщелинами в таких камнях.

МРТ также может дифференцировать различные типы желчных камней: холестериновые и пигментные. Подобно холестериновым камням, пигментные камни обычно дифференцируются как гипоинтенсивные структуры на T2-ВИ, однако в отличие от холестериновых камней, они имеют повышенную интенсивность сигнала на T1-ВИ (3D быстрое градиентное эхо). При этом пигментные камни могут иметь также достаточно широкий диапазон интенсивности сигнала, что связано со степенью их гидратации.

Таким образом, МРТ-характеристики холестериновых и пигментных камней в желчном пузыре позволяют их дифференцировать по данным T2-ВИ и T1-ВИ:

На T1-ВИ с 3D быстрым градиентным эхо (3D FSPGR):

- пигментные камни гиперинтенсивного сигнала (достаточно часто с гипоинтенсивным ободком);
- холестериновые камни гипоинтенсивного сигнала;

На T2-ВИ сигнал от конкрементов отсутствует или он не выражен на фоне гиперинтенсивной желчи.

Огромную роль играет МР-холангиография (МРХПГ) с последующим построением трехмерных реконструкций в диагностике конкрементов желчного пузыря и протоков, которые заметны как образования с низкой интенсивностью сигнала на фоне высокой интенсивности сигнала от внутривезикулярной желчи. Даже

маленькие по размеру конкременты (до 2 мм) могут определяться при МР-холангиографии. Особенностью данного метода является получение большого количества изображений тонких слоев исследуемой зоны, как правило, в аксиальной и фронтальной плоскостях. Тонкие срезы позволяют лучше дифференцировать минимальные стриктуры, незначительные дефекты наполнения, а также компенсировать артефакты частичного объема. Вместе с анализом тонких срезов выполняется 3D-реконструкция с использованием MIP-алгоритма для получения проекции максимальной интенсивности сигнала. Полученное трехмерное изображение обеспечивает более четкую пространственную картину проточной системы, позволяет точно определить уровень обструкции, улучшая визуализацию сложных стриктур, и позволяет более детально планировать выполнение хирургических и эндоскопических вмешательств. МРХПГ позволяет увидеть конкременты независимо от места их локализации: желчный пузырь, пузырный проток, внутривенечные протоки или общий желчный проток.

На изображениях при выполнении МР-холангиографии конкременты визуализируются как фокусы гипоинтенсивного сигнала в просвете желчного пузыря (рис. 9-17).

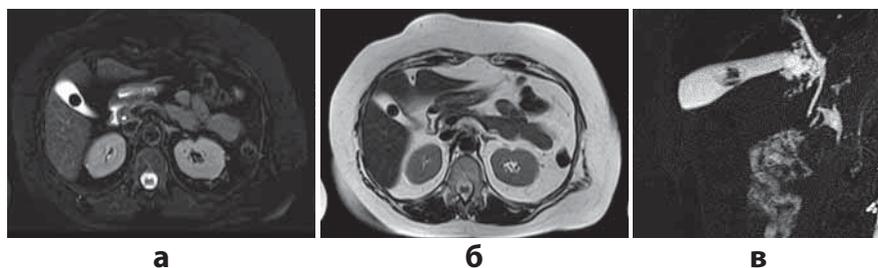


Рисунок 9 (а, б, в). МРТ органов брюшной полости в аксиальной плоскости: а – T2 ВИ с подавлением сигнала от жира; б – T2 ВИ. В просвете желчного пузыря выявляется конкремент округлой формы с отсутствием сигнала на T2 относительно гиперинтенсивной желчи; в – МР-холангиография 3D-изображение в корональной плоскости. Дифференцируется желчный пузырь, общий печеночный, общий желчный протоки. В просвете желчного пузыря визуализируется конкремент (гипоинтенсивный относительно гиперинтенсивной желчи)

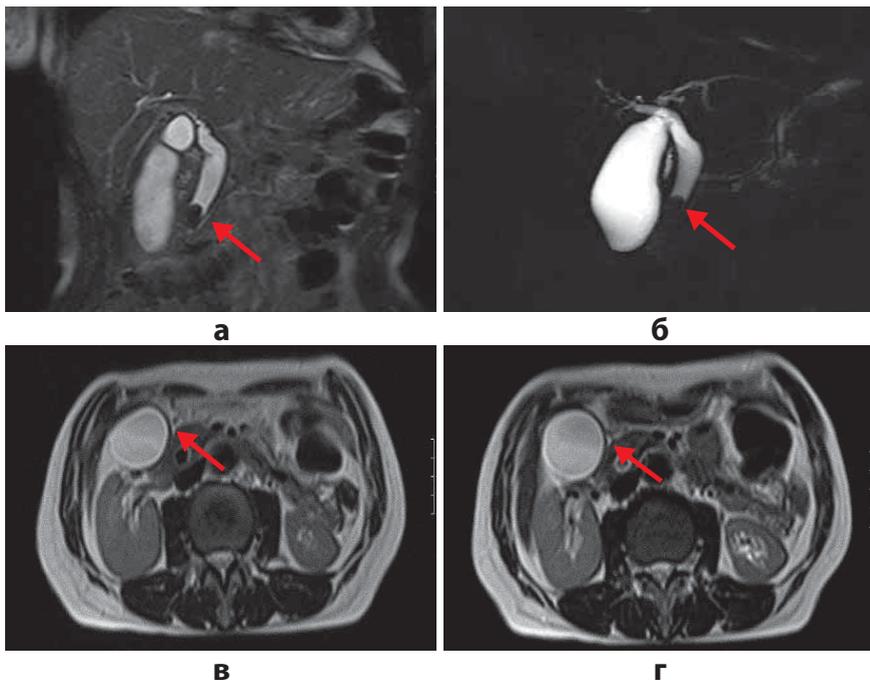


Рисунок 10 (а, б, в, г). МРТ печени в корональной плоскости. Т2-ВИ с подавлением сигнала от жира. Расширение общего желчного протока с наличием крупного однородного по сигналу гипоинтенсивного конкремента в области фатеровой ампулы (стрелка). Желчный пузырь с наличием перегородки в верхней трети, над областью перегородки однородная гиперинтенсивная желчь (стрелка): а, б – МР-холангиография, 3D-изображение в корональной плоскости; в, г – Т2-ВИ аксиальная плоскость

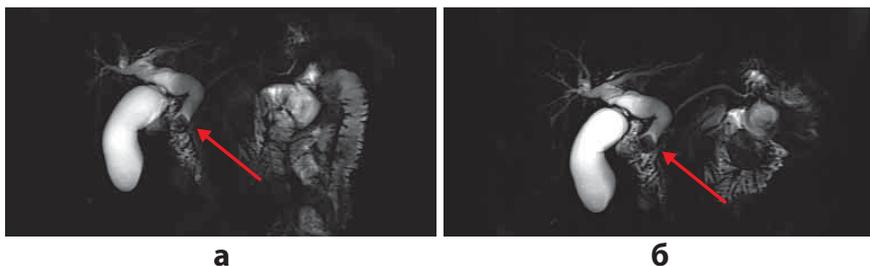


Рисунок 11. Билиарная эктазия, холедохолитиаз. Расширение супра-дуоденальной части общего желчного протока с наличием конкремента в проекции сфинктера Одди (стрелка). Дистальнее выявленного участка проток практически не визуализируется: а, б – МР-холангиография, 3D-изображение в корональной плоскости

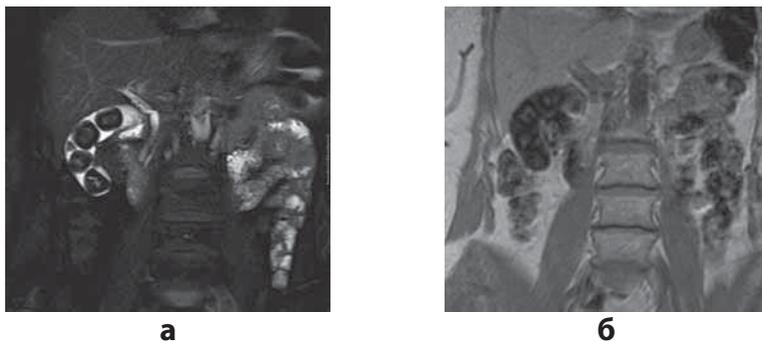


Рисунок 12 (а, б). Конкременты желчного пузыря – неоднородные по структуре гипоинтенсивные с фрагментарными мелкими включениями гиперинтенсивного сигнала на T2 и T1-ВИ. На T1-ВИ – гиперинтенсивные относительно гипоинтенсивной желчи с гипоинтенсивным ободком: а – T2-ВИ с подавлением сигнала от жира в коронарной плоскости; б – T1-ВИ 3D быстрого градиентного эха

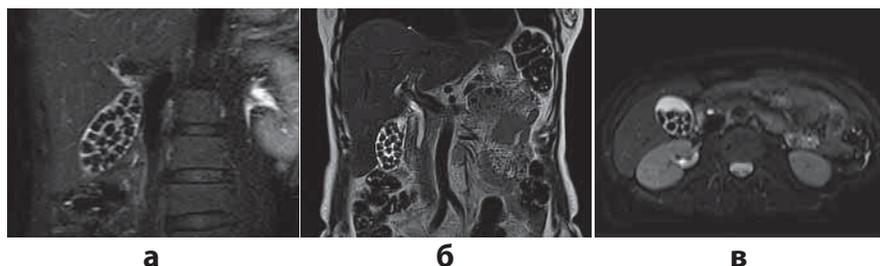


Рисунок 13 (а, б, в). Множественные конкременты желчного пузыря. Множественные гипоинтенсивные структуры с четкими, неровными контурами на фоне гиперинтенсивной желчи: а – МР-холангиография, 3D-изображение в коронарной плоскости; б – T2-ВИ в коронарной плоскости; в – T2-ВИ в аксиальной плоскости

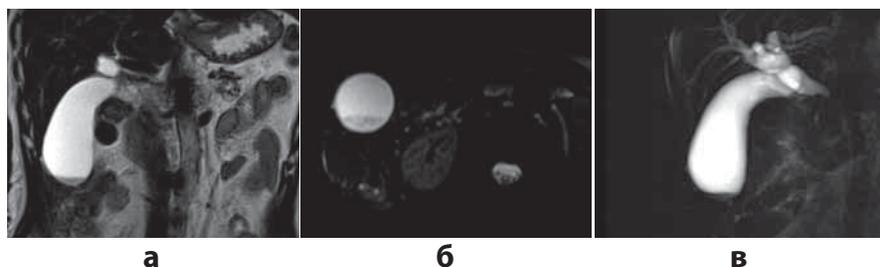


Рисунок 14 (а, б, в). Билиарный сладж с уровнем гипоинтенсивного содержимого в области дна желчного пузыря: а, б – T2-ВИ в коронарной и аксиальной плоскости; в – МР-холангиография

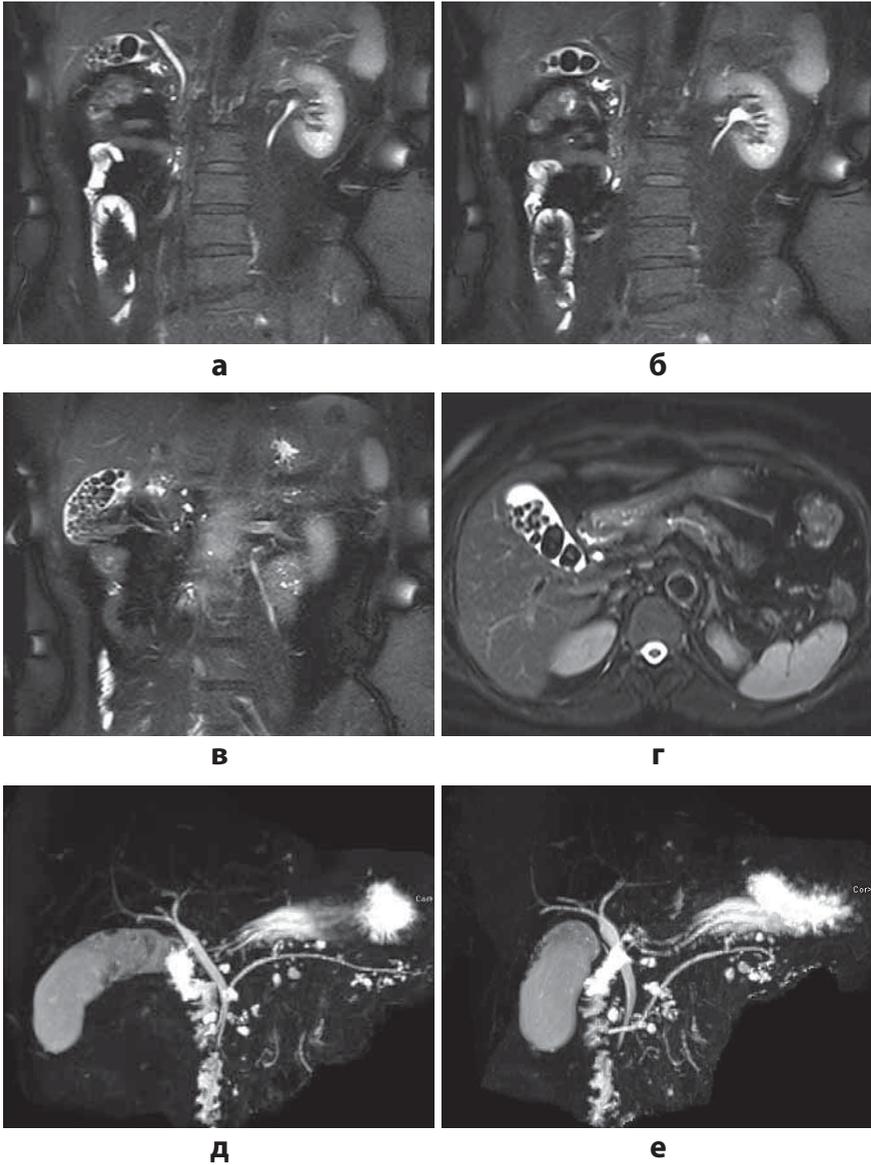


Рисунок 15 (а, б, в, г, д, е). Множественные различного размера гипointенсивные конкременты, более конкременты расположены в области тела и дна желчного пузыря: а, б, в – T2-ВИ с подавлением сигнала от жира в корональной плоскости (срезы по 5 мм); г – T2-ВИ с подавлением сигнала от жира в аксиальной плоскости; д, е – МР-холангиография

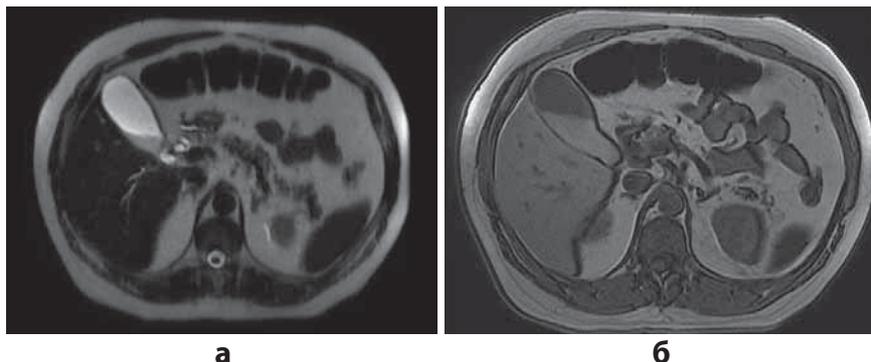


Рисунок 16 (а, б). Билиарный сладж в желчном пузыре: а – Т2-ВИ в аксиальной плоскости; б – Т1-ВИ с выполнением 3D быстрого градиентного эха в аксиальной плоскости



Рисунок 17. МР-холангиография. Постхолецистэктомическая билиарная эктазия. Сужение холедоха на уровне дистальной трети

Другим современным диагностическим методом является **компьютерная томография с оценкой плотности камней** по шкале Хаунсфилда (средний показатель шкалы – 0 единиц Хаунсфилда [HU] соответствует рентгеновской плотности дистиллированной воды). КТ дает возможность заменить обзорную рентгеноскопию (рентгенографию) брюшной полости на более точную методику, позволяющую оценить плотность камней в течение 5-10 минут, причем без применения контрастных препаратов. По данным обзорной рентгенографии конкременты в желчном пузыре начинают быть видны примерно с +350-400 единиц плотности (в сравнении с единицами КТ). С учетом того, что плотность камней, доступных для перорального литолиза, как правило, не

44 превышает +100 единиц, результаты классического рентгенологического исследования могут дать ложные надежды на успех лечения. В табл. 8 представлены значения рентгеновской плотности камней в желчном пузыре по данным компьютерной томографии.

Таблица 8. Плотность камней по данным компьютерной томографии желчного пузыря у пациентов с ЖКБ

| Средняя плотность желчи | Рентгенопрозрачные (неконтрастные) камни | Слабоконтрастные камни | Рентгеноконтрастные камни |
|-------------------------|--|------------------------|---------------------------|
| 10 ± 5 HU | До 70-75 HU | 75-100 HU | Более 100 HU |

Возможности стандартной мультиспиральной компьютерной томографии КТ в диагностике конкрементов желчного пузыря

При традиционной компьютерной томографии камни в желчном пузыре визуализируются как внутриспросветные включения. Черные камни обычно множественные, мелкие (< 5 мм), рентгенопозитивные в 50-75% случаев. Коричневые – мягкие, слоистые, рентгенонегативные. Смешанные желчные камни составляют 80% желчных камней и имеют содержание холестерина 20-50%. Для успешного нехирургического лечения конкрементов в желчном пузыре необходимо точное выявление камней с высоким содержанием холестерина.

Вид камней при КТ различен в зависимости от их состава, характера обызвествлений и наличия слоистости, трещин или газа. Анализ состава конкрементов основан на измерении денситометрической плотности, которая может быть весьма вариабельна. В зависимости от плотности камни в желчном пузыре выделяют: камни высокой, средней и низкой плотности, а также камни смешанной плотности (рис. 18-20).

Значительная часть всех камней в желчном пузыре имеет денситометрическую плотность, сопоставимую с окружающей желчью, такие камни изоденсны и не выявляются при традиционной КТ. Газ (азот) в толще конкремента четко отображается при КТ. Типично трехлучевое расположение заполненных газом трещин в конкременте. Обнаружение газа может быть единственным КТ-признаком, указывающим на конкремент в желчном пузыре.



Рисунок 18. МР-холангиография. Постхолецистэктомическая билиарная эктазия. Сужение холедоха на уровне дистальной трети



Рисунок 19. МСКТ. Типичное отображение газа в структуре конкремента желчного пузыря в виде трехлистника

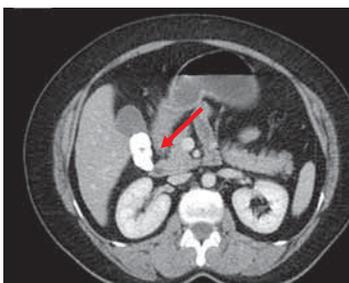


Рисунок 20. МСКТ. Высокоплотный кальцинированный гиперденсный конкремент в желчном пузыре

Холестериновые камни могут быть изо- и гиподенсными по отношению к желчи. Камни с высоким содержанием холестерина трудно визуализировать, потому что часто они изоплотны с окружающей желчью. Кальцинированные камни всегда гиперденсны по сравнению с желчью и хорошо дифференцируются при КТ.

46 При обычной мультidetекторной компьютерной томографии данные собираются с использованием одного энергетического спектра рентгеновского излучения при напряжениях на рентгеновской трубке от 80 до 140 кВ. Стандартное напряжение трубки для большинства протоколов при обычной компьютерной томографии у взрослых составляет 120 кВ, и этот рентгеновский спектр не информативен для обнаружения «чистых» холестериновых камней.

Однако в современной лучевой диагностике все большая роль отводится применению компьютерной томографии «двух энергий» при оценке конкрементов – так называемой двухэнергетической спиральной компьютерной томографии.

Возможности применения двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ)

Двухэнергетические или спектральные компьютерные томографы нового поколения используют два разных уровня энергии (напряжения на трубке 80 и 140 кВ). В зависимости от производителя у томографа могут быть две рентгеновские трубки, каждая со своим детектором, работающие на разных уровнях энергии (Siemens, Германия), или один источник излучения с быстрым переключением рентгеновской трубки между напряжением низкой и высокой энергии (GE Healthcare, США), или одна трубка и два слоя детекторов для низких и высоких энергий (Philips Healthcare, США).

Технология сканирования направлена на получение данных с двумя различными спектрами фотонов для определения фактического атомного номера анатомических структур на основе их ослабления на различных энергетических уровнях. Любое вещество будет обладать разным уровнем ослабления сигнала при получении изображения на низком и высоком уровнях кВ. Сканирование на двух энергетических уровнях дает возможность получать разные коэффициенты ослабления сигнала и определять при этом различные химические составы тканей.

Некальцинированные конкременты в желчном пузыре лучше выявляются при сканировании при 40 кВ, отображаются как гиподенсные структуры. Разница между денситометрической

плотностью конкремента и окружающей желчью при низком напряжении всегда более 20 единиц, а в половине случаев превышает 60 единиц. Лишь немногие из некальцинированных конкрементов видны при сканировании с напряжением на трубке 70 Кв и выше (рис. 21).

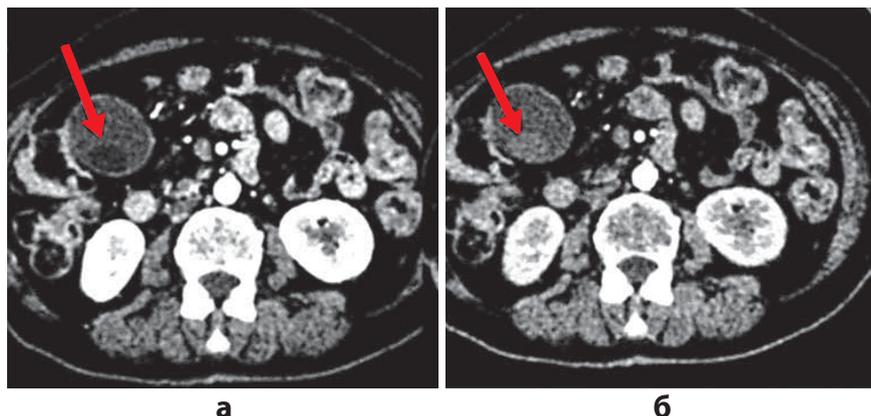


Рисунок 21 (а, б). Двухэнергетическая компьютерная томография (ДЭКТ) при желчнокаменной болезни: а – изображения с энергией 80 кВ: гиподенсный камень в желчном пузыре (стрелка); б – на изображениях с энергией 140 кВ: камень гиперденсный (стрелка)

Обнаружение камней в желчном пузыре с содержанием холестерина >70% ограничено тем фактом, что даже небольшой процент кальциевых компонентов (1-10%) значительно влияет на денситометрическую плотность и их невозможно идентифицировать как холестериновые.

Постобработка и оценка изображений при ДЭКТ осуществляется с помощью программного обеспечения на профессиональной рабочей станции. Получают полихроматические изображения с энергией 40 кэВ и 140 кэВ (рис. 22). Постпроцессинговая обработка полученных данных дает возможность дифференцировать ткани одинаковой электронной плотности за счет разницы в степени абсорбции фотонов. Таким образом максимально увеличивается разность контрастности между различными структурами. Методы постобработки включают в себя метод виртуальной монохроматической визуализации (VMI) и виртуальные неконтрастные изображения (VNC).

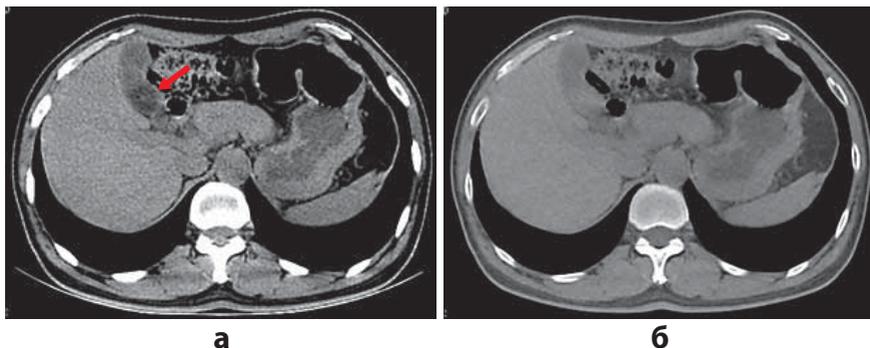


Рисунок 22 (а, б). КТ у пациента с ЖКБ (монохроматические изображения): а – с энергией 40 кВ выявляется гиподенсный конкремент (красная стрелка); б – с энергией 140 кВ камень в желчном пузыре не визуализируется

Виртуальные неконтрастные изображения могут быть получены при вычитании содержания йода на постконтрастных изображениях. Количественные оценки включают количество поглощения йода и степень усиления, могут быть получены с помощью карты чистого йода или наложенных карт, когда содержание йода наложено в цвете поверх виртуальных изображений без усиления.

Программное обеспечение используется для определения пропорций доминирующих материалов в voxel. Когда пропорции известны, могут быть сгенерированы различные изображения после вычитания или выделения каждой составляющей. Постобработка позволяет создавать при реконструкции различные типы изображений для конкретных материалов. Для получения изображений субстанций кальция и липидов выполняется парная визуализация на их основе (рис. 23).

Двухэнергетические КТ-изображения с наложением йода способствуют улучшению выявления перфорации стенки желчного пузыря при остром холецистите (рис. 24).

При построении йодных карт значительно легче визуализировать рак желчного пузыря, поскольку карцинома будет демонстрировать повышенное накопление йода.

Карта атомных номеров (Rho/Z) – это разработанное приложение DECT, которое помогает вычислять значения атомных номеров в очаге поражения, что позволяет разделять различные вещества.

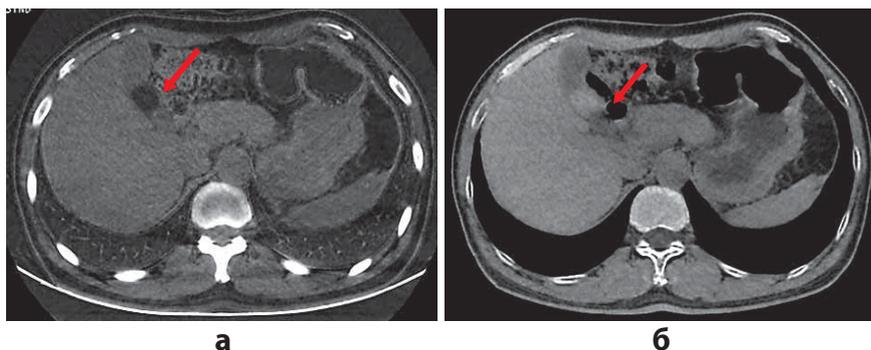


Рисунок 23 (а, б). Холестериновый конкремент в желчном пузыре: а – на изображениях на основе кальция определяется как камень низкой плотности; б – на изображениях с липидной основой определяется как камень высокой плотности

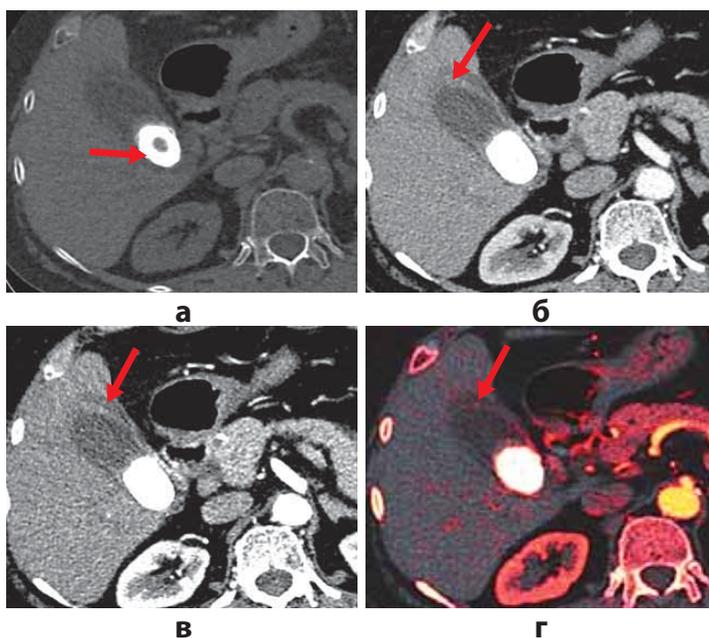


Рисунок 24 (а, б, в, г). ДЭКТ при остром калькулезном холецистите: а – виртуальное изображение без усиления: большой камень в желчном пузыре (стрелка); б, в – изображения с энергией 80 кВ и 140 кВ демонстрируют утолщение и непрерывное контрастирование стенки желчного пузыря (стрелка); г – изображение с наложением йода выявляет дефект контрастирования стенки желчного пузыря (стрелка), что является предиктором перфорации желчного пузыря

50 На изображениях, полученных при различном напряжении, измеряется плотность конкрементов, определяется специфический показатель Z_{eff} (Z effective, эффективное атомное число) конкремента и вычисляются специфические показатели, такие как двухэнергетическое соотношение. Средние атомные значения рассматриваемой ткани преобразуются в цвета (рис. 25).

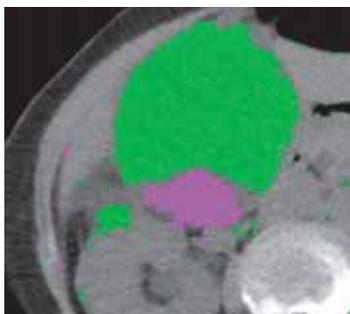


Рисунок 25. Картирование холестерина конкремента (сиреневый цвет) при постпроцессинговой обработке

Специальные программы автоматически выполняют цветное картирование конкремента, дают возможность предположить его химический состав. С помощью такой Z -атомной карты можно быстро идентифицировать холестеринный компонент конкремента (рис. 26).

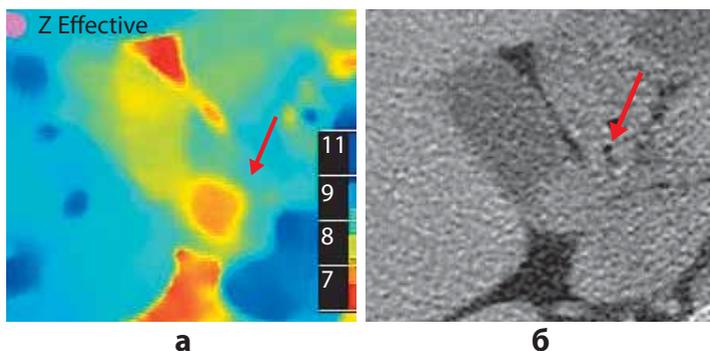


Рисунок 26 (а, б). Отображение холестерина конкремента (стрелка): а – на Z -атомной карте; б – на монохроматическом изображении с энергией 140 кВ

Для решения вопроса о тактике ведения пациента с ЖКБ также проводят необходимые **лабораторные исследования**, включающие клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмму, оценку состояния микробиоты толстой кишки (посев кала на дисбиоз или количественное определение микробиоты толстой кишки в кале методом ПЦР-РВ), биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, липидограмма, сахар, амилаза, липаза, общий + прямой билирубин, ПТИ). При необходимости пациенту дополнительно проводят эзофагогастродуоденоскопию.

Повышенное количество лейкоцитов и С-реактивного белка может подтвердить диагноз воспалительного процесса (острый/хронический холецистит, холангит или панкреатит), но отсутствует в 20% случаев. Панель функции печени (билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП), включающая липазу, может помочь в разделении дифференциального диагноза, при котором дифференцируют либо обструкцию желчных путей (билирубин), повреждение клеток печени (AST, ALT) и / или повреждение эндотелия желчевыводящих путей (GGT, ALP).

Дифференциальная диагностика

Наличие ЖКБ не должно вводить в заблуждение и «ослеплять» клинициста, игнорируя альтернативный диагноз. Дифференциальный диагноз должен включать, но не ограничиваться следующими состояниями (табл. 9):

Таблица 9. Дифференциальная диагностика желчнокаменной болезни

| Дифференциальная диагностика желчнокаменной болезни | |
|--|--|
| Заболевания билиарного тракта | Заболевания других органов и систем |
| <ul style="list-style-type: none"> – Желчная колика – Острый/хронический холецистит – Острый/хронический холангит – Холестериновые полипы желчного пузыря – Диффузно-дистрофическая кальцификация стенки желчного пузыря («фарфоровый» желчный пузырь) – Аденомиоматоз желчного пузыря (очаговый, сегментарный и диффузный) – Аденома желчного пузыря – Билиарная интраэпителиальная неоплазия желчного пузыря – Внутрикистозные папиллярные новообразования низкой и высокой степени злокачественности – Рак желчного пузыря* | <ul style="list-style-type: none"> – Гепатиты – Панкреатиты – Гастриты – Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки – Пиелонефрит – Сердечно-сосудистая патология – Легочная патология |
| <p>* Рак желчного пузыря следует подозревать при полипах в желчном пузыре >1,5 см, неподвижных «камнях», эксцентрическом утолщении стенки желчного пузыря или обструкции внепеченочных желчных путей, начинающейся у входа в пузырный проток</p> | |

52 БИЛИАРНЫЙ СЛАДЖ

Формирование билиарного сладжа – сложный процесс, опосредованный комбинацией факторов. В большинстве случаев существует генетический фон, определяющий индивидуальную предрасположенность к развитию ЖКБ в ответ на факторы окружающей среды. Количественно-качественным нарушениям питания, неблагоприятной экологической обстановке, гиподинамии, психоэмоциональным нагрузкам придается большое значение в патогенезе билиарного сладжа как факторам, способствующим дестабилизации физико-химического состава желчи. Выделяют следующие факторы риска формирования билиарного сладжа, которые в известной мере схожи с факторами формирования ЖКБ (табл. 10).

Таблица 10. Факторы риска развития билиарного сладжа

| Факторы риска развития билиарного сладжа |
|--|
| Генетические |
| Демографические: женский пол, пожилой возраст, географическое место проживания |
| Диетические: голодание, низкокалорийная диета, парентеральное питание, способствующие снижению сократительной способности желчного пузыря и спазму сфинктера Одди |
| Медицинские: гастродуоденостаз, резекция желудка, приводящая к уменьшению синтеза холецистокинина и снижению моторики желчного пузыря |
| Гематологические: гемолиз, анемии, которые сопровождаются снижением осмотических свойств эритроцитов, снижение секреции фактора Кастла после резекции или удаления желудка |
| Холестероз желчного пузыря и бескаменный холецистит, приводящие к снижению сократительной способности желчного пузыря |
| Аномалии желчного пузыря и билиарных протоков |
| Папиллосфинктеротомия и гемиколэктомия |
| Функциональная гипербилирубинемия, способствующая формированию билиарного сладжа |
| Беременность: через гиперэстрогению и гиперхолестеринемию |
| Лекарственная терапия |
| Заболевания кишечника, приводящие к нарушению энтерогепатической циркуляции желчных кислот и нарушению их всасывания |
| Патология печени с нарушением синтетической функции: снижение синтеза холестерина и желчных кислот |

У людей, не имеющих жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, билиарный сладж встречается относительно редко – в 1,7-4% случаев. Распространенность билиарного

сладжа среди лиц с гастроэнтерологическими жалобами составляет 7,5%, а у лиц с клиническими проявлениями билиарной диспепсии достигает 24,4-55%. Частота формирования желчных камней в течение 1 года при наличии билиарного сладжа может достигать 20% и более (Кучерявый Ю.А., Чермушкин С.В., 2022).

В формировании билиарного сладжа выделяют несколько этапов:

- перенасыщение желчи холестерином;
- нарушение динамического равновесия между про- и антинуклеирующими факторами;
- нуклеация и преципитация кристаллов холестерина;
- агрегация кристаллов в микролиты и их дальнейший рост.

Если желчь содержит больше холестерина, чем может быть солюбилизировано смешанными мицеллами, она перенасыщается холестерином, возникают мультиламеллярные пузырьки («жидкие кристаллы») и агрегация этих богатых холестерином пузырьков, формируя осадок, предшествует образованию твердых кристаллов холестерина. Пересыщение желчи холестерином вызывает вторичную гипомобильность желчного пузыря, потому что большое количество холестерина поглощается эпителиальными клетками, выстилающими желчный пузырь. Избыток холестерина откладывается в стенке желчного пузыря, это способствует увеличению жесткости сарколеммальной мембраны клеток гладких мышц и нарушает передачу сигнала. Исходная собственная моторная активность желчного пузыря также имеет важное значение, так как замедление опорожнения желчного пузыря и застой желчи усиливает ее преципитацию и формирование пристеночного, а затем и полостного билиарного сладжа. Тем не менее перенасыщенная желчь желчного пузыря с кристаллами холестерина часто встречается у здоровых людей – предполагают, что микрокристаллы могут быть сброшены в двенадцатиперстную кишку во время нормального постпрандиального сокращения желчного пузыря. У пациентов с предрасположенностью к образованию камней в желчном пузыре, пронуклеирующие факторы, такие как желчные гликопротеины и муцин, а также нарушение подвижности желчного пузыря, способствуют удержанию этих микро-

54 кристаллов, которые, в конечном итоге, вырастают в течение нескольких месяцев или лет в макроскопические желчные камни (табл. 11 и рис. 27)

Таблица 11. Варианты билиарного сладжа

| | |
|---|---|
| <p>Вариант I Микролитоаз</p> | <p>Взвесь гиперэхогенных частиц в виде точечных единичных или множественных смещаемых гиперэхогенных образований, не дающих акустической тени, выявляемых после изменения положения тела пациента</p> |
| <p>Вариант II Сгустки замазкообразной желчи</p> | <p>Эхонеоднородная желчь с наличием различной плотности сгустков желчи, смещаемых и не дающих акустической тени, или в редких случаях с эффектом ослабления за сгустком</p> |
| <p>Вариант III Сочетание замазкообразной желчи с микролитами</p> | <p>При этом микролиты могут быть одновременно как в составе сгустка замазкообразной желчи, так и в полости желчного пузыря</p> |



Рисунок 27. Варианты билиарного сладжа

Лечение и профилактика билиарного сладжа должны начинаться с организации и выполнения общережимных моментов. Снижение физической активности увеличивает риск ЖКБ, в то время как повышенная физическая активность помогает предот-

вратить холелитиаз, поэтому особое внимание следует уделять физической нагрузке. Большое значение придается диетотерапии. Но важность диетического контента в развитии ЖКБ неясна, противоречива и трудна для анализа, а рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) отсутствуют (Бакулин И.Г. и соавт., 2021).

Холецистэктомия является избыточной процедурой у пациентов с билиарным сладжем. Желчные камни при холецистэктомии у пациентов с билиарным сладжем выявляются менее чем в 20% случаев (Rojas B. et al., 2022), а оперативное лечение, несмотря на относительно высокую безопасность лапароскопической холецистэктомии, приводит к осложнениям в 4-13% случаев (Radunovic M. et al., 2016).

Внедрение методики проведения перорального медикаментозного литолиза открыло новую эру в лечении ЖКБ. При этом билиарному сладжу как предкаменной стадии ЖКБ уделяется большое внимание, так как использование у пациентов препаратов урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) в терапии билиарного сладжа является целесообразным и эффективным (Радченко В.Г. и соавт., 2014; Бакулин И.Г. и соавт., 2021).

При приеме внутрь УДХК характеризуется многофакторным и сложным действием (Радченко В.Г. и соавт., 2014; Гаврилова Н.П. и соавт., 2019). Фармакологический эффект УДХК при ЖКБ хорошо изучен и подтвержден данными метаанализа или большого числа РКИ, уровень доказательности А. Перорально вводимая УДХК быстро абсорбируется в тощей и верхней части подвздошной кишки пассивным транспортом и в терминальном отделе подвздошной кишки активным транспортом. Обычно абсорбируется 60-80% введенной дозы. Абсорбция УДХК может усиливаться при приеме с едой и может уменьшаться у пациентов со сниженной секрецией желчных кислот эндогенными желчными кислотами (например, у пациентов с холестазом).

Доля УДХК при пероральном приеме в общем пуле желчных кислот увеличивается до 60%, что приводит к замещению УДХК токсичных гидрофобных желчных кислот и, соответственно, к уменьшению всасывания и поступления их в печень. УДХК

56 предотвращает такие эффекты токсичных желчных кислот, как дисфункция митохондрий, выход цитохрома С из мембран в цитозоль клетки с последующим развитием апоптоза, нарушение гомеостаза клеточных ионов и клеточной смерти посредством некроза. Также УДХК способна встраиваться в клеточную мембрану гепатоцита, которая становится более устойчивой к повреждающему действию токсичных желчных кислот и продуктам метаболизма этанола. Согласно актуальным рекомендациям Российского научного общества гастроэнтерологов (2012 г.) (Ивашкин В.Т. и соавт., 2018), базисным препаратом при лечении все форм билиарного сладжа является УДХК, которая назначается в дозе 10-15 мг/кг массы тела однократно на ночь в течение от 1 до 3 месяцев. Курс лечения зависит от формы билиарного сладжа. Для билиарного сладжа в виде взвеси гиперэхогенных частиц бывает достаточно даже месячного курса лечения. При других формах БС курс лечения более длительный, но, как правило, не превышающий 3 месяцев. Эффективность урсотерапии в сроки лечения до 3 месяцев в зависимости от вида БС составляет 75-85%. При необходимости терапию продолжают до полной элиминации билиарного сладжа из ЖП. С периодичностью 1 раз в 3 месяца проводят УЗИ и биохимическое исследование крови (уровень общего холестерина, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП).

Холецистэктомия и постхолецистэктомический синдром

Традиционно считается, что у данной категории больных наличие камней в желчном пузыре является показанием к операции. Операцией выбора при ЖКБ считается **холецистэктомия** (ХЭ) в различных ее вариациях. Применение чрескожной **холецистолитотомии** ограничено высокой частотой рецидивирования после операции (41,46% в течение 10-летнего периода) (Zou Y.P. et al., 2007). Чрескожная **холецистостомия** является альтернативой холецистэктомии при остром калькулезном холецистите у пациентов с высоким риском операционной смертности и осложнений (McKay A. et al., 2012).

Первую в мире холецистэктомию в 1882 г. провел немецкий ученый и хирург Карл Лангенбах (Carl Johann August Langenbuch, 1846–1901). Приоритет выполнения этой операции в России принадлежит проф. Ю.Ф. Косинскому (1889 г.). Огромный вклад в развитие хирургии билиарного тракта внесли С.П. Федоров, И.И. Греков, А.В. Мартынов (Дедерер Ю.М. и соавт., 1983). В последние два десятилетия благодаря интенсивному развитию инновационных технологий на смену традиционной холецистэктомии пришли менее инвазивные методы – **лапароскопическая холецистэктомия** (ЛХЭ), которую впервые выполнил в Германии Erich Mucbe (1985 г.), и **холецистэктомия из минидоступа**, или «минихолецистэктомия» (МХЭ; М.И. Прудков, 1986 г.) (Ветшев П.С. и соавт., 2005).

В настоящее время холецистэктомия является вариантом лечения по умолчанию для людей с симптоматической ЖКБ и одной из наиболее распространенных и дорогостоящих хирургических процедур. Например, в 2019 году в Великобритании было выполнено 74 373 холецистэктомии (61 584 после плановой госпитализации) (Surgical Workload Outcome Audit Database (SWORD)). An Internet-based platform which collects up to date NHS Hospital episodes statistics data. Доступ: <https://www.augis.org/>

Бессимптомный холелитиаз, как правило, не является показанием к терапии. Однако есть несколько **исключений** из этого правила:

- «Фарфоровый» желчный пузырь
- Одновременное наличие желчных камней и быстрорастущих полипов желчного пузыря
- Бессимптомные камни, диаметр которых >30 мм

Постоянные желчные колики и такие осложнения, как холецистит, эмпиема желчного пузыря и перфорация желчного пузыря являются классическими **показаниями к хирургическому вмешательству**. В остальных случаях в распоряжении врача, кроме холецистэктомии, имеются малоинвазивные и неинвазивные методы лечения ЖКБ – экстракорпоральная ударноволновая литотрипсия (ЭУВЛ) и пероральный литолиз.

Плановое хирургическое лечение ЖКБ (при наличии показаний) рекомендуется проводить, как правило, после подготови-

тельного курса лечения. На фоне соблюдения диеты пациенту рекомендуется прием полиферментных препаратов, антисекреторных средств и спазмолитиков в течение 1 месяца. При необходимости назначаются антибактериальные препараты, пре- и пробиотики. После выполненной холецистэктомии рекомендуется провести реабилитационный курс лечения, включающий (кроме вышеперечисленных средств) прием УДХК продолжительностью до 6 месяцев в дозе 5-10 мг/кг массы тела в сутки.

Рекомендуя пациенту с ЖКБ оперативное вмешательство, всегда следует помнить о том, что хирургическое лечение – это ликвидация последствий желчнокаменной болезни, а не лечение ее сути. В связи с удовлетворительными результатами холецистэктомии при выполнении ее в плановом порядке без «отягчающих обстоятельств» (пожилой и старческий возраст, длительный анамнез ЖКБ, острый калькулезный холецистит, механическая желтуха и др.) хирурги зачастую считают, что удаление желчного пузыря полностью решает проблему заболевания (Ильченко А.А., 2004). К сожалению, это далеко не так. Несмотря на то, что удаление желчного пузыря считается стандартным методом лечения симптоматических камней в желчном пузыре, оно не гарантирует исчезновения симптомов. Часть людей (до 40%) может продолжать испытывать боль и абдоминальные симптомы после операции (Larsen T.K., 2007). В частности, постоянная боль, подобная той, которая испытывалась пациентами до операции, отмечается примерно у 20% людей после холецистэктомии, а боль *de novo* – почти у 14% (Lamberts M.P., 2013). Жалобы появляются даже у пациентов с бессимптомным течением ЖКБ, перенесших холецистэктомию. На отсутствие перемен в самочувствии указывают 25%, на ухудшение – 29%, а на возобновление болей в животе – около трети пациентов. Инвалидами после холецистэктомии ежегодно становятся от 2 до 12% больных. Нередки рецидивы ЖКБ после операции (до 10% и более).

У 30-40% пациентов развивается так называемый **постхолецистэктомический синдром** (ПХЭС) (Luman W., 1996, Губергриц Н.Б. и соавт., 2006; Дадвани С.А. с соавт., 2009). Данный термин является обобщающим и широко используется для опи-

сания ряда симптомов, возникающих после холецистэктомии. Симптомы включают билиарную и небилиарную боль в животе, желудочно-кишечные расстройства, диспепсию, изжогу, тошноту, рвоту, желтуху и холангит (табл. 12). После холецистэктомии часто сообщается о стойкой диарее или запоре и о возникновении метеоризма. У некоторых людей причиной стойких послеоперационных симптомов могут быть функциональные желудочно-кишечные расстройства, а не желчнокаменная болезнь. Тем не менее не существует последовательного патофизиологического объяснения появления абдоминальных симптомов после холецистэктомии, а примерно у 5% людей причина стойкой боли в животе остается неизвестной.

Таблица 12. Причины, способствующие развитию ПХЭС

- Поздняя операция (миграция камня в желчный проток, острый холецистит, вторичный билиарный цирроз печени и др.)
- Неполноценное обследование до и во время операции (камни и стриктуры желчного протока, папиллостеноз, неполный объем операции)
- Технические ошибки (повреждение протоков, узкий холедоходуоденоанастомоз, неправильная установка дренажей и др.)
- Невыполнение больным рекомендаций по профилактике ПХЭС (избыточная масса тела, гиподинамия, неправильный режим питания и др.)

Основные представления об этиопатогенезе ПХЭС даны на рис. 28.



Рисунок 28. Этиология и патогенез постхолецистэктомического синдрома (Губергриц Н.Б. и соавт., 2006)

По мнению Я.С. Циммермана (2006), термин «ПХЭС» «в истинном – прямом значении этого слова должен применяться только в тех случаях, когда он обусловлен выпадением функций желчного пузыря в связи с его удалением» (табл. 13).

Таблица 13. Основные проявления постхолецистэктомического синдрома

Основные проявления ПХЭС

- Компенсаторная дилатация общего желчного протока с его замедленным опорожнением
- Дисфункция и спазм сфинктера Одди с повышением давления во внепеченочных желчных путях (развивается более чем у половины больных после холецистэктомии)
- Хроническая дуоденальная непроходимость
- Вторичная панкреатическая недостаточность
- Хологенная диарея

Диагностика ПХЭС основана на клинических проявлениях, анамнезе и физикальных данных. Дополнительные исследования делят на скрининговые и уточняющие. К скрининговым методам относят определение в крови АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочной фосфатазы, билирубина, амилазы, липазы, липидного спектра крови; проведение морфинно-простигминового или морфинового теста; УЗИ, в том числе динамическое УЗИ с использованием жирных завтраков и пробы с секретинном; гепатобилисцинтиграфию; эзофагогастродуоденоскопию. Уточняющими диагностическими методами считают эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию и манометрию сфинктера Одди (Селиверстов П. и соавт., 2020).

Завершая раздел, посвященный хирургическому лечению ЖКБ, следует отметить, что, к сожалению, высокий авторитет врача ультразвуковой диагностики или хирурга, рекомендующих хирургическое лечение, весьма часто приводит к выполнению операции в тех случаях, где она не **является целесообразной**. При этом многие пациенты, направляемые на холецистэктомию, ошибочно считают, что у них будут удаляться только камни, а не сам желчный пузырь (!), и практически ничего не знают о возможных последствиях оперативного вмешательства (ПХЭС, рецидивы ЖКБ).

ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Основные методы лечения

Методы лечения желчнокаменной болезни можно условно подразделить на инвазивные (хирургические), малоинвазивные и неинвазивные (Лейшнер У., 2001) (рис. 29).



Рисунок 29. Методы лечения желчнокаменной болезни (Лейшнер У., 2001)

Экстракорпоральная ударноволновая литотрипсия

Экстракорпоральная ударноволновая литотрипсия (ЭУВЛ) используется для консервативного лечения неосложненных одиночных желчных камней, не превышающих в диаметре 20 мм, при сохраненной сократительной способности желчного пузыря.

В основе ЭУВЛ лежит генерация ударных волн пьезоэлектрическим или электромагнитным методами или же электрогидравлическим искровым разрядом. Эти волны фокусируются на желчном камне при помощи параболического рефлектора. Развивающееся высокое давление разрушает (дробит) камень (рис. 30). Фрагменты камня, оставшиеся в желчном пузыре после

62 ЭУВЛ, подвергаются затем пероральному литолизу с помощью УДХК. Чем меньше фрагменты, тем лучше конечный терапевтический результат.

Стоит подчеркнуть, что в настоящее время ЭУВЛ практически не используется в клинической практике вследствие многочисленных противопоказаний и высокой частоты осложнений (гематомы печени и почек, приступы желчной колики в промежутках между сеансами ЭУВЛ и др.).

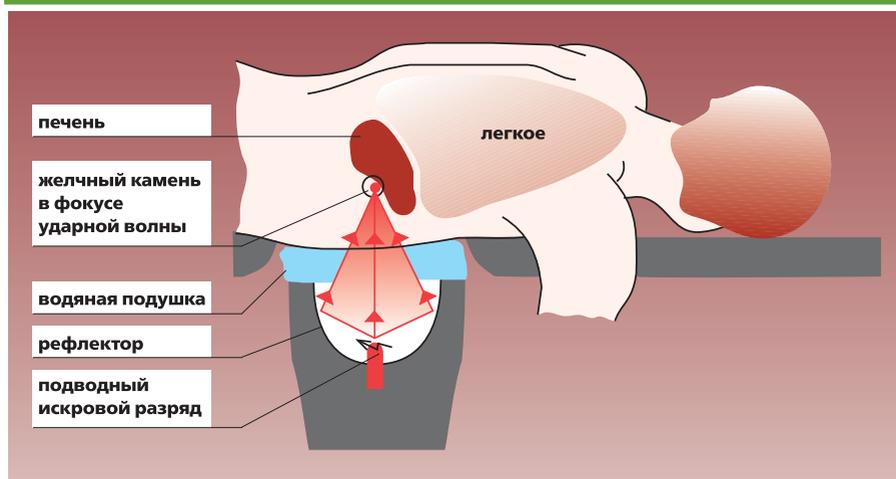


Рисунок 30. Экстракорпоральная ударноволновая литотрипсия (ЭУВЛ) (Leuschner U., 1996)

Пероральный литолиз

В 1981 году группа гастроэнтерологов из Франкфурта (Германия), возглавляемая проф. У. Лейшнером, успешно использовала **УДХК (Урсофальк)** для растворения желчных камней у пациентов с хроническим гепатитом. Использование медикаментозного литолиза открыло новую эру в лечении желчнокаменной болезни и уменьшило объем показаний для оперативного лечения (Радченко В.Г. и соавт., 2010; Радченко В.Г. и соавт., 2011; Felicilda-Reynaldo R.F., 2012; Радченко В.Г. и соавт., 2014; Флёркемайер В., Ситкин С.И., 2016).

Необходимыми условиями для проведения пероральной литолитической терапии урсодезоксихолевой кислотой являются **рентгенопрозрачность** желчных камней и хорошая сократи-

тельная способность желчного пузыря. Диаметр камней, как правило, не должен превышать 10 мм.

При наличии оптимальных условий пероральное применение урсодезоксихолевой кислоты в течение 6-12 месяцев приводит к полному растворению небольших холестериновых камней у 70-80% пациентов (Лейшнер У., 2001). Терапевтический эффект зависит от адекватного отношения (комплаенса) пациентов, поскольку УДХК должна приниматься регулярно. У тучных пациентов должны быть предприняты серьезные меры по нормализации веса.

Критерии отбора пациентов для литолитической терапии

- Желчные камни должны быть чисто холестериновыми (**рентгенопрозрачными** при обзорной рентгенографии или КТ: плотность <100 НУ)
- Максимальный диаметр камня не должен превышать, как правило, 15-20 мм (возможно растворение камней большего диаметра – до 25-30 мм, но при условии, что их плотность не превышает 75 НУ)
- Желчный пузырь должен нормально функционировать
- Просвет желчного пузыря должен быть наполнен камнями, как правило, не более чем наполовину (максимум – до 2/3 объема)
- Пузырный проток должен быть проходим
- Отсутствие осложнений ЖКБ

Критерии исключения: частые колики, серьезные осложнения желчнокаменной болезни, «фарфоровый» желчный пузырь, цирроз печени, диарея, резекция тонкой кишки, беременность.

Отечественные исследования показали, что **отсутствие рентгеноконтрастных конкрементов** у пациента является гораздо более важным критерием эффективного литолиза, чем диаметр камней. Литолитический эффект отмечается у пациентов с плотностью камней до 100 НУ. Уменьшение размеров конкрементов в течение 3 месяцев наблюдается у 85% пациентов, а эффективность растворения составляет в среднем 2,86 мм за 3 месяца (Скворцова Т.Э., 2007; Радченко В.Г. и соавт., 2010).

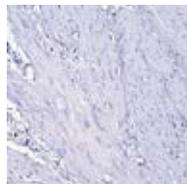
Также было продемонстрировано в исследованиях последних лет, что УДХК обладает выраженным противовоспалительным эффектом, улучшая показатели клеточного иммунитета в мышечной оболочке желчного пузыря у пациентов с желчнокаменной болезнью (Carotti S. et al., 2010) (рис. 31).

Дизайн исследования

- Пациенты с ЖКБ в течение 30 дней перед холецистэктомией получали 10 мг/кг Урсофалька или плацебо
- Контрольная группа – пациенты без ЖКБ с неопластическими процессами в желчном пузыре
- Исследовали моноциты/макрофаги (CD 68), гранулоциты, тучные клетки, ЦОГ-2 с помощью иммуногистохимического метода ткани желчного пузыря

Результаты

- Наличие факторов воспаления в мышечном слое желчного пузыря достоверно значительно выше у пациентов с ЖКБ по сравнению с группой контроля
- **Лечение Урсофальком способствовало снижению инфильтрации провоспалительными агентами по сравнению с плацебо**



Carotti S. et al. Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients. Neurogastroenterol Motil (2010) 22

Рисунок 31. УДХК оказывает выраженный противовоспалительный эффект у пациентов с ЖКБ

Литолитическая терапия является действенным вариантом для лечения пациентов, в первую очередь, с неосложненным заболеванием. Более того, поскольку симптомы ЖКБ обычно не являются неотложными, нехирургический вариант лечения является экономически выгодным и позволяет сэкономить значительный объем ресурсов.

После полного растворения камней рецидивы ЖКБ могут развиваться у 10% пациентов в год в течение первых пяти лет. Рецидивирование является признаком продолжающихся расстройств обмена веществ, вновь приводящих к развитию перенасыщения желчи холестерином после прекращения приема литолитических препаратов.

У пациентов с камнями общего желчного протока методом выбора является папиллотомия и эндоскопическая экстракция камней. Назначение урсофалька может быть эффективным методом **профилактики рецидивов камней** общего желчного протока (Swobodnik W. et al., 1990).

Алгоритм диагностики и лечения желчнокаменной болезни

Предлагаемая схема (рис. 32) может служить рабочим алгоритмом диагностики и выбора адекватного метода лечения пациентов с желчнокаменной болезнью.

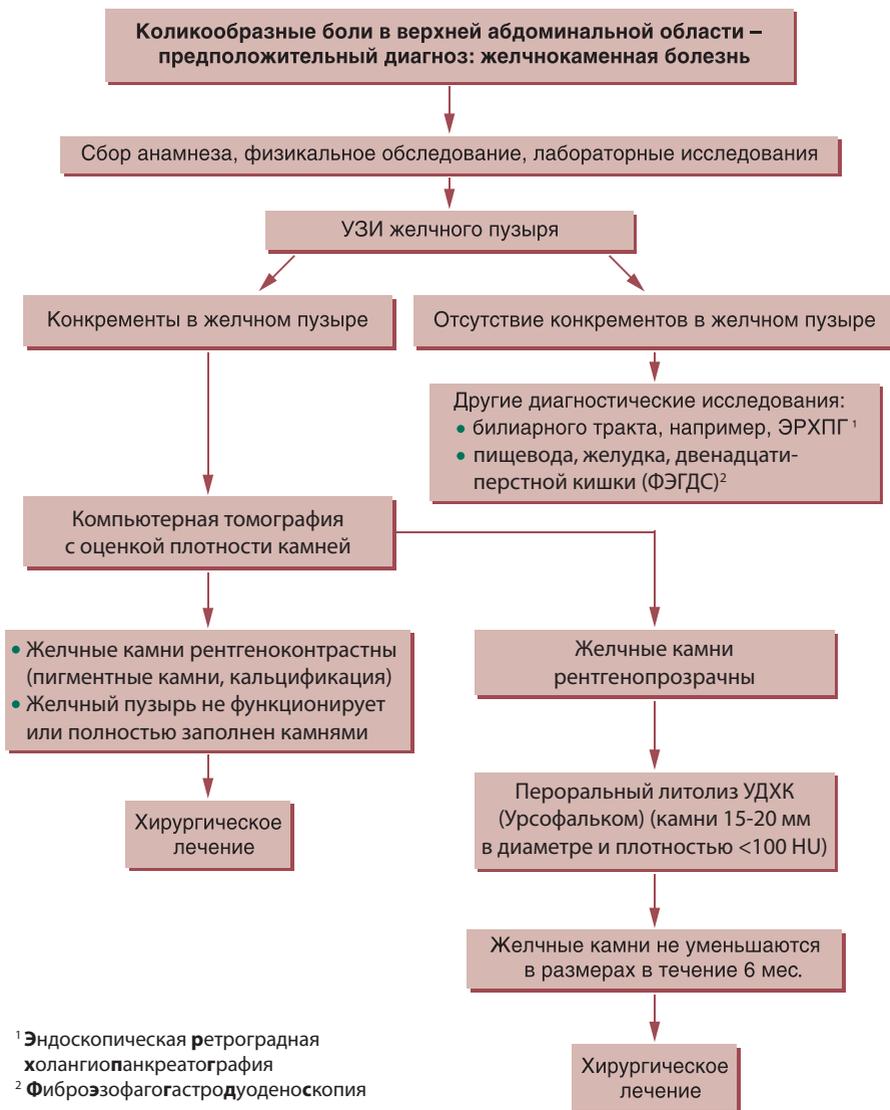


Рисунок 32. Алгоритм диагностики и лечения желчнокаменной болезни

На рис. 33 представлены примеры выбора наиболее оптимального метода лечения ЖКБ (пероральный литолиз или хирургическое вмешательство) на основании анализа результатов компьютерной томографии с оценкой плотности камней.

- Холестериновые камни
- Диаметр не более 20 мм
- Нормальная сократительная функция ЖП
- Просвет не должен быть заполнен камнями более чем наполовину
- Прходимость пузырного протока
- Камни плотностью <100 HU по данным КТ

КОНКРЕМЕНТ + 56 HU



- Камни рентгеноконтрастные (кальцификация)
- Признаки пигментных камней
- Желчный пузырь не функционирует
- Пузырь полностью заполнен камнями
- Камни >20 мм
- Камни плотностью >100 HU по данным КТ

КОНКРЕМЕНТ + 404 HU

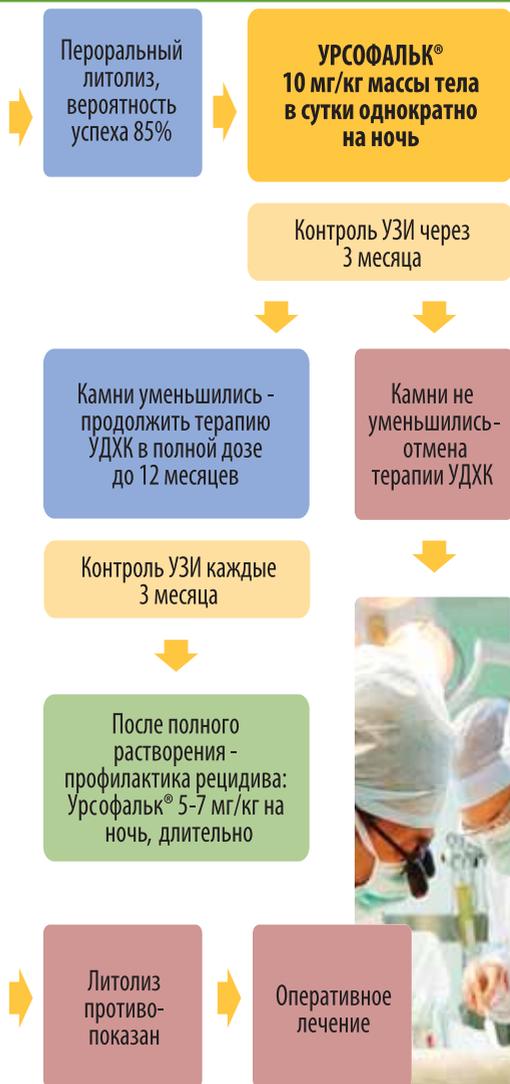


Рисунок 33. Выбор метода лечения ЖКБ на основании данных компьютерной томографии

Профилактика рецидивов желчнокаменной болезни

После растворения желчных камней основное внимание должно уделяться профилактике рецидивов ЖКБ (Лейшнер У., 2001).

Основные меры профилактики рецидивов ЖКБ

- Нормализация массы тела
- Занятия физкультурой и спортом
- Ограничение употребления животных жиров и углеводов
- Регулярный прием пищи каждые 3-4 часа
- Исключение длительных периодов голодания
- Прием достаточного количества жидкости (не менее 1,5 л в сутки)
- Устранение запоров
- УЗИ желчного пузыря каждые 6-12 месяцев у больных сахарным диабетом, болезнью Крона, а также у пациентов, длительно принимающих эстрогены, клофибрат, цефтриаксон, октреотид
- Продолжение терапии УДХК (Урсофальком) еще в течение 3 месяцев по 1 капсуле (или в дозе 5-7 мг/кг массы тела) на ночь
- Контроль уровня холестерина в крови

Эффективность литолической терапии урсодезоксихолевой кислотой

Собственные многолетние наблюдения показывают, что при правильном отборе пациентов для консервативной терапии литолитический эффект наблюдается в среднем в 85% случаев при продолжительности терапии не менее 3 месяцев. Скорость уменьшения размеров камней составляет при этом до 1 мм в месяц (в среднем 2,86 мм за 3 месяца). Эффективность растворения камней в большей степени зависит от их плотности, чем от размеров. Литолитический эффект отмечается у пациентов с желчными камнями плотностью менее 100 НУ, при этом крупные камни (20-30 мм в диаметре) с низкой плотностью (менее 70-75 НУ) также могут поддаваться растворению.

На рис. 34 (А-В) представлены варианты строения камней по данным компьютерной томографии (Авалуева Е.Б. и соавт., 2021).

Литолитическая терапия требует, как правило, длительного применения – от нескольких месяцев до 1,5-2 лет и более. На рис. 35 представлен случай эффективного литолиза 26 желчных камней, продолжавшегося 16 месяцев (Wolpers С., 1982), на рис. 36 – случай эффективной монотерапии УДХК продолжительностью 2 года (Tazuma S., Takikawa H., 2017).

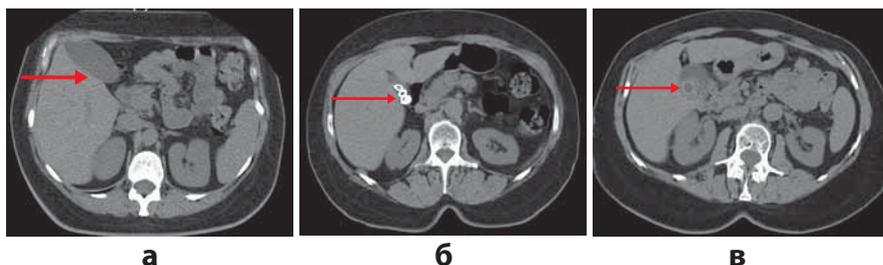


Рисунок 34. *а – рентгенопрозрачный конкремент желчного пузыря (плотность желчи: +12 HU, плотность камня: +57 HU); б – рентгеноконтрастные камни желчного пузыря (плотность желчи: +12 HU, плотность камней: до +404 HU); в – слабоконтрастные камни желчного пузыря (плотность желчи: +2 HU, плотность камней: до +90 HU по периферии)*

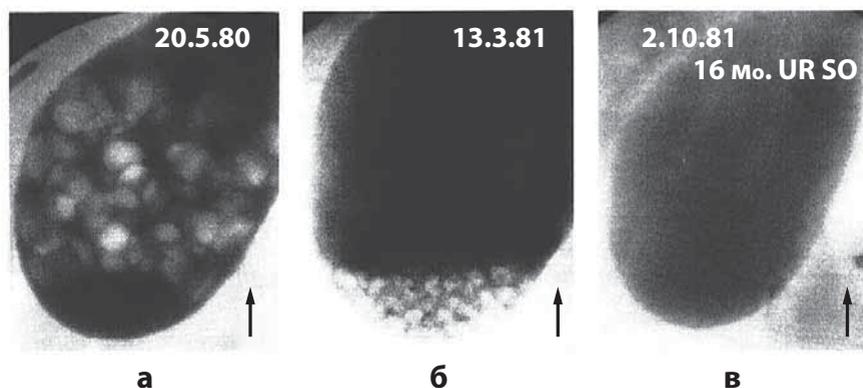


Рисунок 35. *Эффективный литолиз Урсофальком: а – 26 «плавающих» холестериновых камней сферической и фасеточной формы; б – потеря «левитации» через 10 месяцев литической терапии УДХК; в – полное растворение желчных камней через 16 месяцев терапии УДХК (адаптировано из Wolpers С., 1982)*

На рис. 37-38 представлен собственный клинический случай пациентки с ЖКБ (1-я стадия, билиарный сладж – микролиты) и дисфункцией желчного пузыря (гипомоторно-гипокинетический вариант) (Авалуева Е.Б. и соавт., 2021). Назначен Урсофальк (Dr. Falk Pharma GmbH, Германия) 250 мг/сут с последующим увеличением дозы до 750 мг/сут с целью проведения литолиза в связи с низкой рентгеноплотностью конкрементов. Спустя 11 месяцев терапии УДХК при контрольном УЗИ желчного пузыря отмечались 2 мелких микролита 2,5 мм (рис. 38). Спустя еще 3 месяца был достигнут полный литолиз, густая желчь не визуализировалась. Принято решение о постепенном снижении дозы УДХК.

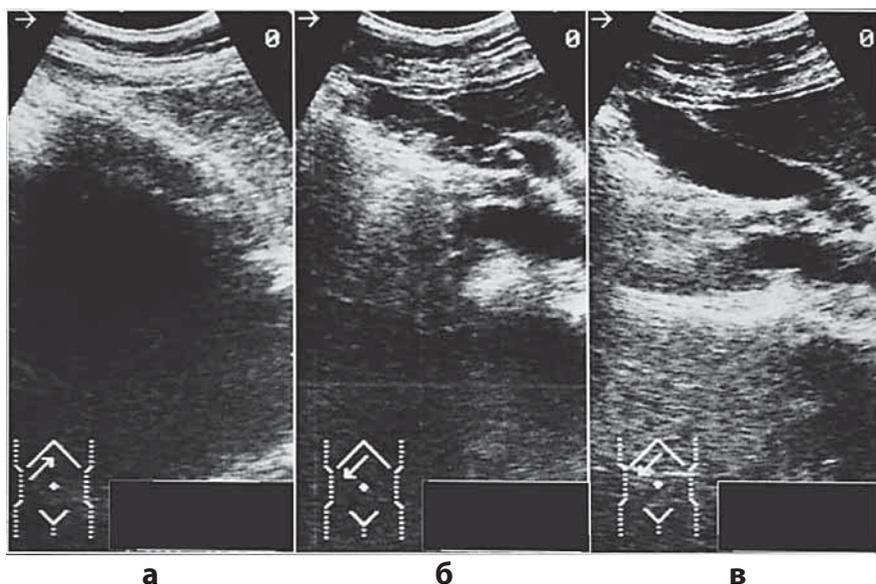


Рисунок 36. Полное растворение холестериновых желчных камней (смешанного типа) через 2 года монотерапии УДХК: а – до лечения (множественные камни в желчном пузыре); б – через 1 год лечения (видимая фрагментация); в – через 2 года лечения (полное растворение) (адаптировано из Tazuma S., Takikawa H., 2017)

Данный клинический случай иллюстрирует положительный опыт проведения литолитической терапии при низкой плотности конкрементов, что является прямым показанием к терапевтическому лечению согласно европейским рекомендациям EASL, рекомендациям Американской ассоциации гастроэнтерологов и РГА с использованием адекватной дозы УДХК (Селиверстов П.В. и соавт., 2019).

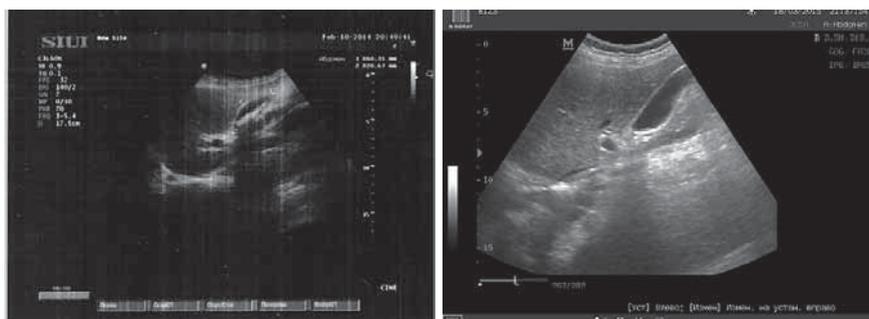


Рисунок 37. УЗИ до лечения

38. УЗИ через 11 месяцев терапии Урсофальком

70 Урсофальк в терапии желчнокаменной болезни и билиарного сладжа: выбор препарата урсодезоксихолевой кислоты с учетом его фармакокинетики

Урсофальк, являющийся европейским стандартом УДХК, занимает особое место среди препаратов урсодезоксихолевой кислоты. Другие лекарственные средства, содержащие урсодезоксихолевую кислоту, могут существенно отличаться как по эффективности действия, так и по побочным эффектам.

Урсофальк производится в Германии с 1979 года на собственном фармацевтическом предприятии компании «Доктор Фальк Фарма ГмБХ» – Losan Pharma GmbH из высококачественной субстанции с применением наиболее современных технологий. Это позволяет обеспечить более высокую стабильность действующего вещества по сравнению с другими препаратами УДХК, что наглядно и подтверждается сроком годности пероральных форм урсофалька – **5 лет**, в отличие от аналогов, срок годности которых составляет 4 года.

Кроме того, Урсофальк является **референтным препаратом** урсодезоксихолевой кислоты Российской Федерации (и входит в список ЖНВЛП) и в Европейском союзе. Это означает, что все остальные препараты УДХК для регистрации в Российской Федерации и Евросоюзе обязаны предоставить данные исследований, подтверждающие полную фармакологическую и клиническую эквивалентность препарату Урсофальк (табл. 14). Практически все исследования по клинической эффективности и безопасности УДХК в Европе, начиная с 1979 года, проводились с применением Урсофалька (на сегодняшний день опубликовано уже более 4 тысяч научных работ).

Важно отметить, что референтность и качественная эталонность Урсофалька находят отражение и в лучшем фармакокинетическом профиле препарата. Очевидно, что эффективность литолитической терапии определяется в том числе и тем, насколько удается достичь эффективной терапевтической концентрации

в месте действия препарата, в данном случае в желчном пузыре и желчных протоках. Чем выше концентрация урсодезоксихолевой кислоты в желчном пузыре, тем выше эффективность растворения билиарного сладжа и желчных камней. При приеме Урсофалька увеличивается содержание УДХК в пуле желчных кислот до максимально физиологически возможной – 65% (рис. 39).

Таблица 14. Урсофальк – референтный препарат УДХК

| Параметр | УРСОФАЛЬК (Германия) | Другие препараты УДХК | Практическое значение |
|--|--|------------------------------------|---|
| Срок годности / стабильность субстанции (по данным инструкции) | 5 лет | 4 года | ⇒ УДХК в Урсофальке более стабильна, что свидетельствует о более совершенной технологии производства |
| Форма выпуска | – капсулы 250 мг – суспензия 250 мг/5 мл – таблетки 500 мг | Только капсулы или только таблетки | ⇒ Постоянное совершенствование технологии изготовления препаратов и разработка новых лекарственных форм ⇒ Наличие разных форм позволяет более индивидуализированно подбирать лечение |
| Число научных исследований* (по данным Medline)* | 3994 | Единичные | ⇒ Большинство клинических эффектов УДХК было доказано именно для Урсофалька |
| Референтный препарат УДХК в Евросоюзе** и США*** | Да | Нет | ⇒ Именно Урсофальк был первым препаратом УДХК в Европе ⇒ Регистрация других препаратов требует доказательств биоэквивалентности Урсофальку |

* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

** EU Harmonised Birth Dates, related Data Lock Points, allocated P-RMSs, June 2009

*** По данным FDA www.fda.gov

По данным различных исследований, с использованием одинаковых доз урсодезоксихолевой кислоты концентрация УДХК в желчи у препаратов разных производителей существенно отличалась (рис. 40). Самая высокая концентрация (и физиологически максимально возможная) УДХК в желчи достигается при лечении именно Урсофальком.

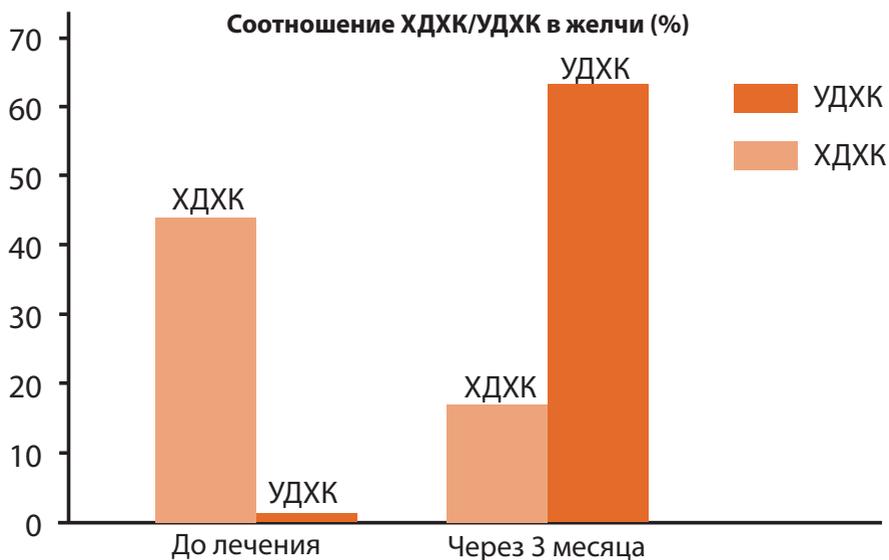


Рисунок 39. При приеме Урсофалька через 3 месяца достигается физиологически максимально возможная концентрация урсодезоксихолевой кислоты в желчном пузыре (Stiehl A. et al., 1980)

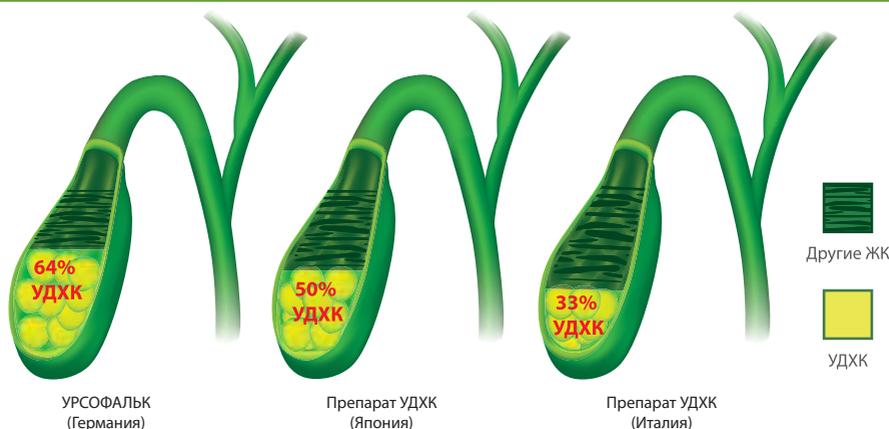


Рисунок 40. Применение препарата Урсофальк может ускорить достижение перорального литолиза за счет более высокого содержания УДХК в ЖП по сравнению с другими препаратами УДХК (по Angelin B. et al., 1986 [28]; Nakagawa M. et al., 1990 [73]; Stiehl et al., 1980 [90])

На сегодняшний день проведен ряд клинических исследований, в которых продемонстрирована более высокая и статистически достоверная эффективность Урсофалька в растворении билиарного сладжа.

Высокая эффективность Урсофалька в растворении билиарного сладжа подтверждена в исследовании И.Б. Хлынова с соавт. (Хлынов И.Б. и соавт., 2019). Авторы сравнили эффективность Урсофалька и других препаратов УДХК и получили достоверные преимущества Урсофалька (рис. 41).

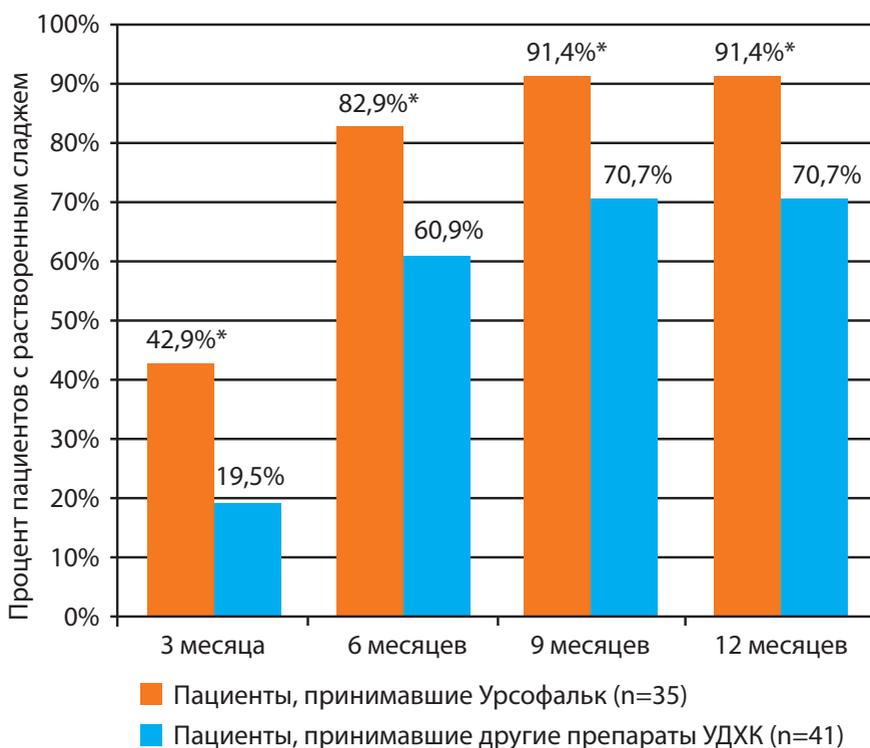


Рисунок 34. Эффективность референтного препарата Урсофальк в растворении билиарного сладжа (Хлынов И.Б. и соавт., 2019)

В исследовании Л.И. Буторовой (Буторова Л.И. и соавт., 2020) также сравнивалось влияние референтного препарата Урсофалька и других УДХК на эффективность растворения билиарного сладжа. Урсофальк продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с другими препаратами УДХК (рис. 42) и, что важно отметить, был более эффективен по сравнению с другими УДХК в отношении наиболее выраженной стадии сладжа – замазкообразной желчи в виде подвижных или фиксированных сгустков.

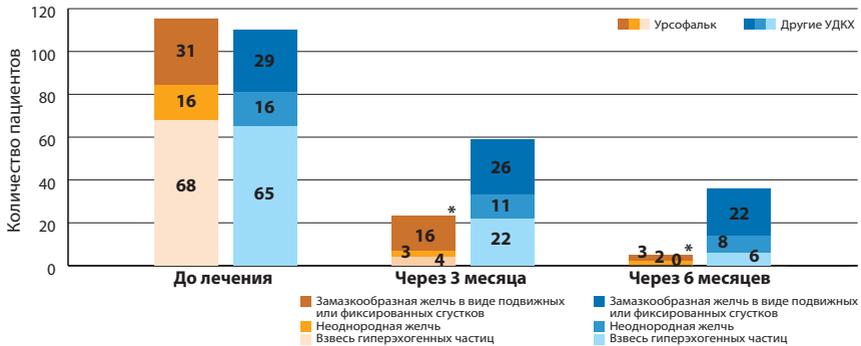
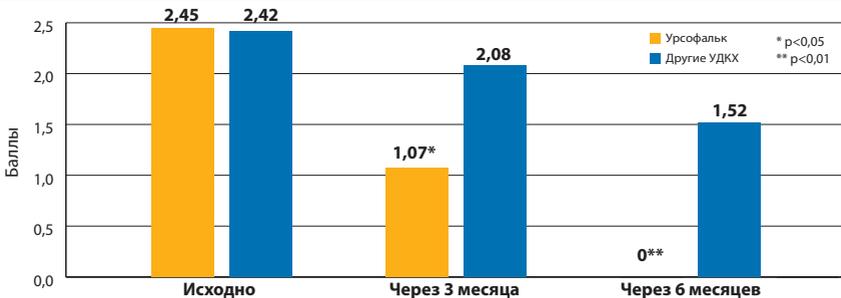


Рисунок 42. Количество пациентов с сохраненным билиарным сладжем в группе Урсофальк через 3 и 6 месяцев терапии было 20% и 4% соответственно, тогда как в группе других УДХК – 54% и 33% (Буторова Л.И. и соавт., 2020)

Кроме того, авторы данного исследования отметили, что в группе Урсофальк через 3 месяца терапии выраженность билиарной боли уменьшалась в 2 раза, и боль прекращалась к 6-му месяцу терапии (рис. 43).



Степень выраженности билиарной боли:

0 баллов – симптомов нет;

1 балл – симптом слабо выраженный, не требующий приема лекарственных средств;

2 балла – симптом умеренно выраженный, существенно не нарушающий дневную активность больного, но заставляющий принимать ЛС;

3 балла – симптом выраженный, делающий невозможным выполнение обычной деятельности и требующий обращения к врачу.

Рисунок 43. Выраженность билиарной боли в группе Урсофальк и группе других УДХК (Буторова Л.И. и соавт., 2020)

Скорее всего эффективность Урсофалька в купировании билиарной боли связана не только с растворением билиарного сладжа, но и с восстановлением моторной функции желчного пузыря. Так по данным УЗИ в группе Урсофальк через 6 месяцев терапии достоверно увеличивался коэффициент опорожнения (КО) и фракция выброса (ФВ) желчного пузыря (табл. 15). В группе других УДХК статистически достоверной разницы не наблюдалось.

Таблица 15. Коэффициент опорожнения (КО) и фракция выброса (ФВ) желчного пузыря в двух группах (Буторова Л.И. и соавт., 2020)

| Исследуемый параметр | Группа 1 (Урсофальк) | | Группа 2 (другие УДХК) | |
|----------------------|----------------------|---------------|------------------------|---------------|
| | Исходно | После лечения | Исходно | После лечения |
| КО (%) | 43±6,5 | 60±6,5* | 43±6,9 | 48±2,6 |
| ФВ (мл) | 16±5,7 | 29±7,1* | 17±3,2 | 20±1,5 |
| * p<0,05 | | | | |

Мы провели собственное сравнительное исследование препарата Урсофальк с другими препаратами УДХК (Бакулин И.Г. и соавт., 2021). Наши данные подтвердили различия в эффективности между референтным препаратом Урсофальк и другими препаратами УДХК (рис. 44). Кроме того, контроль после одного месяца литолитической терапии подтвердил стандартную рекомендацию – проводить первичную оценку терапии следует не ранее чем через 3 месяца после начала медикаментозного литолиза, а выход на максимальную эффективность лечения, что особенно важно при растворении желчных камней, достигается через 6-9 месяцев.

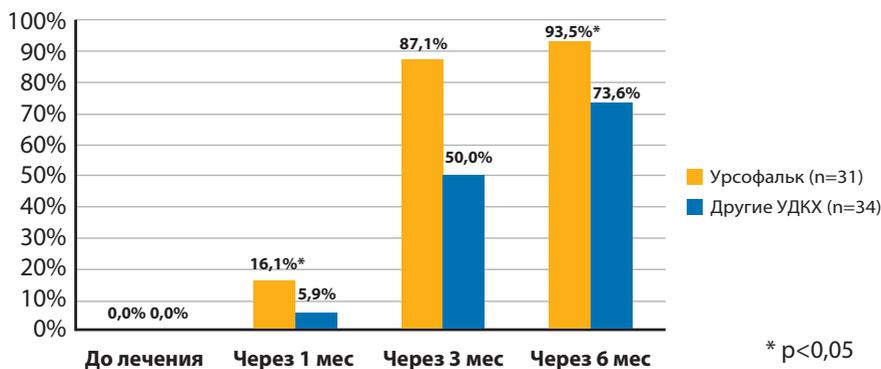


Рисунок 44. Эффективность референтного препарата Урсофальк в растворении билиарного сладжа по сравнению с другими препаратами УДХК (Бакулин И.Г. и соавт., 2021)

Мы также оценивали влияние литолитической терапии на выраженность сладжа согласно стадиям, представленным в таблице 16. Через 6 месяцев терапии по нашим данным Урсофальк тоже был более эффективен по сравнению с другими УДХК в отношении наиболее выраженной стадии сладжа – замазкообразной желчи с микролитами (рис. 45).

| Варианты классификации билиарного сладжа | |
|--|---|
| <i>Классификация с учетом генеза билиарного сладжа</i> | |
| • первичный билиарный сладж | отсутствие каких-либо перечисленных ниже факторов |
| • вторичный билиарный сладж | при ЖКБ, после ударно-волновой литотрипсии по поводу желчных конкрементов, при беременности, при циррозе печени, при механической желтухе, при водянке желчного пузыря, при длительном парентеральном питании, при сахарном диабете, неалкогольной жировой болезни печени, при серповидно-клеточной анемии, после приема цефтриаксона |
| <i>Классификация с учетом сонографической картины билиарного сладжа</i> | |
| • вариант I, микролитиаз | взвесь гиперэхогенных частиц в виде точечных единичных или множественных смещаемых гиперэхогенных образований, не дающих акустической тени, выявляемых после изменения положения тела пациента |
| • вариант II, сгустки замазкообразной желчи | эхонеоднородная желчь с наличием различной плотности сгустков желчи, смещаемых и не дающих акустической тени или в редких случаях с эффектом ослабления за сгустком |
| • вариант III, сочетание замазкообразной желчи с микролитами | микролиты могут быть одновременно как в составе сгустка замазкообразной желчи, так и в полости желчного пузыря |
| <i>По состоянию сократительной функции желчного пузыря (оцененной при динамической сцинтиграфии)</i> | |
| • с сохраненной сократительной функцией | |
| • со сниженной сократительной функцией | |
| • отключенный желчный пузырь | |
| <i>Классификация с учетом химического состава билиарного сладжа</i> | |
| • кристаллы холестерина в композиции с муцином | |
| • преобладание в составе солей кальция | |
| • преобладание билирубинсодержащих пигментов | |
| Вариант I | Микролитиаз: взвесь гиперэхогенных частиц в виде точечных единичных или множественных смещаемых гиперэхогенных образований, не дающих акустической тени, выявляемых после изменения положения тела пациента |
| Вариант II | Сгустки замазкообразной желчи: эхонеоднородная желчь с наличием различной плотности сгустков желчи, смещаемых и не дающих акустической тени или в редких случаях с эффектом ослабления за сгустком |
| Вариант III | Сочетание замазкообразной желчи с микролитами, при этом последние могут быть одновременно как в составе сгустка замазкообразной желчи, так и в полости желчного пузыря |

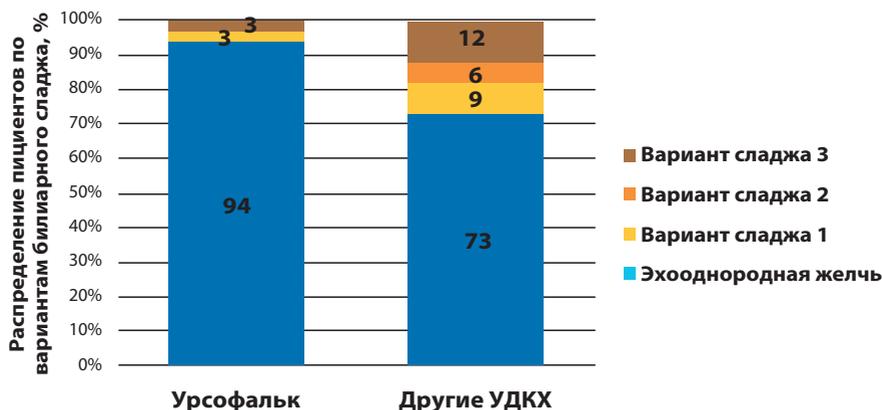


Рисунок 45. Ультразвуковая картина желчного пузыря у пациентов основной группы и группы сравнения через 6 месяцев терапии

Также мы увидели, что терапия Урсофальком положительно влияет на восстановление моторной функции желчного пузыря, выраженность гипотонии ЖП в группе Урсофальк достоверно уменьшалась (табл. 17).

Таблица 17. Частота выявления увеличенного объема желчного пузыря (нарушение сократительной функции) в исследуемых группах до лечения и на фоне терапии

| До лечения, n (%) | Через 1 месяц лечения УДХК, n (%) | Через 3 месяца лечения УДХК, n (%) | Через 6 месяцев лечения УДХК, n (%) |
|--------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Основная группа (Урсофальк), n=23 | 17 (74%) | 9 (39%)* | 6 (26%)* |
| Группа сравнения (другие УДХК), n=25 | 23 (92%) | 18 (72%)** | 10 (40%)** |

* $p < 0,001$ при сравнении результатов в группе до и на фоне лечения УДХК
 ** $p < 0,05$ при сравнении результатов основной группы и группы сравнения до и через 3 и 6 месяцев терапии УДХК

Подтверждением более высокой терапевтической эффективности референтного препарата Урсофальк в сравнении с дженериками УДХК других производителей являются данные недавнего метаанализа (Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., 2022), показавшего что Урсофальк оказался значимо эффективнее других препаратов УДХК в растворении билиарного сладжа как при

оценке через 3 месяца терапии (ОШ=3,183; 95% ДИ: 1,495-6,777), так и при 6-месячном курсе (ОШ=4,614; 95% ДИ: 2,881-7,388) (рис. 46).

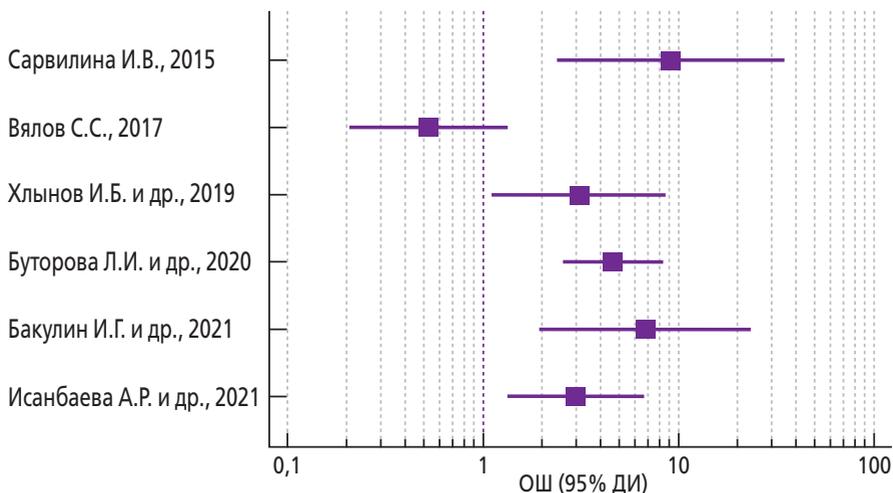


Рисунок 46. Эффективность Урсофалька в сравнении с другими препаратами УДХК в растворении билиарного сладжа (3 мес. терапии) по данным метаанализа (Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., 2022)

Стоит подчеркнуть, что в ряде исследований (Буторова Л.И. и соавт., 2020; Исанбаева А.Р. и соавт., 2021) отмечены преимущества Урсофалька перед другими препаратами УДХК не только в скорости растворения билиарного сладжа, но и в купировании клинических симптомов заболеваний билиарной системы (боль билиарного типа, билиарная диспепсия и др.) (Маев И.В. и соавт., 2022).

Сравнительная оценка препарата Урсофальк относительно других препаратов УДХК с помощью теста Манна-Уитни показала, что препарат статистически значимо лучше купирует билиарную боль ($p=0,025$) и билиарную диспепсию ($p=0,039$), регресс боли происходит значительно быстрее ($p=0,01$) – за 21 день. Урсофальк имеет лучшую переносимость по сравнению с другими препаратами (94,34% vs. 67,31%; $p=0,017$). Кроме того, Урсофальк оказывает большее влияние на регресс билиарного сладжа по результатам УЗИ через 3 месяца ($p=0,022$) и 6 месяцев ($p=0,016$) (Исанбаева А.Р., Сахаутдинова Г.М., 2021).

Таким образом, результаты проведенных исследований и собственный многолетний опыт растворения желчных камней и лечения билиарного сладжа позволяют рекомендовать Урсофальк в качестве **препарата выбора** для консервативного лечения пациентов с желчнокаменной болезнью и билиарным сладжем.

Практические рекомендации по терапии

В приведенной ниже таблице 18 даны рекомендуемые суточные дозировки Урсофалька в капсулах и Урсофалька в форме суспензии (в зависимости от массы тела пациента) при пероральном растворении холестериновых желчных камней. Расчет дозы Урсофалька проводится исходя из массы тела пациента: 1 капсула 250 мг на 25 кг массы тела. При большой массе тела прием Урсофалька рекомендуется постепенно увеличивать до необходимой суточной дозировки по 1 капсуле каждые 3-5 дней, начиная с 2 капсул.

Таблица 18. Рекомендуемые суточные дозировки Урсофалька

| Практические рекомендации по растворению желчных камней Урсофальком (Ursofalk) | | | |
|--|------------------------|----------|------------------------------|
| масса тела (кг) | суточная доза | мг/сутки | диапазон доз (мг/кг в сутки) |
| Урсофальк в капсулах по 250 мг | | | |
| ≤60 | 2 капсулы | 500 | -8,3 |
| ≤80 | 3 капсулы | 750 | 12,3-9,4 |
| ≤100 | 4 капсулы | 1000 | 12,3-10,0 |
| >100 | 5 капсул | 1250 | 12,4- |
| Урсофальк в форме суспензии (5 мл = 250 мг урсодезоксихолевой кислоты) | | | |
| 5-7 | ¼ мерной ложки | 62,5 | 15,6-8,9 |
| 8-12 | ½ мерной ложки | 125 | 15,6-10,4 |
| 13-18 | ¾ мерной ложки (¼ + ½) | 187,5 | 14,4-10,4 |
| 19-25 | 1 мерная ложка | 250 | 13,2-10,0 |
| 26-35 | 1,5 мерной ложки | 375 | 14,4-10,7 |
| 36-50 | 2 мерных ложки | 500 | 13,9-10,0 |
| 51-65 | 2,5 мерных ложки | 625 | 12,5-9,6 |
| 66-80 | 3 мерных ложки | 750 | 11,3-9,4 |
| 81-100 | 4 мерных ложки | 1000 | 12,3-10,0 |
| >100 | 5 мерных ложек | 1250 | 12,4- |

Для перорального растворения камней Урсофальк может назначаться один раз в день (предпочтительно на ночь). Максимальная однократная доза составляет 750 мг, поскольку всасывание препарата в кишечнике при повышении дозы снижается в связи с аутоингибированием (Walker S. et al., 1992). Стоит подчеркнуть, что прием препарата один раз в день имеет определенные преимущества при длительной терапии, повышая **комплаенс** пациентов, от которого в немалой степени зависит и эффективность терапии. Прием Урсофалька на ночь также обоснован, поскольку физиологический пик насыщения желчи холестерином соответствует ночному времени, и действие УДХК может быть более эффективным.

После успешного растворения камней необходимо рекомендовать пациенту в течение 1 месяца продолжать прием терапевтической дозы Урсофалька с последующим снижением дозы (на 250 мг каждый месяц). После полной отмены препарата для исключения рецидива желчнокаменной болезни через 1, 3 и 6 месяцев проводятся контрольные УЗИ желчного пузыря. При отсутствии признаков билиарного сладжа каждые 6 месяцев рекомендуется проведение профилактического курса (Урсофальк в дозе 250-500 мг в течение 1 месяца). При высоком риске рецидива ЖКБ (в связи с индивидуальными особенностями и высокими литогенными свойствами желчи) некоторым пациентам рекомендуется длительный прием поддерживающей дозы Урсофалька (по 250-500 мг на ночь).

Урсофальк при заболеваниях билиарного тракта. Дозы и сроки лечения



Дискинезия желчного пузыря

- 10 мг/кг массы тела в сутки
- курсами по 1-3 месяца



Холестероз желчного пузыря

- 10-15 мг/кг массы тела в сутки
- 6-12 месяцев и более



Хронический бескаменный холецистит

- 10 мг/кг массы тела в сутки
- курсами по 1-3 месяца



ЖКБ

- 10 мг/кг массы тела в сутки
- 6-18 месяцев
- после литолиза – поддерживающая терапия 5-7 мг/кг – 12 месяцев



Билиарный сладж

- 10 мг/кг массы тела в сутки
- курсами по 3-6 месяцам



Постхолецистэктомический синдром

- 5-7 мг/кг массы тела в сутки
- курсами по 1-3 месяца

Дополнительные пути повышения эффективности литолитической терапии

Учитывая особенности патогенеза желчнокаменной болезни и сопутствующие изменения функций органов пищеварения, рекомендуется комплексный подход к ведению таких пациентов, включающий, помимо литолитической терапии урсодезоксихолевой кислотой, соблюдение диеты, восполнение дефицита пищевых волокон и коррекцию микробиоценоза кишечника, регуляцию нарушений моторики желудочно-кишечного тракта, коррекцию билиарной дисфункции и нарушений пищеварения.

Диетические рекомендации

Диетические рекомендации при ЖКБ включают ограничение приема продуктов, содержащих холестерин и насыщенные жирные кислоты (жиры, прошедшие термическую обработку при температуре выше 100 °С), регулярный 4-6-кратный прием пищи, добавление в пищевой рацион пищевых волокон в виде продуктов растительного происхождения (овощи, фрукты, травы) и пищевых добавок (пребиотики, отруби, балластные вещества). Некоторые авторы также включают в число диетических факторов, препятствующих развитию желчных камней, кофеин, витамин С, соевый лецитин и продукты с высоким содержанием железа (Gaby A.R., 2009).

Пребиотическая терапия и регуляция нарушений стула

Пищевые волокна являются самыми древними в истории человечества пребиотиками, к которым микрофлора кишечника эволюционно адаптирована. Патогенетически оправданным у пациентов с ЖКБ является применение натурального лекарственного препарата Мукофальк, содержащего псиллиум – оболочку (шелуху) семян индийского подорожника. Во-первых, рацион современного человека недополучает около 50% пищевых волокон ежедневно (прием 2 пакетиков Мукофалька в день восполняет этот дефицит); во-вторых, у пациентов с ЖКБ распространены различные нарушения моторики кишечника (Мукофальк как регулятор консистенции стула помогает решить проблему как у пациентов с послаблением стула, так и с запорами);

в-третьих, Мукофальк обладает высокими абсорбционными свойствами в отношении токсических желчных кислот, экзогенного холестерина (гиполипидемическое действие) и условно-патогенных микроорганизмов; в-четвертых, псиллиум оказывает пребиотическое действие, улучшая состояние микробиоценоза и нормализуя энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот. Кроме того, по нашим данным, Мукофальк способствует плавному снижению избыточной массы тела (до 5-7 кг в месяц) при приеме по 1 пакетик 3 раза в день за 5-10 минут перед завтраком, обедом и ужином (Скворцова Т.Э., 2007; Радченко В.Г. и соавт., 2010; Полевая Е.В. и соавт., 2012; Самсонова Н.Г. и соавт., 2010). Рекомендации по выбору режима терапии Мукофальком приведены на рис. 47.

Имеются также данные об эффективности комбинированного препарата масляной кислоты и инулина – Закофалька в коррекции нарушений микробиоценоза у пациентов с гепатобилиарной патологией, в том числе у пациентов после холецистэктомии (Чихачева Е.А. и соавт., 2012; Копылова Д.В. и Кошелев П.И., 2013).

| Показание | Доза, длительность курса | Состав: 1 пакетик содержит 5 г гранул. Из них 3,25 г – оболочки семян <i>Plantago Ovata</i> |
|---|---|---|
| Слабительное действие | 3-6 пакетиков ежедневно, один месяц и более (для лечения хронического запора) | |
| Дивертикулярная болезнь | 2-4 пакетика ежедневно, постоянно | |
| Антидиарейное действие (антитоксическое) | 1-3 пакетика до нормализации стула, далее в пребиотической дозе | |
| Антигиперлипидемическое действие | 3 пакетика ежедневно, одновременно с пищей, постоянно | |
| Пребиотическое действие | 1 пакетик ежедневно, один месяц и более | |
| В качестве элемента сбалансированной диеты (гарантированной дозы пищевых волокон) | 2-3 пакетика ежедневно, постоянно | |



Современные рекомендации: максимальная суточная доза – 30-40 г псиллиума!

Рисунок 47. Режимы терапии Мукофальком при различных показаниях

Коррекция билиарной дисфункции, нарушений моторики и болевого синдрома

Миотропные спазмолитики снижают тонус и двигательную активность гладкой мускулатуры. Одним из наиболее эффективных спазмолитиков является мебеверин, обладающий прямым действием на гладкую мускулатуру и избирательным действием на сфинктер Одди. Мебеверин также нормализует функции кишечника: устраняет гиперперистальтику и спазм двенадцатиперстной кишки, не вызывая гипотонии. Мебеверин назначается по 135 мг 3 раза в день за 20 мин. до еды в течение от 2 до 8 недель. Возможно использование селективного (в отношении билиарной системы) спазмолитика гимекромона по 1-2 таблетки (1 таблетка содержит 200 мг гимекромона) 3 раза в день за 20-30 минут до еды в течение 2-4 недель.

С учетом доказанного влияния на моторику желчного пузыря и желчных путей УДХК в настоящее время включена в ряд рекомендаций по лечению билиарных дискинезий, в том числе в рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации (Ивашкин В.Т. и соавт., 2018). Согласно алгоритму ведения пациентов с дискинезией желчного пузыря и желчных путей при билиарной боли комбинация спазмолитика и УДХК рекомендована при неэффективности монотерапии спазмолитиком (рис. 48). По нашему мнению, данная комбинация обязательна к назначению при сочетании билиарной боли с билиарным сладжем всем пациентам данной группы.

Эффективность УДХК при билиарных дискинезиях обусловлена рядом механизмов: снижением литогенности желчи – восстановление сократимости миоцитов и их чувствительности к нервным и гуморальным сигналам, противовоспалительным действием на слизистую и мышечный слой желчных путей и также восстановлением их сократимости и чувствительности к нервным и гуморальным сигналам и восстановлением чувствительности желчного пузыря к холецистокинину.

При дискинезиях желчного пузыря и желчевыводящих путей без сладжа Урсофальк назначают в виде курсового лечения в дозе 10 мг на 1 кг массы тела в 2 приема после еды в течение от 2 недель до 2 месяцев (2 капсулы после обеда и 1-2 капсулы



Рисунок 48. Алгоритм ведения пациентов с дисфункциональным расстройством – дискинезией желчного пузыря и желчных путей

При необходимости в целях коррекции нарушений моторики желудочно-кишечного тракта используют прокинетики, например домперидон (по 10 мг 3-4 раза в день) или метоклопрамид (внутримышечно или перорально по 10 мг [2 мл или 1 табл.] 3-4 раза в день).

Для купирования желчной колики можно использовать диклофенак (75 мг в/м) или кеторолак (30 мг в/м) в комбинации со спазмолитиками, например, дротаверином (40-80 мг), вводимыми парентерально.

Коррекция нарушений переваривания пищи

При наличии у пациентов с ЖКБ признаков малдигестии и малабсорбции целесообразно назначение полиферментных препаратов с высвобождением в просвете двенадцатиперстной кишки и максимальным эффектом перемешивания с пищей за счет множества минимикросфер или микротаблеток, содержащихся в капсуле (креон 10 000 или эрмиталь 10 000 ЕД – по 1-2 капс. 3 раза в день вместе с едой в течение 2-4 недель).

Терапевтическая эффективность препаратов, воздействующих на гомеостаз холестерина

В последнее время достаточно широко обсуждаются возможности использования при холестериновых желчных камнях препаратов, ингибирующих биосинтез холестерина в печени (статины) или же уменьшающих его всасывание в тонкой кишке (эзетимиб). Однако, несмотря на хорошее теоретическое обоснование применения этих препаратов при ЖКБ и обнадеживающие результаты отдельных исследований, клиническое подтверждение эффективности подобной терапии, в том числе в комбинации с УДХК, отсутствует. Так, например, комбинированная терапия правастатином и УДХК не выявила преимуществ перед монотерапией УДХК в снижении концентрации билиарного холестерина и индекса насыщения желчи холестерином у пациентов с желчнокаменной болезнью, а прием эзетимиба никак не влиял на частоту развития ЖКБ (Stein A. et al., 2012; Wang H.H. et al., 2013). Кроме того, в инструкции по применению эзетимиба в числе нежелательных явлений, наблюдавшихся при его клиническом применении, указаны желчнокаменная болезнь и холецистит.

ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Основные состояния, при которых требуется проводить профилактику камнеобразования урсодезоксихолевой кислотой представлены на рис. 49. Некоторые состояния (ожирение, быстрое похудание, билиарный сладж, идиопатический панкреатит) рассмотрены ниже более подробно.

■ Особенности лекарственной формы
 Таблетка 500 мг по размеру такая же, как капсула 250 мг



Повышается приверженность пациента к лечению:
 вместо 2 капсул 250 мг нужна 1 таблетка 500 мг

При каких состояниях обязательно проводить профилактику камнеобразования?

- Хронический бескаменный холецистит
- Билиарный сладж
- После резекции желудка
- Цирроз печени
- Ожирение
- Сахарный диабет
- Быстрое похудание
- Полностью парентеральное питание
- Беременность



Примерный расчет дозы УРСОФАЛКА для профилактики образования камней

Суточная доза – 8–10 мг/кг

| Взрослый, масса тела >10 кг | Ребенок, масса тела <15 кг |
|---|---|
|  |  |
| Доза УРСОФАЛКА 560-700 мг | Доза УРСОФАЛКА 120-150 мг |
| 2-3 капсулы в сутки | $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$ мерной ложки (2-3 мл) |
|  |  |
| Однократно на ночь! | |

Рисунок 49. Основные состояния, требующие профилактики камнеобразования

Профилактика желчнокаменной болезни, связанной с метаболическим синдромом, ожирением и потерей веса

Так, например, высокий риск образования желчных камней отмечается у больных, страдающих метаболическим синдромом и/или

ожирением. С ростом индекса массы тела наблюдается рост билиарной патологии, особенно ЖКБ (Torgerson A K. et al., 2003.) (рис. 50).

С ростом ИМТ растет частота заболеваний билиарного тракта*



*Torgerson J, Lindroos A K, Peltonen M. Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: Cross-Sectional and 2-year data from the Swedish obese subjects (SOS) and SOS reference studies. Published in American Journal of Gastroenterology 2003 DOI:10.1111/j.1572.0241.2003.07429.

Рисунок 50. Увеличение частоты билиарной патологии с ростом индекса массы тела

Необходимо также отметить, что сахарный диабет увеличивает риск ЖКБ. Так, по данным метаанализа (Aune D. et al., 2016), в который были включены данные 10 проспективных исследований с включением 223 651 случаев ЖКБ среди 7 365 198 участников, у пациентов с сахарным диабетом желчнокаменная болезнь встречается **в 1,56 раза чаще** (RR=1,56; 95% CI: 1,26-1,93, I(2)=99,4%, p<0,000).

Согласно рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни (Ивашкин В.Т. и соавт., 2018) менопаузальная гормональная терапия в период постменопаузы увеличивает риск ЖКБ в 3,7 раза, что, безусловно, требует профилактики камнеобразования.

Важна роль УДХК при операциях с целью быстрого снижения веса (с наложением желудочного обходного анастомоза). В исследовании, включавшем 233 больных, подвергнутых такой опера-

ции, у 32% пациентов в группе плацебо образовались желчные камни. Напротив, у больных, получавших УДХК, камни формировались значительно реже – у 13%, 2% и 6% пациентов в группах, получавших 300 мг, 600 мг и 1200 мг УДХК в день соответственно (Sugerman H.J. et al., 1995). Аналогичным образом профилактическое назначение УДХК (600 мг в сутки) достоверно предотвращает образование желчных камней у пациентов, находящихся на многонедельных разгрузочных диетах в связи с патологическим ожирением (Shiffman M.L. et al., 1995).

В 2007 году Немецким обществом по изучению расстройств пищеварения и нарушений метаболизма и Немецким обществом хирургии ЖКТ были приняты Рекомендации S-3 по диагностике и лечению желчнокаменной болезни, в которых было зафиксировано, что УДХК (≥ 500 мг в день в течение 3-6 месяцев) достоверно снижает риск развития ЖКБ, связанной со значительной потерей массы тела ($>1,5$ кг в неделю), и должна назначаться до тех пор, пока вес пациента полностью не стабилизируется (Lammert F. et al., 2007). Но даже при целевом снижении веса в 1,0-1,5 кг в неделю риск образования камней увеличен (рис. 51).

На этапе снижения массы тела существенно возрастает риск поражения печени и желчных путей



Дозы УДХК и сроки лечения при профилактике существенно ниже лечебных при возникновении конкрементов/сладжа в желчных путях или активации НАСГ

Рисунок 51. Увеличение риска образования камней при целевом снижении веса

Рекомендации были составлены на основании положительных результатов метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, показавшего высокую эффективность урсодезоксихолевой кислоты (табл. 19). Особое внимание было обращено на то, что профилактика с помощью УДХК является экономически эффективным решением, существенно снижающим затраты на лечение.

Таблица 19. Рандомизированные контролируемые исследования по предотвращению развития желчнокаменной болезни, связанной с потерей веса, с помощью урсодезоксихолевой кислоты (Lammert F. et al., 2007)

| Исследование | Вмешательство | Средняя масса тела | УДХК | Продолжительность (мес.) | УДХК | | Плацебо | |
|-------------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|---------|--------|
| | | (кг) | (мг в сут) | | ЖК | ЖК (%) | ЖК | ЖК (%) |
| Broomfield et al., 1988 | 520 ккал в день | 106 | 1200 | 4 | 0/18 | 0 | 5/19 | 26 |
| Williams et al., 1993 | бандажирование желудка | | 10 (мг/кг) | | 0/27 | 0 | 8/34 | 24 |
| Worobetz et al., 1993 | бандажирование желудка | 143 | 1000 | 3 | 0/10 | 0 | 6/14 | 43 |
| Sugerman et al., 1995 | обходной желудочный анастомоз | 140 | 300 600 1200 | 6 | 7/53 1/61 4/63 | 13 2 6 | 18/56 | 32 |
| Shiffman et al., 1995 | 520 ккал в день | 128 | 300 600 1200 | 3 | 15/185 7/201 4/200 | 8 3 2 | 57/202 | 28 |
| Wudel et al., 2002 | обходной желудочный анастомоз | 159 | 600 | 6 | 7/15 | 47 | 7/11 | 64 |
| Miller et al., 2003 | бандажирование желудка | 136 | 500 | 6 | 5/64 | 8 | 18/60 | 30 |

ЖК – желчные камни

Эффективность профилактики формирования конкрементов в ЖП с помощью назначения УДХК у этой категории больных проанализирована в метаанализе C.S. Stokes et al. (2014). В метаанализ были включены 13 рандомизированных исследований, в которых участвовали 1836 пациентов. В 8 исследованиях сни-

жение массы тела больных достигалось путем соблюдения низкокалорийной диеты, в 5 исследованиях пациентам выполняли бариатрические оперативные вмешательства. Снижение веса было более выраженным у пациентов после бариатрической хирургии (медиана – 41 кг; диапазон 25-51 кг) по сравнению с пациентами на низкокалорийной диете (медиана – 10 кг; диапазон 6-25 кг). Однако профилактическое действие УДХК было более выраженным у пациентов на низкокалорийной диете. Так, назначение УДХК способствовало снижению частоты формирования конкрементов в ЖП в группе диетических рекомендаций с 19% до 3%, а в группе бариатрической хирургии – с 28% до 9% (рис. 52-53).

Важно, что УДХК после бариатрической хирургии не только предотвращает образование камней в ЖП, но и снижает частоту манифестации имеющейся ЖКБ, ставя под сомнение концепцию профилактической ХЭ у пациентов с бессимптомными камнями. 97% пациентов с желчными конкрементами, получавших терапию УДХК в течение 6 месяцев после бариатрической хирургии, оставались бессимптомными. Обычно у 20% пациентов с ЖКБ заболевание манифестирует сразу же после бариатрической хирургии, требуя лечения, в том числе хирургического (Magouliotis D.E. et al., 2017; Della Penna A. et al., 2019).

Для профилактики образования желчных конкрементов Урсофальк назначают в дозе 8-10 мг/кг массы тела в сутки (вся доза однократно на ночь) в течение 1-3 месяцев.

Профилактика идиопатического панкреатита

Острый панкреатит в 50% случаев обусловлен патологией билиарной системы. Вполне вероятно, что пассаж желчных камней или даже микрокристаллов холестерина может послужить причиной развития приступа заболевания. В последнем случае диагноз «идиопатический панкреатит» отражает отсутствие выявляемых камней. Долгосрочная терапия УДХК предотвращает развитие новых приступов рецидивирующего идиопатического панкреатита примерно в 75% случаев (Testoni P.A. et al., 2000).

| Trial | Country | Patients (n) | Intervention (dose/day) | Intervention duration (wk) | Follow-up (wk) | Baseline weight (kg) | Mean weight lost (kg) | Percentage weight lost | Dropouts (excluding withdrawals) | Main inclusion criteria |
|------------------------------|---------|--------------|-----------------------------------|----------------------------|-----------------|----------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| Broomfield ²³ | USA | 23 | VLCD + 1200 mg UDCA, | 16 | 19 | 106 | 21 | 20 | 5 | Obese |
| | | 22 | VLCD + 1300 mg aspirin, | | | 98 | 25 | 26 | 8 | |
| | | 23 | VLCD + placebo | | | 106 | 21 | 20 | 4 | |
| De Filippo ⁴³ | Italy | 20 | VLCD + 600 mg UDCA, | 16 | 16 | 105 | 10 | 10 | 0 | Obese |
| | | 20 | LCD + placebo | | | 101 | 8 | 8 | 0 | |
| Festi ⁴⁸ | Italy | 16 | VLCD + high-fat, | 12 | 12 ^a | 115 | 20 | 17 | 5 | Obese |
| | | 16 | VLCD + low-fat, | | | 110 | 19 | 17 | 5 | |
| Gebhard ³⁵ | USA | 7 | LCD + high-fat, | 12 | 12 ^a | 114 | 25 | 22 | 0 | Obese |
| | | 6 | VLCD + low-fat, | | | 105 | 23 | 22 | 0 | |
| Marks ²⁶ | USA | 16 | VLCD + 1200 mg UDCA, | 12 | 12 | 100 | 10 ^b | 10 | 20 ^c | Obese |
| | | 15 | VLCD + 1600 mg ibuprofen, | | | 110 | 11 ^b | 10 | | |
| | | 16 | VLCD + placebo | | | 114 | 11 ^b | 10 | | |
| Mendez Sanchez ³⁶ | Mexico | 14 | LCD + 1200 mg UDCA, | 6 | 6 | 80 | 6 | 8 | 4 ^c | Obese |
| | | 14 | LCD + 11.3 g omega-3 fatty acids, | | | 84 | 7 | 8 | | |
| | | 14 | LCD + placebo | | | 82 | 6 | 7 | | |
| Miller ⁴⁷ | Austria | 76 | 500 mg UDCA, | 24 | 96 | 136 | 50 | 37 | 12 | Obese |
| | | 76 | Placebo | | | 136 | 51 | 38 | 16 | (after bariatric surgery) |
| Moran ^{44,45} | Mexico | 18 | LCD + 750 mg UDCA, | 8 | 8 | 90 | 6 | 7 | 0 | Obese |
| | | 18 | LCD + 15 g fiber | | | 86 | 6 | 7 | 0 | |
| Shiffman ²⁵ | USA | 742 | VLCD + 300/600/1200 mg UDCA, | 16 | 16 | 128 | 25 | 20 | 255 ^c | Obese |
| | | 255 | VLCD + placebo | | | 129 | 24 | 19 | | |
| Sugerman ²⁴ | USA | 231 | 300/600/1200 mg UDCA, | 24 | 24 ^d | 137 | 40 | 29 | 72 ^c | Obese |
| | | 74 | Placebo | | | 144 | 38 | 26 | | (after bariatric surgery) |
| Williams ⁴⁶ | Canada | 44 | 10 mg/kg UDCA, | Up to 72 | Up to 72 | — | 40 | — | 6 | Obese |
| | | 42 | Placebo | | | | 43 | — | 0 | (after bariatric surgery) |
| Worobetz ⁴⁹ | Canada | 13 | 1000 mg UDCA, | 12 | 12 | 147 | 25 | 17 | 3 | Obese |
| | | 16 | Placebo | | | 143 | 29 | 20 | 2 | (after bariatric surgery) |
| Wudel ²⁷ | USA | 20 | 600 mg UDCA, | 24 | 48 | 159 | 48 | 28 | 5 | Obese |
| | | 20 | 600 mg ibuprofen, | | | | | | 5 | (after bariatric surgery) |
| | | 20 | Placebo | | | | | | 9 | |

^a The entire study duration was 24 weeks; however, only the first 12 weeks were included in this systematic review because this was the weight loss phase.

^b Weight loss reported only for the 6-week time point.

^c Reported no significant difference between groups.

^d 54 patients were followed up for 48 weeks, but only data from the 24-week time point are included.

Рисунок 52. Включенные в метаанализ клинические исследования по применению УДХК для профилактики камнеобразования. Длительность диеты – от 3 до 6 мес., LCD – низкокалорийная диета (900-1679 ккал/день), VLCD – очень низкокалорийная диета (<800 ккал/день) (Stokes C.S. et al., 2014)

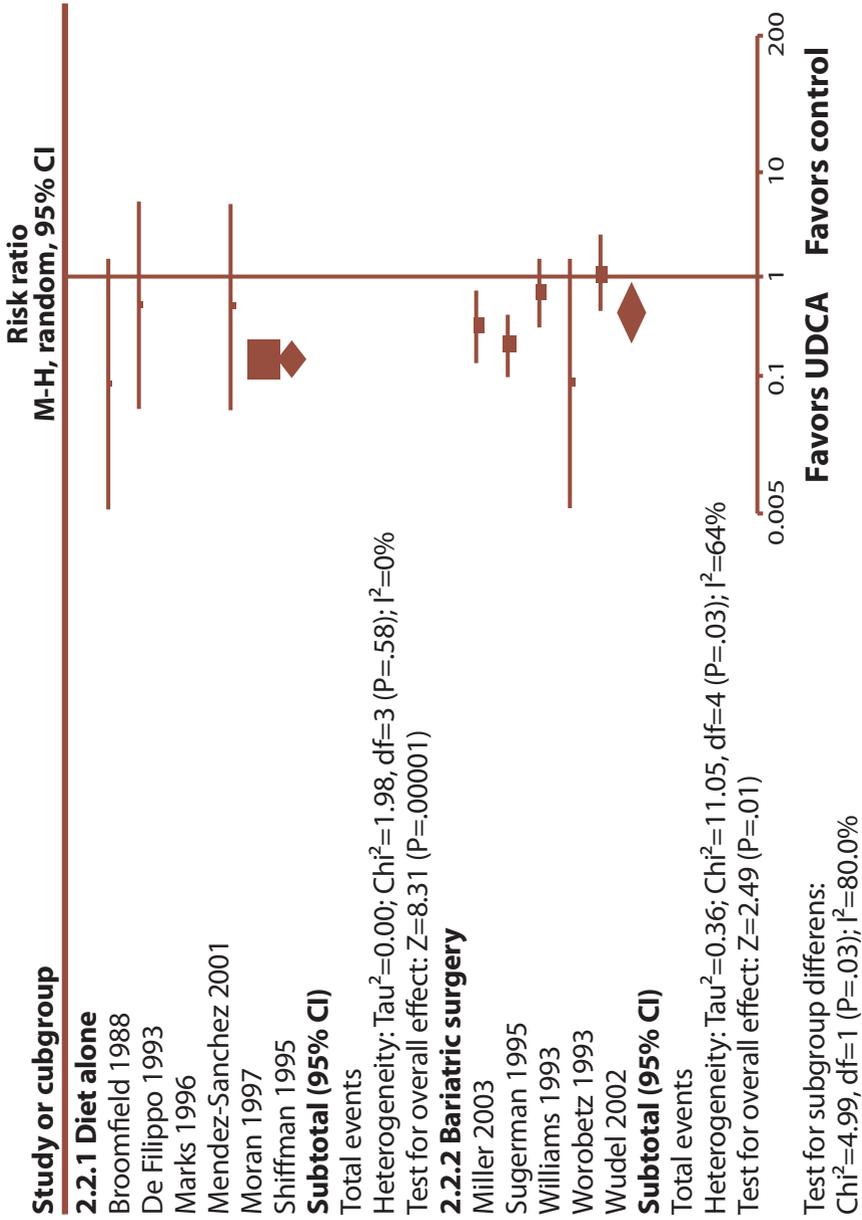


Рисунок 53. Применение УДЖК оказывает профилактический эффект на образование камней у пациентов на низкокалорийной диете и после бариатрической хирургии (Stokes C.S. et al., 2014)

ЛИТЕРАТУРА

1. Авалуева Е.Б., Ситкин С.И., Бакулин И.Г., Карпенко А.К., Серкова М.Ю., Скворцова Т.Э., Селивёрстов П.В. Желчнокаменная болезнь и билиарный сладж. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике. – М.: Прима Принт, 2021. – 100 с. – ISBN 978-5-6046640-2-5.
2. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Серкова М.Ю., Скворцова Т.Э., Селивёрстов П.В., Шевяков М.А., Ситкин С.И. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия. *Терапевтический архив*. 2021; 93(2): 179-186.
3. Березкин П.К. Этиология и патогенез желчных камней (современное положение вопроса). – М., Ленинград: Государственное мед. изд., 1931. – 88 с.
4. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А. с соавт. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2020; (8): 60-65.
5. Ветшев П.С., Шулутко А.М., Прудков М.И. Хирургическое лечение холелитиаза: незыблемые принципы, щадящие технологии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2005; 8: 91-93.
6. Гаврилова Н.П., Селивёрстов П.В., Айрапетян М.С., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Урсодезоксихолевая кислота в комбинации с менопаузальной гормональной терапией корректирует метаболические нарушения у женщин в менопаузе с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; (8): 77-81. doi: 10.31146/1682-8658-esg-168-8-77-81.
7. Губергриц Н.Б. Желчнокаменная болезнь: от классики к современности. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2010; 1: 83-95.
8. Губергриц Н.Б., Юрьева А.В., Фоменко П.Г. Постхолецистэктомический синдром. Часть I. Определение, классификация, патогенез, варианты болевого синдрома. *Сучасна гастроентерологія*. 2006; 2(28): 70-80.
9. Губергриц Н.Б., Юрьева А.В., Фоменко П.Г. Постхолецистэктомический синдром. Часть II. Лечение. *Сучасна гастроентерологія*. 2006; 3(29): 76-80.
10. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулутко А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 176 с.
11. Дедерер Ю.М., Крылова Н.П., Устинов Г.Г. Желчнокаменная болезнь. – М.: Медицина, 1983. – 176 с.
12. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(3): 63-80. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.
13. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004. 200 с.
14. Ильченко А.А. К вопросу классификации желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2004; 1: 8-12.
15. Ильченко А.А. Классификация желчнокаменной болезни. *Тер. архив*. 2004; 2: 75-79.

16. Ильченко А.А. Клиническое значение билиарного сладжа. Терапевтический архив. 2009; 81(1): 41-42.
17. Исанбаева А.Р., Сахаутдинова Г.М. Оценка терапевтической эффективности различных препаратов урсодезоксихолиевой кислоты в лечении билиарного сладжа. Терапевтический архив. 2021; 93(12): 1477-1481. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201250 / Isanbaeva A.R., Sakhautdinova G.M. Evaluation of therapeutic efficiency of various drugs of ursodeoxycholic acid in the treatment of biliary sludge. Ter Arkh. 2021; 93(12): 1477-1481 (In Russian).
18. Козлова Е.В., Волков С.В. Микробиоценоз кишечника при билиарной патологии. Материалы VI съезда Научного общества гастроэнтерологов России (1-3 февраля 2006 года). – М.: Анахарсис. 2006; 126-127.
19. Копылова Д.В., Кошелев П.И. Возможности применения масляной кислоты и инулина в раннем восстановительном периоде после холецистэктомии. Лечащий врач. 2013; (2): 121-125.
20. Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ. Consilium Medicum. 2022; 24(12): 9-13. doi: 10.26442/20751753.2022.12.201429 / Kucheryavyy Y.A., Cheremushkin S.V. Therapeutic efficacy evaluation of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogues in the biliary sludge dissolution: a meta-analysis. Consilium Medicum. 2022; 24(12): 9-13 (In Russian).
21. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001; 264 с.
22. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т. Гепатоцеллюлярная карцинома с позиций современной медицины: пособие для врачей. – М.: Прима Принт, 2022. – 40 с.: ил. – ISBN 978-5-6046641-4-8.
23. Петухов В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. М.: ВЕДИ. 2003; 128 с.
24. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012; (2): 35-39.
25. Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Тетерина Л.А. Пищевые волокна (Мукофальк) в клинической практике. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2010; (1): 7-13.
26. Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Ситкин С.И., Скворцова Т.Э., Ткаченко Е.И. Медикаментозный литолиз препаратом «Урсофальк». Усовершенствованная медицинская технология. СПб.: Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2010.
27. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И. Новые аспекты фармакологического действия урсодезоксихолевой кислоты. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; (8): 4-10.
28. Радченко В.Г., Суворов А.Н., Ситкин С.И., Селиверстов П.В., Тетерина Л.А. Эффективность применения пребиотика Мукофальк у пациентов с хроническими заболеваниями печени и печеночной энцефалопатией на фоне

- дисбиоза толстой кишки. Усовершенствованная медицинская технология. – СПб.: Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2010: 40 с.
29. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н., Ситкин С.И. Заболевания печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2011: 526 с.
 30. Самсонова Н.Г., Звенигородская Л.А., Черкашова Е.А., Лазебник Л.Б. Дисбиоз кишечника и атерогенная дислипидемия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; (3): 88-94.
 31. Селивёрстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Возможности терапевтического лечения больных желчнокаменной болезнью. Медицинский совет. 2019; (14): 44-51. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-44-51.
 32. Селивёрстов П., Цурцумия Д., Ситкин С., Скворцова Т.Э. Оптимальный подход к оценке функций желчного пузыря и сфинктера Одди в клинической практике. Врач. 2020; 31(2): 65-71. doi: 10.29296/25877305-2020-02-14.
 33. Скворцова Т.Э. Влияние препаратов желчных кислот на состояние гепатобилиарной системы у больных с желчнокаменной болезнью при проведении медикаментозного литолиза. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2006; (4): 12-15.
 34. Скворцова Т.Э. Клинико-патогенетические особенности диагностики и лечения желчнокаменной болезни у больных с нарушениями двигательной функции и микробиоценоза кишечника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2007: 24 с.
 35. Скворцова Т.Э., Шемеровский К.А. Кишечная брадиаритмия как фактор риска желчнокаменной болезни. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2006; (3): 18-19.
 36. Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э. Патогенез и лечение холестеринового холецистолитиаза (обзор). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 2(84), часть 2: 174-179.
 37. Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э. Физиология обмена холестерина (обзор). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 2(84), часть 1: 153-158.
 38. Флёркемайер В., Ситкин С.И. Холестатические заболевания печени: практическое руководство. – 5-е издание, переработанное и дополненное. – М.: Прима Принт, 2016. – 144 с. ISBN 978-5-990-7558-5-7.
 39. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., Лосева М.Э., Марченко О.Г. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. Леч. Врач. 2019; 4: 2-5.
 40. Циммерман Я.С. Хронический холецистит и его клинические маски: диагностика и дифференциальная диагностика. Клиническая медицина. 2006; (84)5: 4-12.
 41. Чихачева Е.А., Тетерина Л.А., Селивёрстов П.В., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Коррекция кишечного микробиоценоза закофальком у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2012; 4: М43.
 42. Ahmed I., Innes K., Brazzelli M., Gillies K., Newlands R., Avenell A., Hernández R., Blazeby J., Croal B., Hudson J., MacLennan G., McCormack K., McDonald A., Mur-

- chie P, Ramsay C. Protocol for a randomised controlled trial comparing laparoscopic cholecystectomy with observation/conservative management for preventing recurrent symptoms and complications in adults with uncomplicated symptomatic gallstones (C-Gall trial). *BMJ Open*. 2021 Mar 25; 11(3): e039781. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039781.
43. Angelin B, Carlson L.A. Bile acids and plasma high density lipoproteins: biliary lipid metabolism in fish eye disease. *Eur J Clin Invest*. 1986 Apr; 16(2): 157-162. doi: 10.1111/j.1365-2362.1986.tb01323.x.
 44. Attili A.F., Carulli N., Roda E. et al. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (MICOL). *Am J Epidemiol*. 1995; 141: 158-165. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117403.
 45. Aune D., Vatten L.J. Diabetes mellitus and the risk of gallbladder disease: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Diabetes Complications*. 2016 Mar; 30(2): 368-373. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.11.012.
 46. Bajwa N., Bajwa R., Ghumman A., Agrawal R.M. The gallstone story: pathogenesis and epidemiology. *Practical Gastroenterology*. 2010; 34(9): 11-23.
 47. Beenen E. Gallstone Disease. In: Piscioneri F., Kluger Y., Ansaloni L. (eds) *Emergency Surgery for Low Resource Regions. Hot Topics in Acute Care Surgery and Trauma*. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-030-68099-2_10.
 48. Bustos B.I., Pérez-Palma E., Buch S., Azócar L., Riveras E., Ugarte G.D., Toliat M., Nürnberg P., Lieb W., Franke A., Hinz S., Burmeister G., von Schönfels W., Schafmayer C., Völzke H., Völker U., Homuth G., Lerch M.M., Santos J.L., Puschel K., Bambs C., Roa J.C., Gutiérrez R.A., Hampe J., De Ferrari G.V., Miquel J.F. Variants in ABCG8 and TRAF3 genes confer risk for gallstone disease in admixed Latinos with Mapuche Native American ancestry. *Sci Rep*. 2019 Jan 28; 9(1): 772. doi: 10.1038/s41598-018-35852-z.
 49. Cahalane M.J., Neubrand M.W., Carey M.C. Physical-chemical pathogenesis of pigment gallstones. *Semin Liver Dis*. 1988 Nov; 8(4): 317-328. doi: 10.1055/s-2008-1040553.
 50. Carotti S., Guarino M.P., Cicala M., Perrone G., Alloni R., Segreto F., Rabitti C., Morini S. Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2010 Aug; 22(8): 866-873, e232. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01510.x.
 51. Chen A.L., Liu A.L., Wang S., Liu J.H., Ju Y., Sun M.Y., Liu Y.J. Detection of gallbladder stones by dual-energy spectral computed tomography imaging. *World J Gastroenterol*. 2015 Sep 14; 21(34): 9993-9998. doi: 10.3748/wjg.v21.i34.9993.
 52. Danse E., Jamali S., Hubert C. Spectral CT Detection of Entrapped Gallstone Based on Z-effective Map. *Journal of the Belgian Society of Radiology*. 2018; 102(1): 53,1-3. doi: 10.5334/jbsr.1515.
 53. de Aguiar Vallim T.Q., Tarling E.J., Edwards P.A. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab*. 2013 May 7; 17(5): 657-669. doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.013.
 54. Della Penna A. et al. Ursodeoxycholic Acid for 6 Months After Bariatric Surgery Is Impacting Gallstone Associated Morbidity in Patients with Preoperative Asymptomatic Gallstones. *Obes Surg*. 2019 Apr; 29(4): 1216-1221. doi: 10.1007/s11695-018-03651-0.

55. Devendran S., Shrestha R., Alves J.M.P. et al. Clostridium scindens ATCC 35704: Integration of Nutritional Requirements, the Complete Genome Sequence, and Global Transcriptional Responses to Bile Acids. *Appl Environ Microbiol.* 2019; 85(7): e00052-19. doi:10.1128/AEM.00052-19.
56. D'Hondt M., Sergeant G., Deylgat B., Devriendt D., Van Rooy F., Vansteenkiste F. Prophylactic cholecystectomy, a mandatory step in morbidly obese patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass? *J Gastrointest Surg.* 2011 Sep; 15(9): 1532-1536. doi: 10.1007/s11605-011-1617-4.
57. Di Ciaula A., Wang D.Q.H., Portincasa P. An update of the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018; 34: 71-80. doi: 10.1097/MOG.0000000000000423.
58. Donovan J.M. Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999 Mar; 28(1): 75-97. doi: 10.1016/s0889-8553(05)70044-3.
59. European Association for the Study of the Liver (EASL) EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016; 65: 146-181. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.0059.
60. Felicilda-Reynaldo R.F. Oral gallstone dissolution therapies. *Medsurg Nurs.* 2012 Jan-Feb; 21(1): 41-43, 48; quiz 44.
61. Ferreres A.R. et al. Technical aspects of cholecystectomy. *Surg Clin North Am.* 2014 Apr; 94(2): 427-454. doi: 10.1016/j.suc.2014.01.007.
62. Festi D., Reggiani M.L., Attili A.F., Loria P., Pazzi P., Scaioi E., Capodicasa S., Romano F., Roda E., Colecchia A. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Apr; 25(4): 719-724. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06146.x.
63. Fonseca C.M., Báez B.P., Csendes J.A., Calcagno Z.S., Marcelain C.K., Vargas M.P., García R.J., Barlaro F.T. Prevalencia de colecistolitis y cáncer de vesícula en una población rural aymara de Chile [Prevalence of cholelithiasis and gallbladder cancer among Aymara individuals]. *Rev Med Chil.* 2020 Oct; 148(10): 1398-1405. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872020001001398.
64. Gaby A.R. Nutritional approaches to prevention and treatment of gallstones. *Altern Med Rev.* 2009 Sep; 14(3): 258-267.
65. Glenn F. Biliary tract disease since antiquity. *Bull N Y Acad Med.* 1971; 47: 329-350.
66. Grigor'eva I.N., Romanova T.I. Gallstone Disease and Microbiome. *Microorganisms.* 2020; 8(6): 835. Published 2020 Jun 2. doi:10.3390/microorganisms8060835.
67. Hussaini S.H., Pereira S.P., Murphy G.M., Dowling R.H. Deoxycholic acid influences cholesterol solubilization and microcrystal nucleation time in gallbladder bile. *Hepatology.* 1995; 22(6): 1735-1744.
68. Huster D., Schubert C., Achenbach H., Caca K., Mössner J., Berr F. Successful clinical application of extracorporeal albumin dialysis in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC). *Z Gastroenterol.* 2001 Jun; 39 Suppl 2: 13-14. doi: 10.1055/s-2001-919024.

69. Iglézias Brandão de Oliveira C., Adami Chaim E., da Silva B.B. Impact of rapid weight reduction on risk of cholelithiasis after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2003 Aug;13(4):625-8. doi: 10.1381/096089203322190862.
70. Inagaki T., Choi M., Moschetta A., Peng L., Cummins C.L., McDonald J.G., Luo G., Jones S.A., Goodwin B., Richardson J.A., Gerard R.D., Repa J.J., Mangelsdorf D.J., Kliewer S.A. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab.* 2005 Oct; 2(4): 217-225. doi: 10.1016/j.cmet.2005.09.001.
71. Kasprzak A., Szmyt M., Malkowski W., Przybyszewska W., Helak-Lapaj C., Seraszek-Jaros A., Surdacka A., Małkowska-Lanzafame A., Kaczmarek E. Analysis of immunohistochemical expression of proinflammatory cytokines (IL-1alpha, IL-6, and TNF-alpha) in gallbladder mucosa: Comparative study in acute and chronic calculous cholecystitis. *Folia Morphol.* 2015; 74: 65-72. doi: 10.5603/FM.2015.0011.
72. Katsika D., Grijbovski A., Einarsson C., Lammert F., Lichtenstein P., Marschall H.U. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs // *Hepatology.* 2005; 41(5): pp. 1138-1143. doi: 10.1002/hep.20654.
73. Khan Z.A., Khan M.U., Brand M. Increases in cholecystectomy for gallstone related disease in South Africa. *Sci Rep.* 2020 Aug 11; 10(1): 13516. doi: 10.1038/s41598-020-69812-3.
74. Khodakivskyi P.V., Lauber C.L., Yevtodiyyenko A., Bazhin A.A., Bruce S., Ringel-Kulka T., Ringel Y., Bétrisey B., Torres J., Hu J., Chou C.J., Goun E.A. Noninvasive imaging and quantification of bile salt hydrolase activity: From bacteria to humans. *Sci Adv.* 2021 Feb 3; 7(6): eaaz9857. doi: 10.1126/sciadv.aaz9857.
75. Krawczyk M., Acalovschi M., Lammert F. Genetic study of FGF19 receptor variants in gallstone disease. *Hepatology.* 2012 Dec; 56(6): 2424. doi: 10.1002/hep.25863.
76. Lamberts M.P., Lugtenberg M., Rovers M.M., Roukema A.J., Drenth J.P., Westert G.P., van Laarhoven C.J. Persistent and de novo symptoms after cholecystectomy: a systematic review of cholecystectomy effectiveness. *Surg Endosc.* 2013 Mar; 27(3): 709-718. doi: 10.1007/s00464-012-2516-9.
77. Lammert F., Gurusamy K., Ko C.W., Miquel J.F., Méndez-Sánchez N., Portincasa P., van Erpecum K.J., van Laarhoven C.J., Wang D.Q. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Apr 28; 2: 16024. doi: 10.1038/nrdp.2016.24.
78. Lammert F., Gutt C. Prophylaxis, Diagnosis and Treatment of Gallstones – The Most Important Facts of the Updated S3-Guideline of the DGVS and DGAV. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019 Feb; 144(3): 194-200. doi: 10.1055/a-0649-5391.
79. Lammert F., Miquel J.F. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy. *J Hepatol.* 2008; 48 Suppl 1: S124-35. doi: 10.1016/j.jhep.2008.01.012.
80. Larsen T.K., Qvist N. The influence of gallbladder function on the symptomatology in gallstone patients, and the outcome after cholecystectomy or expectancy. *Dig Dis Sci.* 2007 Mar; 52(3): 760-763. doi: 10.1007/s10620-006-9498-1.
81. Lee D.K., Jang S.I. (2020) Pathogenesis and Treatment of Gallbladder Stone. In: Chung J., Okazaki K. (eds) *Diseases of the Gallbladder.* Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-6010-1_8 pp85-100.

82. Leuschner M., Güldütuna S., You T., Hübner K., Bhatti S., Leuschner U. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 1996 Jul; 25(1): 49-57. doi: 10.1016/s0168-8278(96)80327-8.
83. Li T., Apte U. Bile Acid Metabolism and Signaling in Cholestasis, Inflammation, and Cancer. *Adv Pharmacol.* 2015; 74: 263-302. doi: 10.1016/bs.apha.2015.04.003.
84. Li T., Chiang J.Y. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. *Pharmacol Rev.* 2014 Oct; 66(4): 948-983. doi: 10.1124/pr.113.008201.
85. Luman W., Adams W.H., Nixon S.N., McIntyre I.M., Hamer-Hodges D., Wilson G., Palmer K.R. Incidence of persistent symptoms after laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. *Gut.* 1996 Dec; 39(6): 863-866. doi: 10.1136/gut.39.6.863.
86. Magouliotis D.E., Tasiopoulou V.S., Svokos A.A., Svokos K.A., Chatedaki C., Sioka E., Zacharoulis D. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2017; 27(11): 3021-3030. doi: 10.1007/s11695-017-2924-y.
87. Matos C. Will Dual-Energy CT Become the Reference Standard to Evaluate Gallstone Disease? *Radiology.* 2019 Aug; 292(2): 407-408. doi: 10.1148/radiol.2019191172.
88. McKay A., Abulfaraj M., Lipschitz J. Short- and long-term outcomes following percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis in high-risk patients. *Surg. Endosc.* 2012 May; 26(5): 1343-1351. doi: 10.1007/s00464-011-2035-0.
89. Méndez-Sánchez N., King-Martínez A.C., Ramos M.H., Pichardo-Bahena R., Uribe M. The Amerindian's genes in the Mexican population are associated with development of gallstone disease // *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(11): pp. 2166-2170. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40159.x.
90. Monte M.J., Marin J.J., Antelo A., Vazquez-Tato J. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J Gastroenterol.* 2009 Feb 21; 15(7): 804-816. doi: 10.3748/wjg.15.804.
91. Murphy M.C., Gibney B., Gillespie C., Hynes J., Bolster F. Gallstones top to toe: what the radiologist needs to know. *Insights Imaging.* 2020 Feb 5; 11(1): 13. doi: 10.1186/s13244-019-0825-4.
92. Nakagawa M., Colombo C., Setchell K.D. Comprehensive study of the biliary bile acid composition of patients with cystic fibrosis and associated liver disease before and after UDCA administration. *Hepatology.* 1990 Aug; 12(2): 322-334. doi: 10.1002/hep.1840120221.
93. Nakeeb A., Comuzzie A.G., Martin L., Sonnenberg G.E., Swartz-Basile D., Kisebah A.H., Pitt H.A. Gallstones: genetics versus environment. *Ann Surg.* 2002 Jun; 235(6): 842-849. doi: 10.1097/00000658-200206000-00012.
94. Portincasa P., Wang D.Q. Intestinal absorption, hepatic synthesis, and biliary secretion of cholesterol: where are we for cholesterol gallstone formation? *Hepatology.* 2012 May; 55(5): 1313-1316. doi: 10.1002/hep.25604.
95. Radunovic M., Lazovic R., Popovic N., Magdelinic M., Bulajic M., Radunovic L., Vukovic M., Radunovic M. Complications of Laparoscopic Cholecystectomy: Our Experience from a Retrospective Analysis. *Open Access Maced J Med Sci.* 2016 Dec 15; 4(4): 641-646. doi: 10.3889/oamjms.2016.128.

96. Rafailidis V., Sidhu P.S. (2021) Ultrasound of the Liver. In: Quايا E. (eds) *Imaging of the Liver and Intra-hepatic Biliary Tract*. Medical Radiology. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-38983-3_pp_51-76.
97. Rao A., Kusters A., Mells J.E., Zhang W., Setchell K.D., Amanso A.M., Wynn G.M., Xu T., Keller B.T., Yin H., Banton S., Jones D.P., Wu H., Dawson P.A., Karpen S.J. Inhibition of ileal bile acid uptake protects against nonalcoholic fatty liver disease in high-fat diet-fed mice. *Sci Transl Med*. 2016 Sep 21; 8(357): 357ra122. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf4823.
98. Ratanaprasatporn L., Uyeda J.W., Wortman J.R., Richardson I., Sodickson A.D. Multimodality Imaging, including Dual-Energy CT, in the Evaluation of Gallbladder Disease. *Radiographics*. 2018 Jan-Feb; 38(1): 75-89. doi: 10.1148/rg.2018170076.
99. Rezasoltani S., Sadeghi A., Radinnia E., Naseh A., Gholamrezaei Z., Azizmohammad Looha M., Yadegar A. The association between gut microbiota, cholesterol gallstones, and colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2019; 12(Suppl1): S8-S13.
100. Ridlon J.M., Devendran S., Alves J.M. et al. The 'in vivo lifestyle' of bile acid 7 α -dehydroxylating bacteria: comparative genomics, metatranscriptomic, and bile acid metabolomics analysis of a defined microbial community in gnotobiotic mice. *Gut Microbes*. 2020; 11(3): 381-404. doi: 10.1080/19490976.2019.1618173.
101. Ridlon J.M., Kang D.J., Hylemon P.B. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res*. 2006; 47(2): 241-259. doi: 10.1194/jlr.R500013-JLR200.
102. Rojas B., Stiles A., Roy S., Udekwu P.O., Rutherford E.J. Does "Sludge" Require Cholecystectomy? *Am Surg*. 2022 May; 88(5): 1018-1021. doi: 10.1177/00031348211050287.
103. Russo M.W., Wei J.T., Thiny M.T., Gangarosa L.M., Brown A., Ringel Y., Shaheen N.J., Sandler R.S. Digestive and liver diseases statistics, 2004. *Gastroenterology*. 2004 May; 126(5): 1448-1453. doi: 10.1053/j.gastro.2004.01.025.
104. Sandstad O., Osnes T., Skar V., Urdal P., Osnes M. Common bile duct stones are mainly brown and associated with duodenal diverticula. *Gut*. 1994 Oct; 35(10): 1464-1467. doi: 10.1136/gut.35.10.1464.
105. Schaap F.G., Trauner M., Jansen P.L. Bile acid receptors as targets for drug development. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jan; 11(1): 55-67. doi: 10.1038/nrgastro.2013.151.
106. Schafmayer C., Hartleb J., Tepel J., Albers S., Freitag S., Völzke H., Buch S., Seeger M., Timm B., Kremer B., Fölsch U.R., Fändrich F., Krawczak M., Schreiber S., Hampe J. Predictors of gallstone composition in 1025 symptomatic gallstones from Northern Germany. *BMC Gastroenterol*. 2006 Nov 22; 6: 36. doi: 10.1186/1471-230X-6-36.
107. Shabanzadeh D.M., Sørensen L.T., Jørgensen T. A Prediction Rule for Risk Stratification of Incidentally Discovered Gallstones: Results From a Large Cohort Study. *Gastroenterology*. 2016 Jan; 150(1): 156-167.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.002.
108. Shaffer E.A. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep*. 2005 May; 7(2): 132-140. doi: 10.1007/s11894-005-0051-8.

109. Shehadi W.H. The biliary system through the ages. *Int Surg.* 1979; 64(6): 63-78.
110. Shiffman M.L., Kaplan G.D., Brinkman-Kaplan V., Vickers F.F. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Ann Intern Med.* 1995 Jun 15; 122(12): 899-905. doi: 10.7326/0003-4819-122-12-199506150-00002.
111. Sidhu P.S. Multiparametric ultrasound (MPUS) imaging: terminology describing the many aspects of ultrasonography. *Ultraschall Med* 36: 315-317. *Ultraschall Med.* 2015 Aug; 36(4): 315-317. doi: 10.1055/s-0035-1553381.
112. Singh T., Gupta P. Role of Dual-Energy Computed Tomography in Gallbladder Disease: A Review *Gastrointestinal Abdominal Radiol ISGAR.* 2022; 5: 107-113. doi: 10.1055/s-0042-1743173.
113. Sitkin S., Pokrotnieks J. Bad "Good" Bile Acids and Gut Microbiota Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Mice and Humans Are Not the Same. *Dig Dis Sci.* 2021; 66(3): 925-927. doi: 10.1007/s10620-020-06650-3.
114. Sitkin S., Vakhitov T., Kononova S., Skalinskaya M., Pokrotnieks J. Gut Microbiota-Mediated Pleiotropic Effects of Fucose Can Improve Inflammatory Bowel Disease by Modulating Bile Acid Metabolism and Enhancing Propionate Production. *Inflamm Bowel Dis.* 2021; 27(2): e10-e11. doi: 10.1093/ibd/izaa233.
115. Small D.M., Rapo S. Source of abnormal bile in patients with cholesterol gallstones. 1970 Jul 9; 283(2): 53-57. DOI: 10.1056/NEJM197007092830201.
116. Smith B.F. Human gallbladder mucin binds biliary lipids and promotes cholesterol crystal nucleation in model bile. *J Lipid Res.* 1987; 28: 1088-1097.
117. Soesbe T.C., Lewis M.A., Xi Y., Browning T., Ananthakrishnan L., Fielding J.R., Lenkinski R.E., Leyendecker J.R. A Technique to Identify Isoattenuating Gallstones with Dual-Layer Spectral CT: An ex Vivo Phantom Study. *Radiology.* 2019 Aug; 292(2): 400-406. doi: 10.1148/radiol.2019190083.
118. Søreide K. Gallstone Disease and Cancer Risk: Finding the Bug in the System. *Gastroenterology.* 2017 Jun; 152(8): 1825-1828. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.028.
119. Spirou Y., Petrou A., Christoforides C., Felekouras E. History of biliary surgery. *World J Surg.* 2013 May; 37(5): 1006-1012. doi: 10.1007/s00268-013-1960-6.
120. Stein A., Hermoni D., Elis A., Konikoff F.M. Effect of ezetimibe on the prevalence of cholelithiasis. *World J Gastroenterol.* 2012 Oct 28; 18(40): 5789-5792. doi: 10.3748/wjg.v18.i40.5789.
121. Stender S., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. Elevated body mass index as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease: a Mendelian randomization study. *Hepatology.* 2013; 58(6): 2133-2141. doi: 10.1002/hep.26563.
122. Stiehl A., Raedsch R., Czygan P., Götz R., Männer C., Walker S., Kommerell B. Effects of biliary bile acid composition on biliary cholesterol saturation in gallstone patients treated with chenodeoxycholic acid and/or ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 1980 Dec; 79(6): 1192-1198.
123. Stinton L.M., Shaffer E.A. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver.* 2012 Apr; 6(2): 172-187. doi: 10.5009/gnl.2012.6.2.172.
124. 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 Jul; 12(7): 1090-1100.e2; quiz e61. doi: 10.1016/j.cgh.2013.11.031.
125. Sugerman H.J., Brewer W.H., Shiffman M.L., Brolin R.E., Fobi M.A., Linner J.H., MacDonald K.G., MacGregor A.M., Martin L.F., Oram-Smith J.C. 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 Jan; 169(1): 91-96; discussion 96-7. doi: 10.1016/s0002-9610(99)80115-9.
 126. Surgical Workload Outcome Audit Database (SWORD). An Internet-based platform which collects up to date NHS Hospital episodes statistics data. <https://www.augis.org>.
 127. Swobodnik W., Janowitz P., Kratzer W., Wenk H., Neuhaus H., Malferteiner P., Hagert N., Fischer S., Ditschuneit H., Schusdziarra V. et al. Preventing the recurrence of common bile duct calculi following endoscopic papillotomy with ursodeoxycholic acid. *Z Gastroenterol*. 1990 Nov; 28(11): 621-625.
 128. Testoni P.A., Caporuscio S., Bagnolo F., Lella F. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol*. 2000 Jul; 95(7): 1702-1707. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02292.x.
 129. Thomas C., Pellicciari R., Pruzanski M., Auwerx J., Schoonjans K. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2008 Aug; 7(8): 678-693. doi: 10.1038/nrd2619.
 130. Tomida S., Abei M., Yamaguchi T., Matsuzaki Y., Shoda J., Tanaka N., Osuga T. 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 Jul; 30(1): 6-13. doi: 10.1002/hep.510300108.
 131. Torgerson J., Lindroos A.K., Peltonen M. Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: Cross-Sectional and 2-year data from the Swedish obese subjects (SOS) and SOS reference studies. Published in *American Journal of Gastroenterology*. 2003. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07429.x.
 132. Vitek L., Carey M.C. New pathophysiological concepts underlying pathogenesis of pigment gallstones. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Apr; 36(2): 122-129. doi: 10.1016/j.clinre.2011.08.010.
 133. Volzke H., Baumeister S.E., Alte D., Hoffman W., Schwahn C., Simon P., John U., Lerch M.M. Independent risk factors for stone formation in a region with high cholelithiasis prevalence. *Digestion*. 2005; 71(2): 97-105. doi: 10.1159/000084525.
 134. Walker S., Rudolph G., Raedsch R., Stiehl A. Intestinal absorption of ursodeoxycholic acid in patients with extrahepatic biliary obstruction and bile drainage. *Gastroenterology*. 1992 Mar; 102(3): 810-815. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90162-r.
 135. Wang L., Chen J., Jiang W., Cen L., Pan J., Yu C., Li Y., Chen W., Chen C., Shen Z. The Relationship between *Helicobacter pylori* Infection of the Gallbladder and Chronic Cholecystitis and Cholelithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan 6; 2021: 8886085. doi: 10.1155/2021/8886085.

136. Wang H.H., Portincasa P., de Bari O., Liu K.J., Garruti G., Neuschwander-Tetri B.A., Wang D.Q. Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol. *Eur J Clin Invest.* 2013 Apr; 43(4): 413-426. doi: 10.1111/eci.12058.
137. Wang Q., Hao C., Yao W. et al. Intestinal flora imbalance affects bile acid metabolism and is associated with gallstone formation. *BMC Gastroenterol.* 2020; 20(1): 59. Published 2020 Mar 6. doi:10.1186/s12876-020-01195-1.
138. Wang Q., Jiao L., He C. et al. Alteration of gut microbiota in association with cholesterol gallstone formation in mice. *BMC Gastroenterol.* 2017; 17(1): 74. Published 2017 Jun 9. doi:10.1186/s12876-017-0629-2.
139. Wang D.Q., Schmitz F., Kopin A.S., Carey M.C. Targeted disruption of the murine cholecystokinin-1 receptor promotes intestinal cholesterol absorption and susceptibility to cholesterol cholelithiasis. *J Clin Invest.* 2004 Aug; 114(4): 521-528. doi: 10.1172/JCI16801.
140. Wang L., Zhang Y., Chen Y., Tan J., Wang L., Zhang J., Yang C., Ma Q., Ge Y., Xu Z., Pan Z., Du L., Yan F., Yao W., Zhang H. The Performance of a Dual-Energy CT Derived Radiomics Model in Differentiating Serosal Invasion for Advanced Gastric Cancer Patients After Neoadjuvant Chemotherapy: Iodine Map Combined With 120-kV Equivalent Mixed Images. *Front Oncol.* 2021 Jan 11; 10: 562945. doi: 10.3389/fonc.2020.562945.
141. Webb T.P. Gallstone Disease. In: Dua K., Shaker R. (eds) *Pancreas and Biliary Disease.* 2016. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28089-9_10.
142. Weinsier R.L., Ullmann D.O. Gallstone formation and weight loss. *Obes Res.* 1993 Jan; 1(1): 51-56. doi: 10.1002/j.1550-8528.1993.tb00008.x.
143. Wells J.E., Berr F., Thomas L.A., Dowling R.H., Hylemon P.B. Isolation and characterization of cholic acid 7 α -dehydroxylating fecal bacteria from cholesterol gallstone patients. *J Hepatol.* 2000 Jan; 32(1): 4-10. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80183-x.
144. Wolpers C. Die Bedeutung der Cholegraphie für die Indikation zur Litholyse [Importance of cholegraphy for indicating litholysis]. *Rofo.* 1982; 137(4): 444-450. (In German). doi: 10.1055/s-2008-1056234.
145. Wu T., Zhang Z., Liu B. et al. Gut microbiota dysbiosis and bacterial community assembly associated with cholesterol gallstones in large-scale study. *BMC Genomics.* 2013; 14: 669. doi:10.1186/1471-2164-14-669.
146. Xu Q.W., Shaffer E.A. The potential site of impaired gallbladder contractility in an animal model of cholesterol gallstone disease. *Gastroenterology.* 1996 Jan; 110(1): 251-257. doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8536864.
147. Zou Y.P. et al. Gallstone recurrence after successful percutaneous cholecystolithotomy: a 10-year follow-up of 439 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007 Apr; 6(2): 199-203.

Е.Б. Авалуева, С.И. Ситкин, И.Г. Бакулин,
А.К. Карпенко, М.Ю. Серкова, И.В. Сажина,
Е.О. Богданова, П.В. Селивёрстов

БИЛИАРНЫЙ СЛАДЖ И ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Диагностика, лечение и профилактика

Монография

Сдано в набор 27.03.2023

Подписано в печать 27.04.2023

Формат А5. Бумага мелованная, 115 г

Гарнитура Mugiad Pro. Печать офсетная

Тираж 5000 экз. Заказ ДФ504

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

