

Я.Л. Тюрюмин¹, В.А. Шантуров², Е.Э. Тюрюмина¹

ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ ХОЛЕСТЕРИНОВОГО ХОЛЕЦИСТОЛИТИАЗА (ОБЗОР)

¹ ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

² ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница» (Иркутск)

Желчнокаменная болезнь и хронический калькулезный холецистит — самые распространенные заболевания в гастроэнтерологии, требующие хирургического лечения. С возрастом количество больных желчнокаменной болезнью или хроническим калькулезным холециститом постоянно увеличивается. Соответственно, растет количество холецистэктомизированных больных. Холестериновые и смешанные желчные камни в желчном пузыре составляют от 60 до 80 %. В настоящее время холестериновый холецистолитиаз рассматривают как комплекс метаболических нарушений в печени и желчном пузыре. Механизм формирования холестериновых желчных камней объединяет совокупность ряда условий: перенасыщение пузырной желчи холестерином и преципитацию кристаллов моногидрата холестерина, гиперсекрецию гликопротеинового муцина и гипомоторную дисфункцию желчного пузыря. Лечение желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита включает обычную (открытую) и лапароскопическую холецистэктомию, холецистолитотомию. Органосохраняющие методы применяются только для лечения холестериновой желчнокаменной болезни: ударно-волновая литотрипсия, химический литолиз и растворение холестериновых желчных камней с помощью приема желчных кислот (ХДХК и УДХК).

Ключевые слова: желчный пузырь, печень, холестерин, желчные кислоты, холестериновые желчные камни, энтерогапатическая циркуляция, холестериновая желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит, холецистэктомия

PATHOGENESIS AND TREATMENT OF CHOLESTEROL CHOLECYSTOLITHIASIS (REVIEW)

Ya.L. Turumin¹, V.A. Shanturov², E.E. Turumina¹

¹ Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

² Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk

Gallstone disease and chronic calculous cholecystitis are the most prevalent gastroenterological diseases which require a surgical treatment. The quantity of patients with gallstone disease or chronic calculous cholecystitis constantly is increased with raise in age. Accordingly, the quantity of patients after cholecystectomy grows. The cholesterol gallstones and mixed gallstones in the gallbladder can make up from 60 % up to 80 %. Now cholesterol cholecystolithiasis is considered as a complex of metabolic disorders in a liver and a gallbladder. The mechanism of formation of cholesterol gallstones unites set of some conditions: cholesterol supersaturation of gallbladder bile and precipitation of cholesterol monohydrate crystals, hypersecretion of glycoprotein mucins and gallbladder hypomotility. Treatment of gallstone disease and chronic calculous cholecystitis includes the ordinary opened cholecystectomy and laparoscopic cholecystectomy, sometimes cholecystolithotomy. Organ preservation methods are applied only for the treatment of cholesterol gallstones: extracorporeal shock-wave lithotripsy of gallstones, local contact chemical litholysis with MTBE and systemic litholysis with bile acids (CDCA and UDCA).

Key words: gallbladder, liver, cholesterol, bile acids, cholesterol gallstones, enterohepatic circulation, cholesterol gallstone disease, chronic calculous cholecystitis, cholecystectomy

ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ ХОЛЕСТЕРИНОВОГО ХОЛЕЦИСТОЛИТИАЗА

Современная концепция формирования холестериновых желчных камней объединяет совокупность ряда условий: перенасыщение пузырной желчи холестерином и преципитацию кристаллов моногидрата холестерина, гиперсекрецию гликопротеинового муцина и гипомоторную дисфункцию желчного пузыря [4, 5, 7, 8, 25, 26]. К факторам риска относят: пожилой возраст, женский пол, ожирение, снижение веса, парентеральное питание, беременность, прием клофибратов, прием пероральных контрацептивов, лечение женщин эстрогенами, лечение мужчин эстрогенами, прием прогестогенов, лечение Цифтриаксоном, лечение Соматостатином, заболевания дистального отдела тонкой кишки, уменьшение концентрации ЛПВП в крови, повышение концентрации триглицеридов в

крови, диабет, болезнь Крона и др. [4, 5, 7, 8, 9, 17, 18, 25, 26].

Липиды крови и холестериновая желчнокаменная болезнь (ХЖКБ)

В эпидемиологических исследованиях был выявлен низкий уровень ОХс в сыворотке крови у больных ХЖКБ [3]. При увеличении концентрации ОХс в сыворотке крови риск возникновения ХЖКБ снижается [9]. У больных ХЖКБ обнаружено уменьшение концентрации Хс-ЛПВП и увеличение уровня ТГ в сыворотке крови [3, 9]. Предположено, что это способствует повышению свободного холестерина в печени и секреции билиарного холестерина в печеночную желчь.

Гиперсекреция билиарного холестерина как фактор риска ХЖКБ

Перенасыщение холестерином пузырной желчи в большинстве случаев связано с гиперсе-

крецией билиарного холестерина и снижением пула общих желчных кислот [7, 8, 15, 21, 26, 29]. Повышенной продукции билиарного холестерина способствуют следующие причины:

- увеличение числа рецепторов к ЛПНП и ЛПВП на гепатоцитах и скорости их катаболизма в печени [7, 8, 9, 12, 21, 26, 30];

- усиление эндогенного биосинтеза холестерина в печени вследствие активизации ГМГ-КоА-редуктазы [7, 8, 9, 12, 21, 26, 30]. Это повышает концентрацию холестерина в печеночной желчи;

- снижение функции АХАТ уменьшает реэтерификацию свободного холестерина в гепатоцитах для вновь формирующихся ЛПОНП [7, 8, 9, 12, 21, 26, 30];

- ослабление функционирования печеночной микросомальной холестерин-7 α -гидроксилазы и холестерин-27-гидроксилазы уменьшает трансформацию холестерина в первичные желчные кислоты [7, 8, 9, 12, 21, 26, 30];

- увеличение цикличности желчных кислот в энтерогепатической циркуляции повышает их 7 α -дегидроксилирование, рост с 20 до 40 % вторичной ДХК и кумулятивного гидрофобного индекса общих желчных кислот [6, 7, 8, 14, 15, 29].

У больных ХЖКБ скорость стимулированной секреции билиарного холестерина увеличивается с 65 ± 3 до 93 ± 12 мкмоль/час, фосфолипидов — с 288 ± 23 до 375 ± 57 мкмоль/час, при неизменной скорости стимулированной секреции билиарных желчных кислот — 1590 ± 156 против 1595 ± 119 мкмоль/час у практически здоровых людей [21].

Снижение пула общих желчных кислот происходит вследствие [6, 14, 15, 21, 29]:

- уменьшения биосинтеза первичных желчных кислот у больных ХЖКБ (ХК до $0,51 \pm 0,10$ ммоль/день, ХДХК до $0,43 \pm 0,06$ ммоль/день) из-за падения на 25 % активности печеночной микросомальной холестерин-7 α -гидроксилазы [7, 21, 26];

- повышения скорости катаболизма желчных кислот (ХК до $58,0 \pm 10,7$ % в день, ХДХК до $43,1 \pm 5,2$ % в день) и снижения пула общих желчных кислот (с $5,45 \pm 0,22$ до $3,38 \pm 0,27$ ммоль) из-за увеличения цикличности желчных кислот в энтерогепатической циркуляции [7, 21, 26].

Условно можно выделить 4 модели возникновения ХЖКБ: 1) влияние эстрогенов (3-й триместр беременности, использование пероральных контрацептивов и эстрогенов) [7, 8, 26]; 2) воздействие низкокалорийной диеты или парентерального питания [7, 8, 26]; 3) влияние соматостатина [7, 8, 26]; 4) воздействие циклоспорина [7, 8, 26]. Все эти факторы способствуют возникновению хронического «мягкого» холестаза [11, 19, 24, 26]. Эстрогены снижают активность sOATP, sNTCP, cBST, cMOAT и формируется классический «мягкий» «эстрогеновый» холестаз (повышается соотношение Хс/ФЛ в каналикулярной мембране, снижается скорость и объем секреции печеночной желчи) [10, 11, 15, 19, 24, 26, 29]. При парентеральном питании повышается концентрация ЛХК в гепатоцитах и формируется «литохолевый» холестаз (уменьша-

ется активность sOATP, sNTCP, cBST, cMOAT, повышается соотношение Хс/ФЛ в каналикулярной мембране, снижается скорость и объем секреции печеночной желчи, преципитация кристаллов холестерина и гранул билирубината кальция в желчных протоках) [19]. Соматостатин повышает реабсорбцию воды в желчных протоках, снижается скорость и объем секреции печеночной желчи [7, 8, 19, 26]. Циклоспорин снижает активность sOATP, sNTCP, cBST, cMOAT и формируется «мягкий» холестаз (снижается скорость и объем секреции печеночной желчи) [7, 8, 19, 26].

Увеличение числа циклов энтерогепатической циркуляции желчных кислот у больных ХЖКБ сопровождается повышением их концентрации в воротной вене до $15,97 \pm 2,42$ мкмоль/л (ХК — $5,11 \pm 0,85$ мкмоль/л, ХДХК — $5,53 \pm 1,06$ мкмоль/л, ДХК — $4,47 \pm 0,86$ мкмоль/л, УДХК — $0,75 \pm 0,11$ мкмоль/л) и в периферической крови до $3,03 \pm 0,54$ мкмоль/л (ХК — $0,67 \pm 0,16$ мкмоль/л, ХДХК — $1,27 \pm 0,26$ мкмоль/л, ДХК — $0,86 \pm 0,13$ мкмоль/л, УДХК — $0,24 \pm 0,06$ мкмоль/л) [21]. Как следствие, увеличивается уровень общих желчных кислот в печени до $143,3 \pm 25,5$ нмоль/г печени (ХК — $50,2 \pm 8,9$ нмоль/г печени, ХДХК — $64,1 \pm 9,9$ нмоль/г печени, ДХК — $22,8 \pm 9,9$ нмоль/г печени и УДХК — $6,2 \pm 1,4$ нмоль/г печени), время транзита гидрофобных желчных кислот через гепатоциты и уменьшается скорость секреции печеночной желчи [16]. По данным динамической гамма-сцинтиграфии у 62 % больных снижается накопительная функция печени и у 77 % — выделительная, что может свидетельствовать о наличии хронического холестаза [1]. При хроническом холестазе может повышаться функция ГМГ-КоА редуктазы и снижаться — холестерин-7 α -гидроксилазы [11, 14, 24, 26].

Роль желчного пузыря в формировании литогенной пузырной желчи и ХЖКБ

У больных ХЖКБ снижается соотношение «общие желчные кислоты пузырной желчи/общие желчные кислоты печеночной желчи» до 4–2 : 1, фосфолипидов — 4–2 : 1, холестерина — 3–2 : 1, билирубина — 2 : 1 и желчных протеинов — 2 : 1 [7, 8]. В пузырной желчи концентрация общих желчных кислот падает и составляет 69 моль%, фосфолипидов — 21 моль% и холестерина — 10 моль% [7]. В печеночной и пузырной желчи снижается процентное содержание ХК до $29,5 \pm 5,0$ моль%, ХДХК — до $36,6 \pm 7,7$ моль%, ЛХК — до $1,8 \pm 0,7$ моль% и повышается ДХК до $31,6 \pm 8,6$ моль% [25]. У больных ХЖКБ обнаружено снижение уровня общих желчных кислот в пузырной желчи и, как следствие, повышение концентрации холестерина (до 40 %) в фосфолипидных везикулах и снижение его содержания (до 60 %) в смешанных мицеллах [5, 7, 8, 21, 25, 26]. В пузырной желчи повышается содержание протеинов и гликопротеинового муцина [5, 7, 8, 21, 25, 26].

Гипомоторная дисфункция желчного пузыря — одна из причин ХЖКБ

У больных ХЖКБ отмечено увеличение объема желчного пузыря по сравнению с контролем

[1, 7, 8, 17, 18, 26]. Процент опорожнения желчного пузыря после желчегонного завтрака снижен с 67 ± 9 до 48 ± 17 %, что свидетельствует о его гипомоторной дисфункции [1, 7, 8, 17, 18, 26]. Уменьшение эвакуаторного объема желчного пузыря связывают с низкой скоростью роста концентрации холецистокинина в сыворотке крови [7, 8, 17, 18]. Опорожнение желчного пузыря происходит более медленно, когда пузырная желчь перенасыщена холестерином [7, 8, 17, 18]. Возможно, это связано с аккумуляцией части абсорбированного холестерина в гладкомышечных клетках желчного пузыря [7, 8, 17, 18]. Желчные кислоты сами по себе способны снижать сократительную способность гладкомышечных клеток желчного пузыря [7, 8, 17, 18]. Это зависит от их гидрофильно-гидрофобного индекса. Наибольшей активностью в этом плане обладает ДХК [7, 8, 17, 18]. Увеличение концентрации гидрофобных желчных кислот в сыворотке и пузырной желчи может predispose к снижению моторики желчного пузыря [7, 8, 17, 18].

Ослабленная реакция гладкомышечных волокон желчного пузыря на холецистокинин является причиной его гипомоторной дисфункции, способствующая реализации первичной нуклеации кристаллов моногидрата холестерина в пузырной желчи [7, 8, 17, 18].

Влияние гиперсекреции гликопротеинового муцина на образование ХЖК

Перенасыщенная холестерином пузырная желчь вызывает асептическое воспаление слизистой желчного пузыря и стимулирует гиперсекрецию гликопротеинового муцина [7, 8]. При воспалении концентрация гликопротеинового муцина на эпителиальных клетках слизистой желчного пузыря может достигать до 20 мг/мл [7, 8]. Внутренними активаторами этого процесса могут быть вторичная гидрофобная ДХК, арахидонат лецитина и продукты перекисного окисления липидов [7, 8]. В пузырной желчи больных ХЖКБ обнаружено значительное повышение концентрации арахидоновой кислоты, фосфолипазы A_2 , лизолецитина, протеинов и вязкости пузырной желчи [5, 7, 8, 21, 25, 26]. Первичные ХК и ХДХК стимулируют секрецию лецитина, содержащего линолевую и пальмитиновую, а вторичная ДХК — лецитина, содержащего арахидоновую и пальмитиновую жирные кислоты [7, 8]. Арахидонат лецитина при диффузии в слизистую желчного пузыря активирует фосфолипазу A_2 , расщепляющую его на лизолецитин и арахидоновую кислоту [7, 8]. Это способствует активации простагландинного цикла с последующим превращением арахидоновой кислоты в простагландины E_2 и $F_{2\alpha}$ и гиперсекреции муцина слизистой желчного пузыря [7, 8]. Концентрация простагландинов E_2 , $F_{2\alpha}$ и гликопротеинового муцина выше в пузырной желчи, чем в печеночной, и больше у больных ХЖКБ, чем у здоровых людей [7, 8]. Исследование стенки желчного пузыря, полученной после холецистэктомии от больных с острым калькулезным холециститом, показало повышенную продукцию в ней простагландинов [4, 7, 8, 20, 26, 28]. Внутривенное введение индометацина и перораль-

ное ибупрофена (ингибиторы циклооксигеназы) блокирует воспаление, снимает внутрипузырную гипертензию и болевой синдром у больных с острым калькулезным холециститом [4, 7, 8, 20, 23, 26, 28].

Также показано, что желчные кислоты сами стимулируют секрецию гликопротеинового муцина слизистой желчного пузыря [6, 7, 8, 14, 15]. Это зависит от их гидрофильно-гидрофобного индекса. При этом наиболее активна гидрофобная ДХК ($ДХК > ХДХК > ХК > УДХК$) [6, 7, 8, 14, 15].

Преципитация кристаллов моногидрата холестерина – пред стадия формирования ХЖК

Смешанные (желчная кислота-лецитин-холестерин) мицеллы являются стабильными, а фосфолипидные везикулы — метастабильными частицами [7, 8]. Холестерин-насыщенные фосфолипидные везикулы наименее стабильны и имеют склонность к агрегации и формированию мультисамеллярных фосфолипидных везикул (>300 нм), из которых в последующем происходит нуклеация и преципитация кристаллов моногидрата холестерина [7, 8].

Процесс первичной нуклеации кристаллов моногидрата холестерина в пузырной желчи считается критическим этапом в патогенезе холестеринного холелитиаза [7, 8]. Известно два возможных механизма реализации этого процесса. Первый связан с взаимодействием липидов желчи с гликопротеиновым муцином, второй — с влиянием нуклеацию-активирующих и нуклеацию-ингибирующих протеинов [4, 5, 7, 8, 25, 26].

Гиперсекреция гликопротеинового муцина слизистой желчного пузыря увеличивает пристеночный слой слизи, формируя вязко-эластический гель, представляющий пространственно-сетчатую структуру переплетений мономеров гликопротеинового муцина [7, 8]. В пристеночном слое слизистой желчного пузыря формируется зона вязкого геля, в котором происходит агрегация холестерин-насыщенных унисамеллярных фосфолипидных везикул и преципитация кристаллов моногидрата холестерина из холестерин-насыщенных агрегированных мультисамеллярных фосфолипидных везикул [7, 8]. В последующем полимеризованный гликопротеиновый муцин с кристаллами моногидрата холестерина и глыбками билирубината кальция образует билиарный сладж и матрицу холестеринных желчных камней [7, 8]. При втором механизме стабильность унисамеллярных фосфолипидных везикул определяется действием нуклеацию-активирующих и нуклеацию-ингибирующих протеинов и незначительно зависит от концентрации общих липидов [5, 7, 8, 21, 25]. Гидрофобные желчные кислоты могут увеличивать преципитацию кристаллов моногидрата холестерина в модельной желчи [7, 8]. Нуклеацию-ингибирующим эффектом обладают апопротеины А-I и А-II в перенасыщенных холестерином модельных системах желчи [5, 7, 8, 25, 26].

Билиарный сладж – как стадия формирования ХЖК

Гранулы билирубината кальция, кристаллы моногидрата холестерина и гликопротеиновый муцин желчного пузыря формируют билиарный сладж

[7, 8]. Ранее в экспериментах *in vitro* было показано, что только кристаллы моногидрата холестерина обладают повышенной экзогенностью без акустической тени при ультразвуковом сканировании [7, 8]. Билиарный сладж часто образуется у беременных в третьем триместре, у больных с ожирением, находящихся на низкокалорийной диете, у пациентов, находящихся на парентеральном питании и после гастрэктомии или колонэктомии [7, 8]. Показана динамика его трансформации в холестериновые желчные камни: рассеянный билиарный сладж → поверхностный билиарный сладж → преципитирующий билиарный сладж → холестериновый желчный камень без акустической тени → холестериновый желчный камень с акустической тенью. Время необходимое для этого составляет от 3 до 36 месяцев [4]. Процент трансформации колеблется от 5 до 50 % в зависимости от причины [4, 7, 8]. Так, у 25 %-50 % больных ожирением, находящихся на низкокалорийной диете в течение 3—6 месяцев, формируется билиарный сладж и холестериновые желчные камни [4]. У 40 % больных, страдающих ожирением — через 6 месяцев после операции на желудке [4]. Ежедневный прием 600 мг УДХК снижает риск образования холестериновых желчных камней с 28 % до 3 % у этих пациентов [4]. У 45 % взрослых и у 43 % больных детей, находящихся в течение 3—4 месяцев на парентеральном питании, образуются холестериновые желчные камни в желчном пузыре [4]. Использование холецистокинина у этой группы пациентов способствует профилактике формирования холестериновых желчных камней [4]. Во время третьего триместра беременности у 30 % беременных женщин формируется билиарный сладж, у 2 % холестериновые желчные камни в желчном пузыре [4]. После родов моторная функция желчного пузыря восстанавливается и билиарный сладж исчезает у 60—70 % рожениц, а холестериновые желчные камни спонтанно растворяются у 20—30 % [4].

Стадии патогенеза холестеринового холелитиаза

Процесс образования холестеринового желчного камня включает три этапа. I. Появление литогенной пузырной желчи — повышение ИНХ, увеличение скорости преципитации кристаллов моногидрата холестерина и гранул билирубината кальция (длительность — до 10—15 лет). II. Формирование билиарного сладжа, состоящего из кристаллов моногидрата холестерина, гранул билирубината кальция и слизистых тяжей муцина (длительность — от 10 дней до нескольких месяцев). III. Образование холестеринового желчного камня (длительность от нескольких месяцев до 3 лет) [7, 8]. Скорость формирования холестериновых желчных камней будет определяться интенсивностью процессов преципитации кристаллов моногидрата холестерина литогенной пузырной желчи, вытеснения воды и повышения вязкости в сформированном билиарном сладже [7, 8].

Изменение энтерогепатической циркуляции желчных кислот у больных ХЖКБ

У больных ХЖКБ вследствие снижения в 2 раза скорости поступления печеночной желчи в желчный

пузырь после первого цикла энтерогепатической циркуляции, увеличивается ее пассаж в двенадцатиперстную кишку. Соответственно, у этих пациентов повышается количество циклов энтерогепатической циркуляции желчных кислот с 2—3 до 4—6 за один прием пищи [6, 7, 8, 14, 15, 21, 26]. Это способствует:

- росту бактериального 7 α -дегидроксилирования первичных желчных кислот и их трансформации во вторичные (ХК → ДХК и ХДХК → ЛХК) [6, 7, 8, 14, 15];
- увеличению скорости катаболизма желчных кислот и снижению пула общих желчных кислот [6, 7, 8, 14, 15, 21];
- повышению процента вторичной гидрофобной ДХК, участвующей в энтерогепатической циркуляции [6, 7, 8, 14, 15, 21, 26].

Снижение скорости транзита желчных кислот по тонкой кишке также способствует увеличению времени экспозиции первичных желчных кислот для бактериального 7 α -дегидроксилирования и образования вторичных гидрофобных желчных кислот (ДХК и ЛХК) [6, 7, 8, 14, 15, 21, 26]. Гидрофобные ДХК и ЛХК являются гепатотоксичными и могут вызвать холестаз [6, 11, 19, 24, 29].

Методы лечения холестериновой желчнокаменной болезни

В настоящее время для лечения желчнокаменной болезни используются обычная (открытая) и лапароскопическая холецистэктомия, холецистолитотомия [2, 4, 20, 26, 28]. Органосохраняющие методы применяются только для лечения холестериновой желчнокаменной болезни: ударно-волновая литотрипсия, контактный химический литолиз и растворение холестериновых желчных камней с помощью приема желчных кислот (хенофальк и урсофальк) [13, 22, 23, 26, 27].

Показаниями к использованию хенофалька и урсофалька являются рентген-негативные желчные камни изо- или гипо-денситометрической плотности, размером до 10 мм и нормальная эвакуаторная функция желчного пузыря [23, 26, 27]. Эффективность растворения составляет 20—70 %: 29 % — при размерах холестериновых желчных камней более 10 мм, 49 % — от 6 до 10 мм и 70 % — менее 5 мм [23, 26, 27]. Скорость уменьшения их составляет 0,7 мм/месяц [23, 27]. Время растворения варьирует от 6 до 24 месяцев. Рецидив — 10 % в год или 50 % в течение 5 лет [23, 26, 27].

Показания для дробления холестериновых желчных камней в желчном пузыре с помощью ударно-волновой литотрипсии значительно ограничены: 1) количество холестериновых желчных камней от 1 до 3; 2) размеры — от 5 до 20 мм [22, 23, 26]. До и после процедуры больные получают урсофальк [22, 23, 26]. Клиренс фрагментов после проведения ударно-волновой литотрипсии составляет от 3 (у больных с эвакуаторной функцией желчного пузыря более 60 %) до 12 месяцев (менее 60 %) [22, 23, 26]. У 75 % пациентов с множественными (до 3-х) холестериновыми желчными камнями и у 84 % с одиночным холестериновым желчным камнем желчный пузырь полностью очищался от фрагментов в течение 12

месяцев. Рецидив при этом составляет 7 % в первый год и 31 % — в течение 5 лет у больных, имевших одиночный холестериновый камень [22, 23, 26].

Контактный химический литолиз (КХЛ) желчных камней метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ) проводится с 1985 г. [13, 23]. МТБЭ *in vitro* растворяет холестерин (14 г/дл) и холестериновые желчные камни [13, 23]. В экспериментах на животных показано, что МТБЭ обладает низкой токсичностью в желчном пузыре, но высокой — при проникновении в кровь [13]. При попадании в двенадцатиперстную кишку он вызывает тошноту и рвоту [13].

Показаниями к использованию КХЛ являются: рентген-негативные (холестериновые) желчные камни изо- или гипо-денситометрической плотности (менее 70 Ед.Х.), размерами до 2 см [13, 23, 26]. Противопоказаниями к проведению контактного химического литолиза являются: беременность, аномалии развития желчного пузыря, избыточный вес, холестериновые желчные камни размерами больше 2 см и плотностью более 70 Ед.Х. [13, 23, 26]. Эффективность растворения холестериновых желчных камней — 90–95 % [13, 23, 26]. Рецидив составляет 50–60 % в течение 5 лет (45 % — для больных с одиночным камнем и 85 % — с множественными желчными камнями) [13, 23].

Вследствие отсутствия надежных методов профилактики рецидива холестериновых желчных камней в настоящее время лапароскопическая холецистэктомия считается «золотым» стандартом в лечении желчнокаменной болезни [4, 20, 26, 28].

Состояние больных после холецистэктомии

Отсутствие желчного пузыря увеличивает частоту циклов энтерогепатической циркуляции желчных кислот с 11–12 до 14–15 в день, повышает их концентрацию в воротной вене и в периферической крови [6, 15, 21].

Как следствие — растет уровень общих желчных кислот в печени, время транзита гидрофобных желчных кислот через гепатоциты и уменьшается скорость секреции печеночной желчи [6, 10, 14, 15, 16, 24, 29]. Увеличение числа циклов энтерогепатической циркуляции желчных кислот и повышение их кумулятивного гидрофобного индекса могут быть причиной снижения активности холестерин-7 α -гидроксилазы и биосинтеза первичных желчных кислот в печени [6, 10, 14, 15, 16, 24, 29]. Кумулятивный гидрофобный индекс желчных кислот повышается в желчи общего желчного протока за счет увеличения процента ДХК и ЛХК.

Увеличение числа циклов энтерогепатической циркуляции желчных кислот повышает скорость трансформации ХК в ДХК, скорость катаболизма ХК, ХДХК и снижает пул общих желчных кислот [7, 8, 21]. Как следствие повышается экскреция вторичных гидрофобных желчных кислот (ДХК и ЛХК) с фекалиями [7, 8, 21]. После холецистэктомии всасывание диетарного и билиарного холестерина в подвздошной кишке снижается, а выделение с фекалиями повышается [7, 8, 21].

Отсутствие желчного пузыря приводит к возникновению функциональной желчной гипертензии и

расширению общего печеночного и желчного протока [1, 2, 4, 20, 26, 28]. Через 3–5 лет после холецистэктомии увеличивается правый и левый долевыми печеночные протоки [1, 2, 4, 20, 26, 28]. Функциональная гипертензия в общем желчном протоке способствует появлению функциональной гипертензии и в Вирсунгиановом протоке поджелудочной железы с развитием явлений хронического панкреатита [1, 2, 4, 20, 26, 28]. В этот же период времени у части пациентов возникает дискинезия сфинктера Одди и/или дуоденогастральный рефлюкс [1, 2, 4, 20, 26, 28]. От 40 % до 60 % больных после холецистэктомии страдают различными диспепсическими расстройствами, от 5 % до 40 % — болями различной локализации [1, 2, 4, 20, 26, 28]. До 70 % больных после холецистэктомии имеют явления хронического «мягкого» внутривнутрипеченочного холестаза, хронического холестатического гепатита и компенсаторного желчно-кислотно-зависимого апатоза гепатоцитов [1, 4, 11, 20, 24, 30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубовский Г.А. Радиоизотопная и ультрасонографическая диагностика заболеваний желчевыводящей системы. — М.: Медицина, 1987. — 240 с.
2. Комаров Ф.И., Галкин В.А., Иванов А.И., Максимов В.А. Сочетанные заболевания органов дуоденохоледохопанкреатической зоны. — М.: Медицина, 1983. — 256 с.
3. Angelico M., Capocaccia L., Ricci G. Relationships between serum lipids and cholelithiasis: Observations in the GREPCO Study // Epidemiology of Gallstone Disease. — Lancaster: MTP Press, 1984. — P. 132–135.
4. Bilhartz L.E., Horton J.D., Feldman M., Scharshmidt B.F. et al. Gallstone disease and its complications // Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. — 6th ed. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1998 — P. 948–972.
5. Busch N., Lammert F., Matern S., Fromm H., Leuschner U.. Imbalance of biliary pronucleating and antinucleating factors in cholesterol gallstone formation // Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 194–202.
6. Carey M.C., Duane W.C., Arias I.M., Boyer J.L. et al. Enterohepatic circulation // The Liver, Biology and Pathobiology. — 3rd ed. — New York: Raven Press, 1994. — P. 719–767.
7. Carey M.C., Fromm H., Leuschner U. Formation and growth of cholesterol gallstones: the new synthesis // Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 147–175.
8. Carey M.C., Gerok W., Loginov A.S., Pokrowskij V.I. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: some radical new concepts // New Trends in Hepatology 1996. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 64–83.
9. Cooper A.D., Fromm H., Leuschner U. Plasma lipoprotein metabolism // Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 97–126.

10. Erlanger S., Arias I.M., Boyer J.L., Fausto N. et al. Bile flow // *The Liver, Biology and Pathobiology*. — 3rd ed. — New York: Raven Press, 1994. — P. 769—786.
11. Gentiliani P., Romanelli R.G., Foschi M., Mazzanti R., Surrenti C. Pathogenetic mechanism of intrahepatic cholestasis // *Fat-storing Cells and Liver Fibrosis*. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994. — P. 279—303.
12. Glickman R.M., Sabesin S.M., Arias I.M., Boyer J.L. et al. Lipoprotein metabolism // *The Liver, Biology and Pathobiology* — 3rd ed. — New York: Raven Press, 1994. — P. 391—414.
13. Hellstern A., Leuschner U. Indications for topical dissolution therapy // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research* — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 228—235.
14. Hofmann A.F., Arias I.M., Boyer J.L., Fausto N. et al. Bile Acids // *The Liver, Biology and Pathobiology*. — 3rd ed. — New York: Raven Press, 1994. — P. 677—718.
15. Hofmann A.F., Feldman M., Scharschmidt B.F., Sleisenger M.H. Bile secretion and the enterohepatic circulation of bile acids // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. — 6th ed. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. — P. 937—948.
16. Honda A., Yoshida T., Tanaka N. et al. Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease // *J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 30. — P. 61—66.
17. Klueppelberg U.G., Molero X., Gaisano H.Y., Miller L.J., Swobodnik W. et al. Neurohormonal aspects of gallbladder contractility in gallstone disease: the role of cholecystokinin // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches*, H. Ditschuneit, R.D. Soloway. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P. 67—86.
18. Lehman G.A., Sherman S., Feldman M., Scharschmidt B.F. et al. Motility and dysmotility of the biliary tract and sphincter of Oddi // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. — 6th ed. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. — P. 929—936.
19. Meier P.J. Regulation of bile acid carrier expression in normal and diseased liver // *Bile Acids in Hepabiliary Diseases: Basic Research and Clinical Application* / G. Paumgartner, A. Stiehl, W. Gerok. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1997. — P. 95—103.
20. Mulvihill S.J. Surgical management of gallstone disease and postoperative complications // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management* / M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. — 6th ed. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. — P. 973—984.
21. Nilsell K. Biliary lipid metabolism in gallstone disease and during gallstone dissolution treatment. — Stockholm, Repro-Print AB, 1985. — 105 p.
22. Paumgartner G., Sackmann M., Holl J., Sauerbruch T. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of gallstones // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches* / W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway R.D. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P. 161—164.
23. Paumgartner G. Nonsurgical management of gallstone disease // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management* / M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. — 6th ed. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. — P. 984—993.
24. Reichen J., Simon F.R. Cholestasis // *The liver, Biology and Pathobiology* / I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto et al. — 3rd ed. — New York: Raven Press, 1994. — P. 1291—1326.
25. Salvioli G., Lugli R., Pellati M. Nucleation and aggregation of cholesterol crystals in the early phase of gallstone genesis // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches* / W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P. 11—25.
26. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. — 9th ed. — Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993. — 649 p.
27. Stiehl A., Swobodnik W., Ditschuneit H., Soloway R.D. Principles of gallstone dissolution with chenodeoxycholic acid, ursodeoxycholic acid, and the combination of both bile acids // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches*. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P. 115—120.
28. Strasberg S.M., Soper N.J., Callery M.P., Fromm H. et al. Laparoscopic cholecystectomy — achievements and problems, 1995 // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research*. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 236—250.
29. Verkade H.J., Havinga R., Kuipers F., Vonk R.J., Hofmann A.F. et al. Mechanism of biliary lipid secretion // *Bile Acids in Gastroenterology: Basic and Clinical Advances*. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1995. — P. 230—246.
30. Vlahcevic Z.R., Hylemon P.B., Chiang J.Y.L., Arias I.M. et al. Hepatic cholesterol metabolism // *The Liver, Biology and Pathobiology*. — 3rd ed. — New York: Raven Press, 1994. — P. 379—389.

Сведения об авторах

Тюрюмин Яков Леонидович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; e-mail: drjacobturumin@yahoo.com)

Шантуров Виктор Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением рентгеновской, компьютерной и магниторезонансной терапии ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областной клинической больницы (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100)

Тюрюмина Елена Эдуардовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики и миниинвазивной хирургии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100)