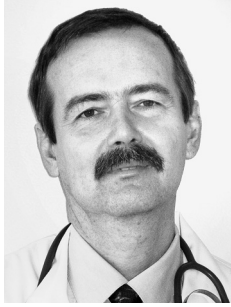


УДК 616.366-003.7:616-089.1

*М.М. Руденко<sup>1</sup>, О.В. Томаш<sup>1</sup>, Т.А. Пархоменко<sup>1</sup>, О.Є. Супрун<sup>2</sup>*

## Жовчнокам'яна хвороба: чи завжди потрібне хірургічне втручання?

<sup>1</sup> Донецький національний медичний університет  
імені Максима Горького<sup>2</sup> ДЗ «Дорожня клінічна лікарня станції Донецьк  
ДП «Донецька залізниця», м. Донецьк**Ключові слова:** жовчнокам'яна хвороба, холелітіаз, патофізіологія, чинники ризику, лікування.

**Ж**овчнокам'яна хвороба (ЖКХ), або холелітіаз, — це група захворювань, які характеризуються порушенням колоїдної дисперсності частинок жовчі з їх агломерацією, агрегацією та формуванням жовчних каменів (конкрементів) у жовчовивідній системі.

ЖКХ традиційно згадується як «хвороба цивілізації», поширеність якої подвоюється кожні 20 років. Також зберігається висока летальність (1,1—3,3 на 100 тис. населення). В Україні у 2006 р. поширеність ЖКХ склала 651,1 на 100 тис. населення, а захворюваність — 106,4. При цьому за останні 10 років поширеність збільшилася на 97,5 %, захворюваність — на 64,7 %.

У США приблизно в 1 млн жителів щорічно формуються жовчні конкременти. Частота холецистектомій досягає 700 тис. на рік (друга за частотою оперативних втручань патологія). Щорічні витрати на медичну допомогу пацієнтам із цією хворобою досягають 6,5 млрд доларів (2 місце після гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у структурі гастроентерологічної патології) [16, 30].

Жовчний міхур виступає колектором («збирачем»), концентратором (за рахунок реабсорбції води) й консерватором жовчі. Ці функції жовчний міхур здійснює постійно. Надходження необхідної для перетравлювання насамперед жирів жовчі в просвіт дванадцятипалої кишки відбувається після їди. Прийом їжі стимулює вироблення холецистокініну слизовою оболонкою тонкої кишки з подальшою активацією холецистокінінових рецепторів і скороченням жовчного міхура.

Жовч становить собою водно-колоїдний розчин, при цьому вода складає 96 %. Крім води, основними компонентами жовчі є холестерин, жовчні кислоти, фосфоліпіди, зокрема лецитин, і солі білірубину. Холестерин сам собою у воді не розчиняється. Водорозчинним його роблять жовчні кислоти шляхом формування міцели — специ-

фічної жовчної структури. Значення лецитину визначається тим, що він у 7 разів знижує потребу в жовчних кислотах для формування міцел. Таким чином, компонентами жовчі, що потенційно сприяють каменеутворенню, є холестерин (більше 80 % каменів у населення західних країн — холестеринові, тобто складаються з холестерину на 50 % і більше) та білірубінат кальцію. Останній входить до складу пігментних і змішаних каменів, які зазвичай утворюються при цирозі печінки, гемолізі й холангітах. Жовчні кислоти та лецитин — фактори, що перешкоджають формуванню каменів. Тому підвищення вмісту перших і/або зменшення кількості других слугують чинниками ризику каменеутворення. Перенасичення жовчі холестерином призводить до його нуклеїзації та подальшої кристалізації, а утруднення й уповільнення евакуації із жовчного міхура сприяє агрегації кристалів холестерину в конкременти [16, 30].

Процес каменеутворення проходить декілька стадій. Спочатку відбувається перенасичення жовчі холестерином із формуванням везикул, що містять більше холестерину, ніж міцели (доклінічна стадія). Потім починається кристалізація холестерину, чому сприяє поява центрів кристалізації. Найчастіше це мукопротеїни, секретовані стінкою жовчного міхура під впливом прозапальних простагландинів і бактерій, самі бактерії та кристали білірубінату Са. Аполіпропротеїн перешкоджає кристалізації жовчі. На наступній стадії продовжується ріст кристалів холестерину до 2 мм з утворенням біліарного сладжа (мікролітів). Головна відмінність сладжа від каменів — відсутність ультразвукової тіні при УЗД. І тільки на наступній стадії формуються жовчні камені.

У зв'язку з цим різноманітні чинники ризику утворення холестеринових каменів можна представити так:

## I. Ті, що підвищують літогенність жовчі:

### A. Перенасичення холестерином:

- вік: хоча поширеність ЖКХ зростає пропорційно до віку, в останні роки відзначається тенденція до «омолодження» хвороби [23, 28];
- раса: наприклад, частіше хворіють етнічні скандинави та американські індіанці [28];
- жіноча стать: вагітність, оральні контрацептиви й раннє статеве дозрівання супроводжуються гіперестрогенемією, яка сприяє виведенню холестерину із жовчю [19, 28];
- спадковість; вважається, що генетичні фактори складають приблизно 25 % від загального ризику [17, 29];
- надлишкова маса тіла й ожиріння, що, як правило, супроводжуються гіперхолестеринемією та підвищеним рівнем тригліцеридів [1, 15, 27];
- особливості харчування: висококалорійне, з підвищеним вмістом тваринних жирів і дефіцитом рослинних волокон [29];
- голодування та швидке схуднення: сприяє розпаду власних клітин, зокрема жирових, з виділенням великої кількості холестерину [4].

### B. Зменшення вмісту жовчних кислот:

- сорбенти й антациди, які перешкоджають реабсорбції жовчних кислот у кишечнику;
- патологія клубової кишки: термінальний ілеїт [18, 22], резекція, надлишковий бактеріальний ріст у тонкій кишці;
- холестатичні захворювання: зменшення секреції жовчі, зокрема й у жовчному міхурі.

## II. Ті, що порушують спорожнення жовчного міхура:

- дискінезії жовчовивідних шляхів за гіпомоторним типом [14, 15, 31];
- деформації жовчного міхура: механічне утруднення адекватного відтоку жовчі та спорожнення жовчного міхура;
- голодування: прийом їжі — природний стимулятор скорочення жовчного міхура;
- прогестерон — фізіологічний інгібітор скорочення гладенької мускулатури, що особливо значне під час вагітності [19];
- медикаменти (октреотид, можливо спазмолітики — з тієї ж причини).

## III. Ті, що підвищують кристалізацію холестерину [20]:

- інфекція біліарного тракту: фрагменти бактерій можуть бути центром кристалізації;
- надлишок глікопротеїду й муцину під час запалення стінки жовчного міхура;
- зменшення аполіпопротеїну в жовчі;
- кристали білірубінату Ca, які також можуть бути центром кристалізації.

До чинників ризику утворення пігментних каменів належать азійська раса, гемоліз [7, 8], голодування, інфекції біліарної системи (деякі штами *E. coli* декон'юють прямий білірубін, роблячи його водонерозчинним) [26], цироз печінки [3], повне парентеральне харчування [6].

Зазвичай використовується така клінічна класифікація ЖКХ за стадіями:

- підвищена літогенність жовчі (доклінічна);
- безсимптомне камененосійство;
- «жовчна колика»;
- ускладнений холелітіаз.

Природний перебіг ЖКХ супроводжується зростанням каменів у середньому на 1—2 мм за рік. До появи перших симптомів зазвичай минає від 5 до 20 років, до того ж симптоми, як правило, з'являються в перші 5—10 років від формування каменів, частіше за їх невеликих розмірів.

Заведено вважати, що найхарактерніший клінічний симптом ЖКХ — це жовчна колика. Біль при цьому виникає гостро, швидко наростає, досягаючи максимуму інтенсивності, триває 1—3 год й поступово затихає за 15—30 хв, залишаючи після себе відчуття тяжкості, локалізується в епігастрії або у правому підребер'ї з іррадіацією вправо, може супроводжуватися нудотою та блюванням, минає спонтанно. Можливою, але неспецифічною є непереносимість жирної їжі. При цьому немає лихоманки й лейкоцитозу.

На основі результатів досліджень із залученням великої кількості хворих встановлено, що ЖКХ у більшості випадків (до 80 %) перебігає без якихось клінічних виявів. Тому слід чітко уявляти, що в більшості людей із ЖКХ немає ні суб'єктивних, ні фізикальних симптомів захворювання.

Підвищення літогенності жовчі на стадії сладжа можна діагностувати сонографічно (хоча його не завжди можна відрізнити від крові чи гною) або шляхом виявлення кристалів холестерину в дуоденальному вмісті, що є точнішим методом. На відміну від жовчних каменів, у 50 % пацієнтів біліарний сладж може закінчуватися спонтанно. Уже на стадії формування сладжа у 10 % хворих з'являються клінічні симптоми жовчної коліки, а в деяких і ускладнення. Безсимптомне камененосійство зазвичай виявляється випадково. Найчастіше це відбувається під час УЗД з приводу будь-якої іншої причини диспепсії. Під час обстеження пацієнта із жовчною колікою визначається болючість при пальпації в правому підребер'ї та характерні симптоми холециститу — Мерфі, Кера тощо, які, на відміну від самого холециститу, тривають недовго й минають разом із колікою.

Згідно з міжнародними рекомендаціями (програма «Euricterus»), указані клінічні вияви нале-

жать до диспепсії біліарного типу. У більшості пацієнтів із ЖКХ діагноз верифікується не за клінічними симптомами, а на основі даних УЗД жовчного міхура, для якого характерні висока специфічність (95—97 %) і чутливість (87—90 %) у разі виявлення каменів у жовчному міхурі, навіть якщо їх розмір не перевищує 3—4 мм. У випадку локалізації каменів у холедоку (холедохолітіаз) більш інформативні ендоскопічна ультрасонографія, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія (віртуальна холангіографія) та ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія.

До ускладнень ЖКХ зараховують калькульозний холецистит, холангіогенний панкреатит, холангіт, механічну жовтяницю, вторинний біліарний цироз печінки, рак жовчного міхура та проток (наявність конкрементів жовчного міхура підвищує ризик раку жовчного міхура в 3 рази, позапечінкових жовчних проток — у 2,1 разу), «вимкнений» жовчний міхур, стенозувальний папіліт (звуження фатерового соска внаслідок ушкодження конкрементами чи кристалами).

**Профілактика й лікування ЖКХ.** Профілактику ЖКХ слід починати ще на стадії підвищеної літогенності жовчі. У разі виявлення сладжа необхідне усунення регульованих чинників ризику. Насамперед це стосується змін характеру харчування: зменшення калорійності їжі та кількості тваринних жирів (олія слугує природним стимулятором скорочення жовчного міхура й повинна залишатися в раціоні), збільшення вмісту рослинних волокон і Са-вмісних продуктів [10]. Таким пацієнтам протипоказане голодування. Небажаний прийом деяких медикаментів: оральних контрацептивів, ентеросорбентів, антацидів, спазмолітиків і цефтріаксону (останній здатен викликати утворення сладжа в третини хворих). Необхідне своєчасне лікування інфекції жовчовивідних шляхів. Для пацієнтів із гіпомоторною дискінезією та деформацією жовчного міхура можуть бути корисними холеретики й холекінетики. У разі гіперхолестеринемії можливе застосування статинів [5]: вони також зменшують ризик хірургічного втручання [21]. За відсутності спонтанного виходу сладжа протягом 3—6 міс доцільно обговорити з хворим можливість медикаментозної терапії. Єдиним методом такої терапії є тривалий прийом урсодезоксихолієвої кислоти (УДХК).

За наявності безсимптомного камененосійства нині немає доказів переваг холецистектомії перед спостереженням. Тому тактика ведення таких пацієнтів визначається як тактика очікування з виключенням впливу факторів, що провокують розвиток ускладнень [9, 11, 12]. Це пов'язано з тим, що наслідки холецистектомії самі собою

можуть супроводжуватися клінічними симптомами. З одного боку, за відсутності жовчного міхура жовч постійно стікає в просвіт дванадцятипалої кишки, зокрема й натшесерце, і може викликати діарею, оскільки жовчні кислоти чинять проносний ефект, стимулюючи кишкову секрецію. З другого боку, після прийому їжі, особливо жирної, неконцентрованої жовчі може бути недостатньо для адекватного травлення. У зв'язку з цим знову ж може виникати діарея, але вже гіперосмолярна. Крім того, за наявності дисфункції сфінктера Одді внаслідок його гіпертонусу або стенозу закономірно підвищується тиск у біліарних і панкреатичних протоках, що само собою викликає біліарний біль. При цьому ситуація ускладнюється відсутністю жовчного міхура як резервуара жовчі. Тому за початкової відсутності симптомів ЖКХ холецистектомія може погіршити якість життя прооперованих пацієнтів.

Доцільне також виокремлення груп ризику, в яких хірургічне лікування може бути корисним і за відсутності «біліарних» симптомів. Так, холецистектомія як імовірно доцільна потребує обговорення в таких ситуаціях:

- камені діаметром більше 2,5 см;
- поліпи жовчного міхура: поліпи більше 10 мм самі собою достовірно частіше малігнізуються, а в поєднанні з ЖКХ ризик малігнізації ще вищий [2];
- гемолітична анемія;
- «вимкнений» жовчний міхур;
- оперативне лікування ожиріння [25].

Холецистектомія в безсимптомних пацієнтів також може бути доцільною, якщо передбачається тривалий період їх перебування без можливості одержання в разі необхідності кваліфікованої хірургічної допомоги.

Поява симптомів є безумовним показанням до оперативного лікування [13]. Найчастіше у світі при ЖКХ проводиться лапароскопічна холецистектомія й тільки у 7 % хворих — планова відкрита холецистектомія [12].

Нині єдиний доступний терапевтичний метод лікування ЖКХ — пероральна літолітична терапія препаратами УДХК. Вона можлива за наявності невираженого болю, відсутності ускладнень і/або відмови від оперативного лікування, а також у разі безсимптомного камененосійства, за бажанням пацієнта [5, 24]. Розчинні лише холестеринові камені діаметром менше 5 мм або декілька дрібних загальним розміром менше 1,5—2 см, а жовчний міхур має нормально функціонувати, тобто скорочуватися після пробного сніданку. Цим критеріям відповідають приблизно 15—20 % пацієнтів із ЖКХ.



Рисунок. Алгоритм ведення пацієнтів із біліарним сладжем і конкрементами жовчного міхура

Результати такого лікування передовсім залежать від розміру каменів (за розміру < 5 мм 90 % каменів розчиняються за 6 міс) і поліпшуються після збільшення тривалості терапії. Процес літолізу слід контролювати сонографічно не рідше одного разу на 6 міс. Критерієм ефективності слугує зменшення розміру каменя більш ніж на 1 мм за місяць. Навіть після повного розчинення каменів лікування слід продовжувати ще не менше 3 міс. На жаль, у пацієнтів зі змішаними каменями літолізу досягти не вдається. До того ж навіть успішне розчинення каменів не усуває умов для їх нового утворення. Тому частота рецидивів ЖКХ досягає 10 % на рік. Особливість рецидиву — його латентний безбольовий перебіг. Однією з ранніх ознак можливого рецидиву є утворення біліарного сладжа, у разі виявлення якого слід призначати препарати УДХК.

## Література

1. Ashburn D.D., Reed M.J. Gastrointestinal system and obesity // *Crit. Care Clin.* — 2010. — Oct., Vol. 26, N 4. — P. 625–627.
2. Choi S.Y., Kim T.S., Kim H.J. et al. Is it necessary to perform prophylactic cholecystectomy for asymptomatic subjects with gallbladder polyps and gallstones? // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Jun., Vol. 25, N 6. — P. 1099–1104.
3. Conte D., Fraquelli M., Giunta M. et al. Gallstones and liver disease: an overview // *J. Gastrointest. Liver Dis.* — 2011. — Mar., Vol. 20, N 1. — P. 9–11.

Екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія (ЕУХЛ) у хворих на ЖКХ виявилася малоефективною й нині широко не застосовується.

Тактику ведення пацієнтів із ЖКХ залежно від її варіантів представлено в алгоритмі (рисунок), опублікованому 2009 р. в 5-му виданні авторитетного посібника *Textbook of Gastroenterology* під редакцією Tadataka Yamada [16].

Таким чином, ЖКХ в переважній більшості випадків — це не лише хірургічна патологія. Ведення хворих із ЖКХ вимагає диференційованого підходу, який дає змогу вирізнити тих, хто справді потребує хірургічного лікування. За відсутності симптомів відмова від необгрунтованої холецистектомії підвищує якість життя пацієнтів. Однак при рецидивуванні та прогресуванні симптомів своєчасне оперативне втручання запобігає загрозливим для життя ускладненням ЖКХ.

4. Desbeaux A., Hec F., Andrieux S. et al. Risk of biliary complications in bariatric surgery // *J. Visc. Surg.* — 2010. — Aug., Vol. 147, N 4. — P. e217–220.
5. Di Ciaula A., Wang D.Q., Wang H.H. et al. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2010. — Jun., Vol. 39, N 2. — P. 245–264.
6. Dray X., Joly F., Reijasse D. et al. Incidence, risk factors, and complications of cholelithiasis in patients with home parenteral nutrition // *J. Am. Coll. Surg.* — 2007. — Jan., Vol. 204, N 1. — P. 13–21.
7. Ebert E.C., Nagar M., Hagspiel K.D. Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease // *Clin.*



- Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Jun., Vol. 8, N 6. — P. 483—489, quiz. e70.
8. Ezer A., Torer N., Nursal T.Z. et al. Incidence of congenital hemolytic anemias in young cholelithiasis patients // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Nov., Vol. 21 (16), N 43. — P. 5457—5461.
  9. Festi D., Reggiani M.L., Attili A.F. et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Apr., Vol. 25, N 4. — P. 719—724.
  10. Gaby A.R. Nutritional approaches to prevention and treatment of gallstones // *Altern. Med. Rev.* — 2009. — Sep., Vol. 14, N 3. — P. 258—267.
  11. Glasgow R.E., Mulvihill S.J. Treatment of Gallstone Disease // *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, 9th edition.* — Elsevier, 2010. — P. 1121—1138.
  12. Gurusamy K.S., Davidson B.R. Surgical treatment of gallstones // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2010. — Jun., Vol. 39, N 2. — P. 229—244.
  13. Gurusamy K.S., Samraj K., Fusai G. et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for biliary colic // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2008. — Oct., Vol. 8, N 4. — CD007196.
  14. Huang S.M., Yao C.C., Pan H. et al. Pathophysiological significance of gallbladder volume changes in gallstone diseases // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Sep., Vol. 14 (16), N 34. — P. 4341—4347.
  15. Jonkers I.J., Smelt A.H., Ledebor M. et al. Gall bladder dysmotility: a risk factor for gall stone formation in hypertriglyceridaemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil // *Gut.* — 2003. — Jan., Vol. 52, N 1. — P. 109—115.
  16. Ko C.W., Lee S. Gallstones // *Textbook of Gastroenterology, 5th edition.* Edited by Tadataka Yamada. — Wiley-Blackwell, 2009. — P. 1952—1977.
  17. Krawczyk M., Wang D.Q., Portincasa P. et al. Dissecting the genetic heterogeneity of gallbladder stone formation // *Semin. Liver Dis.* — 2011. — May., Vol. 31, N 2. — P. 157—172.
  18. Lichtenstein D.R. Hepatobiliary complications of inflammatory bowel disease // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2011. — Oct., Vol. 13, N 5. — P. 495—505.
  19. Mackillop L., Williamson C. Liver disease in pregnancy // *Postgrad. Med. J.* — 2010. — Mar., Vol. 86, N 1013. — P. 160—164.
  20. Maurer K.J., Carey M.C., Fox J.G. Roles of infection, inflammation, and the immune system in cholesterol gallstone formation // *Gastroenterology.* — 2009. — Feb., Vol. 136, N 2. — P. 425—440.
  21. Merzon E., Weiss N.S., Lustman A.J. et al. Statin administration and risk of cholecystectomy: a population-based case-control study // *Expert Opin. Drug. Saf.* — 2010. — Jul., Vol. 9, N 4. — P. 539—543.
  22. Navaneethan U., Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2010. — Sep., Vol. 16, N 9. — P. 1598—1619.
  23. Poddar U. Gallstone disease in children // *Indian Pediatr.* — 2010. — Nov., Vol. 7 (47), N 11. — P. 945—953.
  24. Portincasa P., Di Ciaula A., Wang H.H. et al. Medicinal treatments of cholesterol gallstones: old, current and new perspectives // *Curr. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 16, N 12. — P. 1531—1542.
  25. Sakkak I., Avsar F.M., Cosgun E. et al. Management of concurrent cholelithiasis in gastric banding for morbid obesity // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Sep., Vol. 23, N 9. — P. 766—769.
  26. Shen Y., Zhang Q., Chen L. et al. Effect of Escherichia coliform on the biomineralization of calcium bilirubinate in mimic systems // *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* — 2008. — Aug., Vol. 1 (65), N 1. — P. 11—17.
  27. Smelt A.H. Triglycerides and gallstone formation // *Clin. Chim. Acta.* — 2010. — Nov., Vol. 11 (411), N 21—22. — P. 1625—1631.
  28. Stinton L.M., Myers R.P., Shaffer E.A. Epidemiology of gallstones // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2010. — Jun., Vol. 39, N 2. — P. 157—169.
  29. Stokes C.S., Krawczyk M., Lammert F. Gallstones: environment, lifestyle and genes // *Dig. Dis.* — 2011. — Vol. 29, N 2. — P. 191—201.
  30. Wang D.Q.-H., Afdhal N.H. Gallstone Disease // *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, 9th edition.* — Elsevier, 2010. — P. 1089—1120.
  31. Wang H.H., Portincasa P., Liu M. et al. Effect of gallbladder hypomotility on cholesterol crystallization and growth in CCK-deficient mice // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2010. — Feb., Vol. 1801, N 2. — P. 138—146.

*Н.Н. Руденко, О.В. Томаш, Т.А. Пархоменко, О.Е. Супрун*

### **Желчнокаменная болезнь: всегда ли нужно хирургическое вмешательство?**

В обзорной статье с позиций доказательной медицины представлены последние данные по распространенности и патофизиологии желчнокаменной болезни (ЖКБ). Статья подробно анализирует факторы риска камнеобразования в желчном пузыре, клиническую картину и течение заболевания. В зависимости от факторов риска, клинических проявлений и стадии ЖКБ обсуждена тактика ведения пациентов: наблюдение, консервативная терапия, хирургическое вмешательство.

*M.M. Rudenko, O.V. Tomash, T.A. Parkhomenko, O.E. Suprun*

### **Gallstone disease: is surgical intervention always necessary?**

The review article presents recent data on the prevalence and pathophysiology of gallstone disease (GSD) from the standpoint of evidence-based medicine. The article presents the detailed analysis of the risk factors for stone formation in the gall bladder, the clinical picture and course of the disease. The tactics patients' management: observation, conservative treatment, surgical intervention, has been discussed depending on the risk factors, clinical manifestations and stages of GSD.