

## Хронічний холецистит і жовчнокам'яна хвороба.

### Етапи механізмів формування, сучасні діагностично-лікувальні підходи



Ю.М. Степанов

4-5 квітня відбулася XXVI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України – знакова подія для вітчизняних профільних фахівців. У рамках заходу наш кореспондент взяв інтерв'ю в південного експерта галузі, члена-кореспондента НАМН України, директора ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро), доктора медичних наук, професора Юрія Мироновича Степанова. В ході розмови Юрій Миронович окреслив сучасні наукові погляди щодо проблеми жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) і поділився особистим практичним досвідом стосовно підходів до діагностики, лікування та профілактики цього захворювання.

#### Яким є сучасне розуміння ЖКХ?

– ЖКХ – захворювання гепатобілярної системи, обумовлене порушенням обміну холестерину та білірубину з утворенням каменів у жовчному міхурі (ЖМ) і жовчних шляхах із можливим розвитком ускладнень. ЖКХ – одне з найпоширеніших захворювань жовчовивідних шляхів (ЖВШ) у всьому світі, що уражає ≈1 з 1000 людей. Камені в ЖМ спостерігають у 10-20% дорослого населення світу; в >20% із них розвиваються клінічні симптоми [1].

Наприкінці 1990-х років розроблено Робочу класифікацію ЖКХ, яка надає розуміння того, що це захворювання розпочинається задовго до того, як діагностують камені в ЖМ або в жовчній протоці.

Згідно із цією класифікацією, виокремлюють такі стадії ЖКХ [2]:

1. Фізико-хімічна – початок процесу формування захворювання, коли ще немає каменів, а наявний біліарний сладж.

2. Стадія калькульозу:

- латентна (безсимптомна);
- з клінічними проявами.

3. Ускладнення:

- гострий чи хронічний панкреатит;
- механічна жовтяниця;
- «відключений» ЖМ;
- водянка ЖМ;
- емпієма ЖМ;
- перфорація ЖМ;
- нориці ЖМ та ін.

За хімічною будовою виокремлюють холестеринові (в 70-90% випадках), пігментні (чорні, коричневі) та змішані жовчні конкременти.

#### ЖКХ у МКХ-10

- K 80.0 Холелітіаз
- K 80.0 Камені жовчного міхура з гострим холециститом
- K 80.1 Камені жовчного міхура з хронічним холециститом
- K 80.2 Камені жовчного міхура без холециститу
- холецистолітіаз
- холедохолітіаз
- камені міхурової протоки
- K 80.3 Камені жовчної протоки з холангітом
- K 80.4 Камені жовчної протоки з холециститом
- K 80.5 Камені жовчної протоки без холангіту та холециститу

#### Якими є фактори ризику каменеутворення?

– Приблизно 15 років тому запропоновано та не втратило своєї актуальності й сьогодні правило 5F (fair, female, forty, fat, fertile), згідно з яким групу ризику щодо ЖКХ становлять біляві жінки віком >40 років із вагітностями в анамнезі, із надлишковою масою тіла / ожирінням.

Серед факторів ризику холестеринових та змішаних каменів – висококалорійна (збагачена на холестерин і біда на харчові волокна) дієта,

гіперліпідемія, цукровий діабет, спадковість, вагітність, вплив жіночих статевих гормонів, застосування пероральних контрацептивів, лікування фібратами, тривале парентеральне харчування, голодування, аномалії розвитку жовчовивідної системи, дисмоторика ЖМ, дистонія сфінктера Одді.

До факторів ризику формування пігментних каменів належать хронічний гемоліз, алкогольний цироз печінки, хронічні інфекції ЖВШ, гельмінтози, старший вік, демографічні та інші чинники.

#### Як дебютує ЖКХ і якою є лікувальна тактика в разі цієї хвороби?

– Розвиток захворювання розпочинається з перенасичення жовчі – спостерігається зсув рівноваги в бік збільшення холестерину та/або зменшення пулу жовчних кислот. За умов дисліпідемії, гіперхолестеринемії відбувається перенасичення жовчі холестерином. Дисмоторика та нерегулярне випорожнення ЖМ зумовлюють застій жовчі. Згодом відбувається утворення ядра каменю – нуклеація.

Під час фізико-хімічної стадії, коли ще не сформовані камені, важливим є усунення факторів ризику та зниження літогенності жовчі. За наявності сформованих конкрементів показане нехірургічне або хірургічне лікування. Після холецистектомії актуальним є питання профілактики каменеутворення в жовчних протоках.

#### Чи слід розчиняти камені ЖМ за допомогою урсодезоксихолевої кислоти (УДХК)?

– Літоліз із застосуванням УДХК окремо або в поєднанні з екстракорпоральною ударно-хвильовою літотрипсією в разі каменів ЖМ не рекомендують.

#### Коментар EASL 2016

Метааналіз досліджень літолізу із застосуванням УДХК показав нібито певну ефективність терапії у пацієнтів із невеликими некальцинованими каменями у функціонуальному ЖМ (63% пацієнтів позбулися каменів через >6 міс). Водночас спостерігали недостатню ефективність у попередженні симптомів та ускладнень, що виникали згодом, оскільки спостерігалася висока частота віддалених рецидивів (25-64% через 5 років і 49-80% – через 10 років).

#### Як лікувати симптомні камені ЖМ?

– Холецистектомія – найкращий варіант лікування симптомних каменів ЖМ (докази середньої якості, сильна рекомендація).

#### Коментар EASL 2016

Альтернативу лапароскопічній холецистектомії може становити холелітична терапія УДХК. Однак альтернативні методи терапії не можуть бути рекомендовані через довготривале лікування, високу частоту рецидивів каменів у ЖМ і недостатню ефективність у попередженні симптомів й ускладнень після лікування.

#### Якою є перспектива перебігу безсимптомної ЖКХ?

– Згідно з даними Японської практичної настанови з ведення пацієнтів із холелітіазом (2021), у 2-4% випадків безсимптомні камені в ЖМ стають симптомними протягом 1 року після встановлення діагнозу. Очікується, що ½ безсимптомних пацієнтів залишатимуться безсимптомними протягом усього життя. Хворі з безсимптомними каменями в ЖМ мають 0,3% ризик розвитку гострого холециститу, 0,2% – ризик розвитку механічної жовтяниці та 0,04-1,5% ризик розвитку гострого панкреатиту [4].

#### Чи має ЖКХ онкологічний потенціал і яку роль відіграє ультрасонографія в диференційній діагностиці поліпів і псевдополіпів ЖМ?

– Частота раку ЖМ, пов'язаного із ЖКХ, становить ≈0,1-0,5%. Захворюваність на рак ЖМ унаслідок безсимптомних каменів у ЖМ спостерігають рідко (0-0,5%). Водночас холецистектомія має бути розглянута в пацієнтів із високим ризиком раку ЖМ навіть при безсимптомному перебігу ЖКХ. До групи високого ризику раку ЖМ належать пацієнти з каменями розміром >3 см, поліпами >10 мм, порцеляновим ЖМ, надмірно потовщеними стінками ЖМ і повністю заповненим камінням ЖМ. Практичні рекомендації з лікування ЖКХ представлені в таблиці 1 [4].

За наявності в пацієнта поліпа в ЖМ слід відповісти на запитання, чи це справжній поліп, чи стеатозний поліп на тлі стеатозу стінки (в т. ч. ЖМ). У цих випадках використовують кольорову доплер-оцінку наявності васкуляризації. При виявленні ознак кровотоку роблять висновок, що це справжній поліп, за їхньої відсутності – псевдополіп. У справжніх поліпів і псевдополіпів різні онкологічні потенціали. Так, в останніх онкологічний потенціал наближається до нуля.

Високоякісне діагностичне дослідження стінки ЖМ, яке проводять в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», дозволяє диференціювати дрібні пристігнічі утворення з мінімальною васкуляризацією.

Основу формування холестеринових конкрементів становлять «перенасичення» жовчі холестерином, кристалізація і зниження скорочувальної здатності ЖМ. З огляду на значний внесок порушень біліарної моторики в розвиток хронічного калькульозного холециститу важливим є своєчасне лікування біліарної дисфункції [4]. Варіанти біліарних дисфункцій представлені в таблиці 2.

#### Якою є сучасна медикаментозна терапія біліарних дисфункцій?

– Медикаментозна терапія включає насамперед застосування спазмолітичних препаратів, зазвичай селективних (мебеверин, альверин, отилонію бромід, пінаверію бромід), інгібіторів протонної помпи для олужнення дванадцятипалої кишки, що зумовлює додаткову релаксацію сфінктера Одді, жовчогінних засобів.

Таблиця 1. Практичні рекомендації з лікування ЖКХ [4]

CQ-3-(1)-1	CQ-3-(1)-2	CQ-3-(2)-2
Чи рекомендована холецистектомія замість подальшого спостереження безсимптомним пацієнтам із холецистолітіазом?	Чи рекомендована холецистектомія замість безопераційного лікування симптомних каменів у ЖМ?	Чи рекомендується видалення каменя при безсимптомному холедохолітіазі замість подальшого спостереження без лікування?
<b>Рекомендація</b>	<b>Рекомендація</b>	<b>Рекомендація</b>
Холецистектомія має бути розглянута для пацієнтів із високим ризиком раку ЖМ	Лапароскопічна холецистектомія рекомендована при симптомних каменях ЖМ	Видалення конкременту пропонується при безсимптомному холедохолітіазі через ризик холангіту та інших ускладнень

Таблиця 2. Варіанти біліарних дисфункцій

Первинні	Вторинні
Пов'язані з соматовегетативними розладами, стресовими факторами, що спричиняють ослаблення регулювання вищих вегетативних центрів, розлад нейрогуморальних регуляторних механізмів, згодом – порушення моторики ЖВШ	Спостерігають: <ul style="list-style-type: none"> <li>• при гормональних розладах, лікуванні соматостатином, цукровому діабеті, гепатиті, цирозі печінки, на тлі рефлюксної хвороби верхніх відділів шлунково-кишкового тракту як результат дуоденальної гіпертензії;</li> <li>• після оперативних втручань, у т. ч. холецистектомії (спостерігають недостатність сфінктера Одді з безперервним витіканням жовчі, рідше – його спазмом);</li> <li>• після дистальної резекції шлунка (ослаблення гормональної регуляції)</li> </ul>

Таблиця 3. Холелесан® – 4 ефекти в одній капсулі\*

Склад препарату	Ефекти			
	холеретичний	холекінетичний	холеспазмолітичний	гепатопротекторний
Моркви диної плодів екстракт густий	+	+	+	+
Нагідок квітів екстракт густий	+			+
Curcumin C3 Complex®, отриманий з куркуми довгої коренів	+	+		+
М'яти перцевої олія	+		+	+
Цмину піщаного квітів екстракт сухий	+	+		+

Примітка. \* Повноцінна комплексна дія лікарського засобу на захворювання печінки та ЖМ можлива тільки після курсового лікування, згідно з інструкцією для медичного застосування ЛЗ Холелесан®, капсули.

Так, препарат Холелесан® (виробництва ПАТ «Київмедпрепарат», Корпорація «Артеріум», Україна) – багатокомпонентний засіб натурального походження, фармакологічні властивості якого обумовлені сукупною дією комплексу біологічно активних речовин, що входять до його складу (табл. 3). Препарат стимулює утворення жовчі, покращує її відтік, усуває болісні спазми ЖВШ, покращує роботу печінки. Тобто Холелесан® – це 4 ефекти в 1 капсулі.

**Зокрема, Curcumin C3 Complex® – один із компонентів препарату Холелесан®; це комплекс із куркуміноїдів, отриманих із коренів куркуми довгої. До його складу входять 3 куркуміноїди: куркумін, бісдеметоксикуркумін і деметоксикуркумін. Переваги комплексу – це стандартизований екстракт, у складі якого щонайменше 95% куркуміноїдів, що забезпечує постійний рівень активних інгредієнтів у кожній дозі. Це єдиний куркумін на ринку, розглянутий і визнаний Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA), що отримав статус GRAS (Generally Recognized as Safe). Його ефективність та безпека також підтверджені Європейським агентством із лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA). Curcumin C3 Complex® є запатентованою торговою маркою корпорації Sabinsa та клінічно визнаний біопротектором [5].**

Схема застосування препарату Холелесан® – 1-2 капсули 3 р/добу за 30 хв до прийому їжі. Максимальна добова доза – 6 капсул. Курс лікування становить 20 днів. У дітей віком >6 років препарат застосовують за призначенням лікаря.

Початок дії препарату спостерігають досить швидко: фракція викиду ЖМ підвищується вже на 15-й хв після прийому препарату, що дозволяє застосовувати Холелесан® у тому числі з метою скорочення ЖМ під час ультразвукового дослідження [6]. Ефективність препарату оцінювали в дослідженні А.Е. Дорофеева та М.М. Руденка (2019). Згідно з отриманими результатами, через 3 тиж лікування препаратом Холелесан® у хворих спостерігалось поліпшення стану, що виявилось в зменшенні інтенсивності болю на 51% за візуальною аналоговою шкалою, а 23,3% пацієнтів узагалі не відчували болю [7].

Згідно з даними професора Н.В. Харченко, вже через 15 хв після прийому препарату Холелесан® фракція викиду ЖМ перевищує відповідний показник для референтного засобу (рис.) [6].

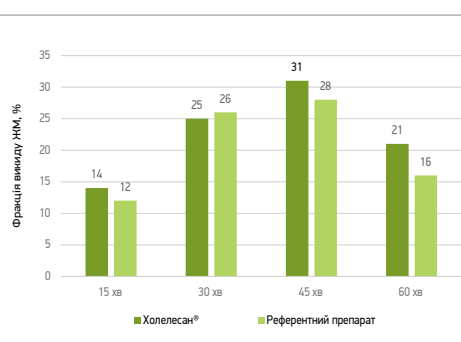


Рис. Ефект препарату Холелесан® після застосування першої капсули

## Висновки

- 1 ЖКХ – актуальна проблема сучасної медицини, пов'язана з багатьма факторами у формуванні та розвитку, серед яких порушення нейрогуморальної регуляції, метаболічні розлади (дисліпідемія).
- 2 ЖКХ слід розглядати як стан, який має декілька етапів: від фізико-хімічної стадії (біліарний сладж) і клінічно може супроводжуватися безсимптомним перебігом та наявністю симптомів.
- 3 Порушення біліарної моторики – важливий ініціуювальний фактор розвитку ЖКХ, який потребує ретельного обстеження і своєчасної корекції за допомогою комплексних підходів, включаючи призначення жовчогінних засобів.

## Література

1. 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. PMID: 27121416.
2. Передерій В.Г., Ткач С.М. Клінічні лекції з внутрішніх хвороб в 2-х томах. Том 2. – К, 1998. – С. 232-239.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. J Hepatol. 2016 Jul; 65 (1): 146-181. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.005. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27085810.
4. Fujita N., Yasuda I., Endo I., Isayama H., Iwashita T., Ueki T., Uemura K., Umezawa A., Katanuma A., Katayose Y., Suzuki Y., Shoda J., Tsuyuguchi T., Wakai T., Inui K., Unno M., Takeyama Y., Itoi T., Koike K., Mochida S. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2021. J Gastroenterol. 2023 Sep; 58 (9): 801-833. doi: 10.1007/s00535-023-02014-6. Epub 2023 Jul 15. PMID: 37452855; PMCID: PMC10423145.
5. Notice to US Food and Drug Administration of the Conclusion that the Intended Use of Curcumin is Generally Recognized as Safe.
6. Харченко Н.В., 2015. Відкрите порівняльне рандомізоване дослідження з попередньої оцінки ефективності та підбору доз на основі параметрів фармакодинаміки, а також оцінки безпеки препарату Холелесан®, капсули, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), в порівнянні з препаратом Хофітол виробництва Laboratories Rosa-Phytopharm (Франція), у пацієнтів із дисфункцією жовчного міхура за гіпокінетичним типом.
7. Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н. (2019) Исследование фитопрепарата Холелесан® у больных с функциональной патологией желчевыводящих путей и кишечника. Сучасна гастроентерологія, 1 (105): 53-58.

Підготувала Віталіна Хмельницька



## 4 ефекти в одній капсулі\*:



Стимулює утворення жовчі



Усуває болісні спазми жовчовивідних проток



Покращує відтік жовчі



Покращує роботу печінки

**Склад:** 1 капсула містить: моркви дикої плодів і нагідок квітів екстракту густого, (7,75-13,4):1, отриманого із моркви дикої плодів (*Daucus carota*) та нагідок квітів (*Calendula officinalis*), екстрагент етанол 70%, в перерахунок на суху речовину – 60 мг; цмину піщаного квітів екстракту сухого (*Helichrysum arenarium florex*), (40:1), екстрагент етанол 50 % (об/об) – 50 мг; куркумін С3 комплексу, отриманого з куркуми довгої коренів (*Curcuma longa rhizomes*), (64-66):1, екстрагент етилацетат – 20 мг; куркуми довгої олії (турмеронової олії) – 5 мг; м'яти перцевої олії – 7,5 мг. **Лікарська форма:** капсули №30. **Показання:** хронічний некалькульозний холецистит. Дискінезія жовчовивідних шляхів. Хронічний гепатит (у складі комплексного лікування).

**Протипоказання:** підвищена чутливість до компонентів препарату, обструкція жовчних шляхів, холангіт, нагноєння (емпієма) жовчного міхура, жовчнокам'яна хвороба, гострі запальні захворювання печінки та жовчного міхура, тяжка печінкова недостатність, тяжка ниркова недостатність, непрохідність сечовивідних шляхів, гострі захворювання нирок. **Побічні реакції:** з боку системи травлення: відчуття дискомфорту і здуття живота, буркотіння в кишечнику, діарея, свербіж в ділянці заднього проходу, нудота, відрижка. З боку центральної нервової системи: запаморочення, сонливість, головний біль, відчуття тяжкості в голові. **Інші побічні ефекти:** відчуття жару, почервоніння обличчя.

\* Повноцінна комплексна дія лікарського засобу на захворювання печінки та жовчного міхура можлива тільки після курсового лікування, згідно інструкції для медичного застосування. Реєстраційне посвідчення UA/15899/01/01 необмежений з 01.10.2021. Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики та/або розміщується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Власник РП та виробник: АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Сакаганського 139. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 26.04.2024.

Ближче до людей

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

