

ВОЗМОЖНОСТИ КОНТАКТНОГО ЛИТОЛИЗА В ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Размахнин Е.В., Лобанов С.Л., Коновалова О.Г.

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита
ГУЗ ГКБ № 1, г. Чита

РЕЗЮМЕ

Для лечения калькулезного холецистита у пациентов с высоким риском оперативного вмешательства и при лечении холедохолитиаза при стремлении к сохранению сфинктерного аппарата фатерова соска предлагается использовать контактный литолиз желчных камней камнерастворяющей смесью октановой кислоты и глицерина в соотношении 1 : 1.

Обоснована возможность растворения камней в экспериментах *in vitro* ($n = 51$) и *in vivo* ($n = 35$), подтверждена низкая токсичность и высокая эффективность предлагаемой методики. В экспериментах *in vitro* для более удобной оценки результатов был введен условный коэффициент K' , отражающий время растворения конкремента в минутах в пересчете на 1 мг массы камня. В экспериментах *in vitro* $K' = 5,76$ ($n = 51$). Отмечено, что в группе конкрементов с низкой степенью минерализации при использовании камнерастворяющей смеси $K' = 4,50$ ($n = 15$), при средней $K' = 5,76$ ($n = 17$), при высокой $K' = 6,88$ ($n = 19$).

В эксперименте *in vivo* использовано 35 половозрелых кроликов, после моделирования желчнокаменной болезни через холецистостому производилось введение камнерастворяющей смеси из расчета 0,2 мл/кг массы тела один раз в день. Низкоминерализованные конкременты растворились во всех случаях (после двукратного введения), среднеминерализованные – в течение 3 дней и более, высокоминерализованные – на 4-е сут лечения. После лечения гистологически и биохимически не обнаружено выраженного токсического действия препарата.

В клинике возможно наложение микрохолецистостомы под ультразвуковым (УЗ) наведением, промывание просвета желчного пузыря, купирование острого воспалительного процесса с последующим введением растворителя и контролем за растворимостью камней при помощи ультразвукового исследования либо используя фистулохолангиографию. При холедохолитиазе, особенно при резидуальных камнях холедоха, при стремлении к сохранению сфинктерного аппарата фатерова сосочка возможно введение камнерастворяющей смеси через гепатикохоледохостому, установленную чрескожно, чреспеченочно под УЗ-наведением, либо через назобилиарный дренаж, установленный эндоскопически через фатеров сосок. Преимущества этого метода по сравнению с аналогами заключаются в меньшей токсичности растворителя, скорости лизирующего эффекта, эффективности способа при конкрементах различного состава (холестериновых и пигментных). По сравнению с традиционными способами лечения желчнокаменной болезни данная методика отличается минимальной инвазивностью и, соответственно, позволяет значительно уменьшить риск развития интра- и послеоперационных осложнений, как местных, так и общих, и существенно сократить срок лечения больных и пребывание их в стационаре.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: литолиз, желчнокаменная болезнь, растворитель, камнерастворяющая смесь.

Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) относится к наиболее распространенным заболеваниям в мире и занимает третье место после сердечно-сосудистых заболе-

ваний и сахарного диабета. Применение традиционных хирургических и эндоскопических методов лечения, несмотря на значительный прогресс в их развитии, сопровождается относительно высоким процентом осложнений и летальных исходов, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста [1, 2], особенно это касается лечения холедохолитиаза. Имеющиеся

✉ Размахнин Евгений Владимирович, тел.: 8 (3022) 41-11-05, 8-924-277-4109; e-mail: e.razmakhnin@mail.ru

малоинвазивные технологии не лишены недостатков: эндоскопическая папиллосфинктеротомия ведет в последующем к нарушению замыкательной функции сфинктера с развитием холангита, к тому же не гарантирует удаления крупных камней, лапароскопическая ревизия холедоха достаточно трудоемка и не всегда успешна, внутрипеченочный литиаз чаще всего вообще остается без лечения ввиду труднодоступности.

Следовательно, необходим поиск новых, мало-травматичных способов лечения холангиолитиаза, особенно у лиц, имеющих высокий риск оперативного вмешательства.

Контактный литолиз в лечении желчнокаменной болезни пытались применять с начала прошлого столетия. Для этих целей использовались различные препараты: диэтиловый эфир, гепарин, метил-трет-бутиловый эфир, этил-трет-бутиловый эфир, хлороформ, препараты желчных кислот, монооктаноин, клофибрат, цитрат и т.д. Обобщая предшествующий опыт, следует отметить невысокую эффективность указанных растворителей, в основном действующих на холестериновые желчные конкременты, и достаточно выраженные побочные эффекты, которые проявлялись в виде ulcerогенного, гепатотоксического, нефротоксического эффектов, что не давало возможности широко использовать данный метод в клинике [3–5]. Следовательно, необходим препарат, который хорошо растворяет холестериновые и пигментные конкременты, обладает низкой токсичностью, желателен уже применяемый в фармацевтической промышленности.

Материал и методы

В качестве средства, используемого для производства контактного растворения желчных камней, предлагается смесь октановой кислоты с глицерином в соотношении 1 : 1.

Октановая кислота (n-октановая кислота, каприловая кислота) $C_7H_{15}COOH$ – одноосновная предельная карбоновая кислота (насыщенная жирная кислота), бесцветная маслянистая жидкость с неприятным запахом. Содержится в виде глицерида в коровьем масле и особенно в кокосовом жире, найдена в лимбургском сыре, в сивушном масле (в виде изоамилового эфира) и свекловичной патоке. Октановая кислота находит свое применение в медицине: комплекс с каприловой кислотой нормализует микробиоценоз и работу пищеварительной системы, участвует в профилактике развития заболеваний воспалительного характера, укрепляет иммунную систему. Октановая кислота также применяется в пищевой промышленности и в качестве сырья для получения этилкаприлата – синте-

тического ароматического вещества, используемого для создания пищевых эссенций для ароматизации кондитерских изделий. Является продуктом для синтеза α -липоевой кислоты в митохондриях. Входит в состав плазмозамещающего препарата «Человеческий альбумин» в качестве вспомогательного вещества. Также используется для изготовления противовоспалительных кремов и мазей.

В эксперименте *in vitro* был использован 51 конкремент, извлеченный из желчного пузыря пациентов, оперированных по поводу желчнокаменной болезни лапароскопически. С помощью атомно-эмиссионного метода был определен минеральный состав камней. По преимущественному содержанию Ca^{2+} отобранные конкременты были условно разделены на три группы: низкоминерализованные, среднеминерализованные и высокоминерализованные. Низкоминерализованные в основном представлены холестериновыми конкрементами. Средне- и высокоминерализованные конкременты являлись смешанными и пигментными камнями по составу.

Начинали с конкрементов низкой минерализации и предварительно взвешивали каждый камень, помещали их в пробирки и заливали предлагаемым раствором. При этом в течение нескольких часов поддерживалась постоянная температура, равная температуре тела человека.

Глицерин добавляется с целью повышения вязкости раствора (для более длительного поддержания концентрации растворяющего вещества в желчном пузыре) и снижения возможной токсичности октановой кислоты. Вязкость раствора увеличивается за счет того, что вязкость глицерина в 254 раза превышает вязкость октановой кислоты [6].

В экспериментах *in vivo* соблюдены принципы гуманности, изложенные в директивах Европейского общества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Использовано 35 половозрелых кроликов-самцов массой тела 2,8–3,4 кг. Под наркозом (ксилазин 0,05 мл/кг массы тела внутримышечно и золетил 1,5 мг/кг массы тела внутримышечно) с добавлением местной анестезии с применением 0,25%-го новокаина в дозировке 40,0 выполнялась мини-лапаротомия в проекции дна желчного пузыря 3,0–4,0 см. Вскрывался желчный пузырь, подсаживался конкремент, извлеченный из желчного пузыря пациентов, оперированных по поводу желчнокаменной болезни, после чего накладывалась холецистостома при помощи подключичного катетера. Лапаротомная рана ушивалась послойно, наглухо. В 5 случаях были подсажены среднеминерализованные конкременты, в 25 – высокоминерализованные. Во время операции всем кроликам производился забор

крови из яремной вены для биохимического исследования. В крови исследовалось содержание билирубина, активность аминотрансфераз, содержание мочевины, креатинина и активность амилазы. В послеоперационном периоде проводилась инфузионная терапия однократно солевыми растворами в объеме 120 мл, антибиотикопрофилактика и введение обезболивающих препаратов. На 3-и сут после операции через холецистостому начинали вводить камнерастворяющую смесь, состоящую из октановой кислоты с глицерином в соотношении 1 : 1 в объеме 0,5 мл 1 раз в день из расчета 0,2 мл/кг массы тела, что примерно соответствует объему желчного пузыря, после чего дренаж пережимали. В начале эксперимента введение продолжали до 5 сут, после чего кроликов забивали, производилось вскрытие грудной и брюшной полостей с морфологическим исследованием органов и тканей. Так как растворение камней происходило полное, постепенно уменьшали количество дней введения до двух. Для гистологического исследования забирали стенку желчного пузыря, желудка, тонкой кишки, ткань печени, сердца, почек, головного мозга, а также забирали кровь для контрольного биохимического анализа. Отобранный секционный материал фиксировался в забуференном нейтральном 10%-м растворе формальдегида в течение 24 ч; после чего заливался в парафиновые блоки по общепринятой методике. Срезы толщиной 4 мкм получали стандартным способом; окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону (для селективной окраски соединительной ткани) и альциановым синим (рН 2,5) с постановкой ШИК-реакции (для выявления кислых и нейтральных мукополисахаридов и углеводов в тканевых образцах).

Для контроля было использовано 5 кроликов с подсаживанием конкрементов в просвет желчного пузыря без наложения холецистостомы и, соответственно, без введения растворителя.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft, США). Проверку на нормальность распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро–Уилки. В связи с тем что изучаемые показатели не подчинялись закону нормального распределения, применяли непараметрические методы: описательную статистику представляли медианой Me и межквартильным интервалом (25-й; 75-й перцентиль); сравнение независимых выборок проводили с помощью U -критерия Манна–Уитни для парных признаков. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$ [7].

Результаты

В экспериментах *in vitro* для более удобной оценки результатов был введен условный коэффициент K' , отражающий время растворения конкремента в минутах в пересчете на 1 мг массы камня.

Оптимальное соотношение октановой кислоты и глицерина 1 : 1 выведено экспериментально, это максимально возможная доля глицерина, при которой скорость растворения конкрементов осталась прежней. При увеличении доли глицерина литолитический эффект не наступает. При использовании предлагаемой камнерастворяющей смеси выяснилось, что в среднем $K' = 5,76$ ($n = 51$), отмечено, что растворимость конкрементов прямо пропорциональна степени их минерализации (табл. 1). Так, конкременты с высоким содержанием кальция растворяются медленнее на 52,9% ($p < 0,001$), чем конкременты с низким содержанием кальция, и на 19,4% ($p = 0,037$), чем камни со средним содержанием кальция. При этом в группе камней средней минерализации время растворения оказалось больше, чем в группе с низкой минерализацией, на 28,0% ($p < 0,001$).

Таблица 1

Растворимость конкрементов в зависимости от степени минерализации (Me (25-й; 75-й перцентили))			
Степень минерализации	Низкая ($n = 15$)	Средняя ($n = 17$)	Высокая ($n = 19$)
K'	4,50	5,76 $p < 0,001$	6,88 $p < 0,001$ $p_1 = 0,037$

Примечание. n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой конкрементов низкой минерализации; p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой конкрементов средней минерализации.

В эксперименте *in vivo* низкоминерализованные конкременты растворились во всех случаях введения раствора октановой кислоты в глицерине, среднеминерализованные при введении в течение 3 сут и более (после двукратного введения неполное растворение конкремента), высокоминерализованные на 4-е сут лечения (после двух- и трехкратного введения неполное растворение) (табл. 2).

Таблица 2

Эффективность способа в зависимости от количества дней введения раствора октановой кислоты в глицерине и степени минерализации конкрементов			
Количество дней введения	Низкоминерализованные ($n = 9$)	Среднеминерализованные ($n = 10$)	Высокоминерализованные ($n = 16$)
2 ($n = 6$)	+	±	±
3 ($n = 8$)	+	+	±
4 ($n = 8$)	+	+	+
5 ($n = 8$)	+	+	+
Контроль (без введения растворителя) ($n = 5$)	-	-	-

Примечание. + – конкремента после лечения не обнаружено; – – конкремент без существенных изменений; ± – неполное растворение конкремента.

Биохимические показатели, отражающие общетоксическую реакцию, значимо не изменились.

Во всех случаях успешного литолиза при морфологическом исследовании желчного пузыря отмечались стереотипные изменения в виде незначительного и умеренно выраженного острого экссудативного воспаления и умеренные дистрофические изменения покровного эпителия. В мышечной оболочке не отмечалось значимых особенностей. Лишь на серозной оболочке фиксировались изменения, отражающие постоперационный спаечный процесс.

Гистоархитектоника всех исследованных органов (желудка, тонкой кишки, сердца, почек, головного мозга) была сохранена, их ткани и клетки не имели значимых патологических изменений. Только в паренхиме печени отмечались явления белковой дистрофии части гепатоцитов.

Обсуждение

Таким образом, токсическое воздействие камнерастворяющей смеси октановой кислоты и глицерина незначительное и не ведет к выраженным макро- и микроскопическим патологическим изменениям, также не наблюдается общетоксического воздействия.

Уменьшение токсичности октановой кислоты при смешивании ее с глицерином обусловлено образованием значительного количества водородных связей, возникающих между ОН-группой кислоты и кислородом одного из гидроксильных глицерина, а также между ОН-группой глицерина и кислородом карбоксильной группы кислоты. Эти взаимодействия снижают реакционную способность октаноата и, следовательно, его токсичность [8].

В клинике подобную методику можно использовать при высоком риске оперативного лечения калькулезного холецистита, у пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелой сопутствующей патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Особенно актуально подобное лечение будет при острых формах холецистита. Возможно наложение микрохолецистостомы под УЗ-наведением, промывание просвета желчного пузыря, купирование острого воспалительного процесса с последующим введением растворителя и контролем за растворимостью камней при помощи УЗ-исследования либо фистулохолангиографии. Учитывая, что лечение желчнокаменной болезни в этом случае не радикальное, требуется в последующем длительный прием препаратов желчных кислот для профилактики рецидивов.

При холедохолитиазе, особенно при резидуальных камнях холедоха, при стремлении к сохранению сфинктерного аппарата фатерова соска, возможно введение камнерастворяющей смеси через гепатикохоледохостому, установленную чрескожно, чреспеченочно под УЗ-наведением либо через назобилиарный дренаж, установленный эндоскопически через фатеров сосок. Контроль над растворением конкрементов также можно осуществлять при помощи фистулохолангиографии либо ЭРПХГ.

Заключение

Высокая литолитическая активность камнерастворяющей смеси октановой кислоты и глицерина и при этом низкая токсичность позволяют предложить эту методику для лечения калькулезного холецистита при высоком риске оперативного вмешательства, а также при холедохолитиазе, при стремлении к сохранению сфинктерного аппарата фатерова соска. Преимущества этого метода по сравнению с аналогами заключаются в меньшей токсичности растворителя, быстроте лизирующего эффекта, эффективности способа при конкрементах различного состава (холестериновых и пигментных). По сравнению с традиционными способами лечения желчнокаменной болезни отличается минимальной инвазивностью и, соответственно, позволяет значительно уменьшить риск развития интра- и послеоперационных осложнений, как местных, так и общих, и существенно сократить срок лечения больных и пребывание их в стационаре.

Литература

1. Борисов А.Е. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей. СПб.: Скифия, 2003. 560 с.
2. Манцеров М.П., Мороз Е.В. Реактивный панкреатит после эндоскопических манипуляций на большом дуоденальном сосочке // Рос. жур. гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. 2007. № 3. С. 14–23.
3. Милонов О.Б., Гуреева Х.В. Современные аспекты растворения желчных камней // Хирургия. 1984. № 7. С. 144–150.
4. Пат. 2253473 РФ, МПК А61К35/78, А61М31/00. Способ растворения камней общего желчного протока / И.И. Таранов, Н.Л. Хашиев, В.Н. Ситников, В.А. Бондаренко, Д.И. Филимонов; заявитель и патентообладатель Ростовский государственный медицинский университет. № 2004121509/14; заявл. 13.07.04; опубл. 10.06.05.
5. Ташикинов Н.В., Николаев Е.В., Бояринцев Н.И. Пути оптимизации лечения острого холецистита, осложненного холедохолитиазом, у пациентов пожилого и старческого возраста // Дальневосточный мед. журн. 2009. № 1. С. 44–46.
6. Тиноко И. Физическая химия. Принципы и применение в биологических науках. М.: Техносфера, 2005. 744 с.
7. Герасимов А.Н. Медицинская статистика. М.: Мед. информ. агентство, 2007. 480 с.
8. Курц А.Л. Органическая химия. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2010. 544 с.

Поступила в редакцию 16.10.2013 г.

Утверждена к печати 19.12.2013 г.

Размахнин Евгений Владимирович (✉) – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ЧГМА (г. Чита).

Лобанов Сергей Леонидович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии с курсом урологии ЧГМА (г. Чита).

Коновалова Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ЧГМА (г. Чита).

✉ **Размахнин Евгений Владимирович**, тел.: 8 (3022) 41-11-05, 8-924-277-4109; e-mail: e.razmakhnin@mail.ru

OPPORTUNITIES OF CONTACT LITHOLYSIS IN THE TREATMENT OF GALLSTONE DISEASE

Razmakhnin Ye.V., Lobanov S.L., Konovalova O.G.

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Clinical Hospital no. 1, Chita, Russian Federation

ABSTRACT

For the treatment of calculouscholecystitis in patients with high-risk surgery in the treatment of choledocholithiasis in an effort to preserve the sphincter apparatus major duodenal papilla are encouraged to use the contact litholysis gallstones saxifragant mixture of octanoic acid – glycerol in a ratio of 1 : 1.

The possibility of dissolution of stones in experiments *in vitro* ($n = 51$) and *in vivo* ($n = 35$), confirmed the low toxicity and high efficiency of the proposed technique. *In vitro* experiments, for more convenient evaluation was introduced conditional coefficient (K) that reflects the time lithodialysis in minutes per 1 mg of the stone weight. In experiments *in vitro*: $K' = 5.76$ ($n = 51$). It is noted that in the group of stones with low mineralization using saxifragant mixture $K' = 4.50$ ($n = 15$), with an average $K' = 5.76$ ($n = 17$), high $K' = 6.88$ ($n = 19$).

In an *in vivo* experiment used 35 sexually mature rabbits after modeling cholelithiasischolecystitis was made through the introduction of a mixture of saxifragant rate of 0.2 ml/kg body weight once a day. Low-mineralized stones disappeared in all cases (after the double administration) medium mineralized when administered for 3 days or more, the highly mineralized 4 – day of treatment. After treatment, histologically and biochemically, were found pronounced toxic effects of the drug.

The clinic is possible to impose mikroholetsistostomy under ultrasound guidance, irrigation lumen of the gall bladder, treatment of acute inflammation, followed by solvent solubility and control of stones with ultrasound studies, or using fistuloholangiografiyu. When choledocholithiasis, especially when residual common bile duct stones in an effort to preserve the sphincter apparatus major duodenal papilla, possibly through the introduction of a mixture of saxifragant hepaticocholedochus established percutaneously transhepatic under ultrasound guidance, either through drainage nazobiliarny established endoscopically through major duodenal papilla. The advantages of this method compared to peers is less toxic solvent, speed lysing effect, the efficiency of the process calculi with different composition (cholesterol and pigment). Compared with the traditional methods of treatment of gallstone disease differs minimally invasive and thus significantly reduces the risk of intra- and postoperative complications, both local and general, and significantly shorten the treatment of patients and their stay in hospital.

KEY WORDS: litholysis, cholelithiasis, solvent, saxifragant mixture.

References

1. Borisov A.E. *Guidelines for surgery of the liver and biliary tract*. St Petersburg, Skifija Publ., 2003. 560 p. (in Russian).
2. Mancerov M.P., Moroz E.V. *Russian Journal of gastroenterology, hepatology, kolonoproktologii*, 2007, vol. 3, pp. 14–23 (in Russian).
3. Milonov O.B., Gureeva H.V. *Surgery*, 1984, vol. 7, pp. 44–150 (in Russian).
4. Patent 2253473 Russian Federation, MPK A61K35/78, A61M31/00. *The method of dissolution of common bile duct stones*. I.I. Taranov, N.L. Hashiev, V.N. Sitnikov, V.A. Bondarenko, D.I. Filimonov; Rostov State Medical University. No. 2004121509/14; zajavl. 13.07.04; opubl. 10.06.05 (in Russian).
5. Tashkinov N.V. Nikolaev E.V., Bojarincev N.I. *Far East Journal of Medicine*, 2009, vol. 1, pp. 44–46 (in Russian).
6. Tinoko I. *Physical Chemistry. Principles and applications in biological sciences*. Moscow, Tehnosfera Publ., 2005. 744 p. (in Russian).
7. Gerasimov A.N. *Medical statistics*. Moscow, Med. inform. agentstvo Publ., 2007. 480 p. (in Russian).
8. Kurc A.L. *Organic Chemistry*. Moscow, Binom. Laboratorijaznanij Publ., 2010. 544 p. (in Russian).

Razmakhnin Yevgeny V. (✉), Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Lobanov Sergey L., Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Konovalova Olga G., Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

✉ **Razmakhnin Yevgeny V.**, Ph.: +7 (3022) 41-11-05, +7-924-277-4109; e-mail: e.razmakhnin@mail.ru

Уважаемые читатели!

Предлагаем вам подписаться на наш журнал с любого номера

В 2014 году стоимость подписки на полугодие составляет 1500 рублей, на год — 3000 рублей.

Как оформить подписку на журнал «Бюллетень сибирской медицины»

На почте во всех отделениях связи

Подписной индекс **46319** в каталоге агентства Роспечати «Газеты и журналы 2014, 1-е полугодие».

В редакции

- Без почтовых наценок.
- С любого месяца.
- Со своего рабочего места.

По телефону (382-2) 51-41-53; факс (382-2) 51-53-15.

На сайте <http://bulletin.tomsk.ru>

Если вы являетесь автором публикаций или хотите приобрести наш журнал, он будет выслан вам наложенным платежом при заполнении заявки. Стоимость приобретения одного номера 400 рублей.

Заявку на приобретение журнала нужно выслать по адресу редакции:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107,

Научно-медицинская библиотека Сибирского государственного медицинского университета,

редакция журнала «Бюллетень сибирской медицины»,

тел. (8-3822) 51-41-53. E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru