

Гепатиколитиаз

© Л.А. МАРИНОВА, М.Д. БАЙДАРОВА, Б.И. МАКАТОВА, Г.С. ТИТОВ,
Б.Н. ГУРМИКОВ

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, Москва,
Российская Федерация

Гепатиколитиаз характеризуется образованием конкрементов во внутривенных желчных протоках и является трудноизлечимым заболеванием с частыми рецидивами, развитием хронического холангита и сепсиса, а также абсцессов печени. Кроме того, при отсутствии своевременно начатого и адекватного лечения на фоне гепатиколитиаза нередко развивается цирроз печени, а также внутривенный холангиоцеллюлярный рак. Недавние исследования свидетельствуют о растущей распространенности гепатиколитиаза, что, вероятно всего, связано с ростом миграции и изменениями в рационе питания на Западе. Золотым стандартом неинвазивной диагностики гепатиколитиаза является магнитно-резонансная холангиопанкреатография, которая значительно превосходит компьютерную томографию с внутривенным контрастированием и ультразвуковое исследование брюшной полости при визуализации внутривенных конкрементов и стриктур желчных протоков.

Основными принципами в лечении гепатиколитиаза являются извлечение конкрементов, коррекция связанных с ними стриктур и профилактика рецидива холангита. Методом выбора при гепатиколитиазе являются эндоскопические и чрескожные вмешательства, при безуспешности которых выполняются хирургические операции в различном объеме. Однако сведения по эффективности вмешательств, частоте развития осложнений и рецидивов, по данным разных авторов, значительно отличаются.

Выполнен анализ литературы по данной проблеме.

Ключевые слова: гепатиколитиаз; рецидивирующий пиогенный холангит; пероральная холангиоскопическая литотомия; чрескожная чреспеченочная холангиоскопическая литотомия; резекция печени; трансплантация печени

Hepatolithiasis

© L.A. MARINOVA, M.D. BAYDAROVA, B.I. MAKATOVA, G.S. TITOV, B.N. GURMIKOV
A.V. Vishnevsky National Medical Scientific Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Hepatolithiasis is a disease characterized by intrahepatic stone formation, being a challenging disorder with frequent recurrences, development of chronic cholangitis and sepsis, as well as liver abscesses. Notably, without prompt and adequate treatment, hepatolithiasis is associated with the development of cirrhosis of the liver and cholangiocellular carcinoma. Recent reports demonstrate an increasing prevalence of hepatolithiasis, likely due to increased immigration and alterations in the Western diet. There is no clear algorithm for treatment of hepatolithiasis; the major treatment options are still removal of stones, correction of strictures associated with them and prevention of recurrence of cholangitis. The method of choice for hepatolithiasis is endoscopic and percutaneous interventions, in case of their failure open operations are performed in different volumes. However, data on the effectiveness of interventions, frequency of complications and relapses vary significantly according to various researchers.

The authors analyse data on the above issue.

Keywords: hepatolithiasis; recurrent pyogenic cholangitis; peroral cholangioscopic lithotomy; percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotomy; hepatectomy; liver transplant.

Гепатиколитиаз (ГЛ) - это доброкачественное заболевание, характеризующееся наличием конкрементов во внутривенных желчных протоках [1, 2]. ГЛ трудно поддается лечению, сопровождается частыми рецидивами, развитием хронического холангита, а также цирроза и абсцессов печени. Кроме того, ГЛ является фактором риска развития холангиокарциномы (ХЦР) [3].

Эпидемиология

Заболеваемость ГЛ значительно географически варьирует и, если в западных странах частота встречаемости ГЛ составляет 0,6-1,2% от всех случаев желчно-каменной болезни, то в странах Восточной Азии этот показатель достигает 50% [4, 5]. За последние три десятилетия заболеваемость ГЛ увеличилась с 0,32/100 000 до 0,85/100 000, что связано с усовершенствованием

лучевых методов диагностики. Кроме того, рост заболеваемости в США и Европе связан с миграцией населения из восточных стран [3, 6].

В странах Восточной Азии наиболее часто встречается первичный ГЛ, при котором конкременты формируются непосредственно во внутривенных желчных протоках. в то время как в западных странах преобладает вторичный ГЛ, развивающийся при миграции конкрементов из желчного пузыря [2, 7, 8]. Средний возраст на момент выявления конкрементов составляет 50-60 лет, с одинаковым гендерным распределением [8, 9]. В 70% случаев ГЛ конкременты выявляются и во внепеченочных желчных протоках. Представляет интерес, что в молодом возрасте чаще встречается изолированное поражение внутривенных желчных протоков, в то время как у пожилых

пациентов часто выявляются конкременты во внутри- и во внепеченочных желчных протоках [10]. Также следует отметить, что конкременты чаще локализуются в протоках левой доли печени.

Этиология и патогенез

Первые описания данного заболевания начали появляться в хирургических журналах в 1960-х гг. под разными названиями – рецидивирующий пиогенный холангит, внутрипеченочная пигментно-каменная болезнь, а также «восточный» («oriental») холангиогепатит [11-13]. Однако, несмотря на значимый прогресс, достигнутый за эти годы в исследовании данного заболевания, этиология ГЛ до конца не изучена [10]. Считается, что анатомические особенности/вариации желчных протоков, наличие паразитарной инвазии (*Clonorchis sinensis* и *Ascaris lumbricoides*), билиарной инфекции, холестаза, нутритивный статус, генетические, а также экологические факторы тесно связаны с развитием первичного ГЛ. Кроме того, локальное расширение и стриктуры желчевыводящих путей являются частыми находками при первичном ГЛ [9]. Метаболизм желчи, по-видимому, играет главную роль в формировании внутрипеченочных конкрементов. Дефекты в генах ABCB11 и ABCB4 могут приводить к резкому снижению секреции желчных кислот. Кроме того, гены, кодирующие муцин, включая MUC2 и MUC5AC, по-видимому, участвуют в развитии хронического пролиферативного холангита и рецидивирующих внутрипеченочных конкрементов [10]. Стаз желчи приводит к бактериальной колонизации, в основном видами *Escherichia coli* и *Enterobacter* (>95%). Бактериальные ферменты, такие как β -глюкуронидаза, инициируют гидролиз диглюкуронидов билирубина с образованием неконъюгированного билирубина, который может осаждаться в виде билирубината кальция. Кроме того, бактериальная фосфолипаза вызывает расщепление фосфолипидов с образованием свободных жирных кислот и лизофосфолипидов, которые нерастворимы в воде. Это усиливает осаждение кальциевых солей жирных кислот, наряду с увеличением секреции муцина билиарным эпителием, что создает оптимальные условия для формирования конкрементов [10]. Инвазия паразитами, такими как *Ascaris lumbricoides*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* и *Schistosoma*, часто встречается в странах Восточной Азии, достигая 30% в некоторых популяциях. Гельминтная инвазия приводит к воспалению эпителия желчных протоков, усилению секреции муцина и формированию очагов камнеобразования вместе с фрагментами паразитов и/или их яйцами [8]. Внутрипеченочные конкременты чаще образуются на фоне аномалий печеночных протоков, врожденных или приобретенных: в результате болезни Кароли, первичного склерозирующего холангита, стриктур желчных протоков – послеоперационных рубцовых, доброкачественных и злокачественных [8, 10]. Диета также играет не последнюю роль в развитии ГЛ. Так, исследование, выполненное японскими

учеными, продемонстрировало уменьшение распространенности ГЛ с 4,1% до 1,7% за период с 1970 по 1995 г., что было связано с переходом общества на «западный» тип питания [14].

Классификация

Как упоминалось выше, по этиологии выделяют первичный и вторичный ГЛ [2, 7, 8]. Основываясь на составе конкрементов, выделяют конкременты, состоящие из билирубината кальция, холестероловые конкременты и смешанные конкременты. Cheon Y.K. и соавт. классифицировали ГЛ в зависимости от локализации и выделяли унилатеральный, билатеральный и множественный ГЛ [15]. Tsunoda T. и соавт. выделяли 4 типа ГЛ в зависимости от локализации конкрементов, наличия/отсутствия стриктур и расширения внутрипеченочных желчных протоков. Так, тип I представлял собой вторичный ГЛ без стриктур и расширения желчных протоков. При типе II вторичный ГЛ сочетался с диффузным расширением внутрипеченочных желчных протоков и, зачастую, стриктурой дистального отдела холедоха. Типы III и IV представляли собой первичный ГЛ, однако при типе III отмечалось унилатеральное поражение, а при типе IV – билатеральное [16].

Классификация Dong J. и соавт. предназначалась для определения оптимальной тактики лечения ГЛ (табл. 1). Авторы отмечали, что пациенты с ГЛ типа I и IIb являются лучшими кандидатами на резекцию печени. При этом, если при типе I выполняется изолированная резекция, при типе II резекции сочетали с реконструктивными операциями на желчных протоках. Пациентам с ГЛ IIc типа была показана трансплантация печени. При лечении ГЛ типов Eb и Ec также рекомендовалась гепатикоеюностомия [17]. Японские ученые, основываясь на клинической симптоматике, выделяли 4 степени ГЛ. В соответствии с этим, пациенты, у которых отсутствовала клиническая картина, относились к 1 степени; наличие абдоминальных болей соответствовало 2 степени, кратковременная желтуха и холангит относились к 3 степени, в то время как рецидивирующая желтуха, сепсис и развитие ХЦР считались 4 степенью [18]. Однако вышеописанные классификации не нашли широкого применения и в настоящее время не существует общепринятой.

Клиническая картина

Несмотря на то, что в некоторых случаях конкременты выявляются при плановом обследовании и являются случайной находкой, у большинства пациентов отмечается клиническая симптоматика в виде болей/дискомфорта в эпигастрии, лихорадки, тошноты, рвоты и желтухи. Классическая клиника в виде триады Шарко (боли в эпигастриальной области, лихорадка и желтуха) отмечается в 50% случаев [9]. В тяжелых случаях, помимо этого, отмечается гипотензия и спутанность сознания (пентада Рейнольдса), что является предвестником неблагоприятного исхода. Рецидивирующий гнойный холангит может приводить к фор-

Таблица 1. Классификация Dong

Table 1. Dong's classification

Тип / Type	Подтип / Subtype	Определение / Definition
I	-	Локализованная форма (уни- или билатеральная) / Localized stone disease: unilobar or bilobar
II		Диффузное поражение / Diffuse stone disease
	a	Без признаков атрофии печени и стриктуры желчных протоков / No atrophy of the hepatic parenchyma or stricture of the intrahepatic bile ducts
	b	Атрофия и/или стриктура внутрипеченочных желчных протоков / Segmental atrophy or/and stricture of the intrahepatic bile ducts
	c	Цирроз печени и портальная гипертензия / Biliary cirrhosis and portal hypertension
E		Наличие конкрементов и во внепеченочных желчных протоках / Extrahepatic stones
	a	Нормальный сфинктер Одди / Normal sphincter of Oddi
	b	Релаксация сфинктера Одди / Relaxation of the sphincter of Oddi
	c	Папиллостеноз / Stricture of the sphincter of Oddi

мированию абсцессов печени и вторичному циррозу печени. Билиарный цирроз развивается у 3,7% -14,1% пациентов, при этом более чем у половины этих пациентов наблюдается цирроз класса В или С по Чайлд-Пью [6]. В 3,3-21,2% случаев ГЛ развивается ХЦР [6]. Chen T.C. и соавт. в своем исследовании сообщали, что в 30% ГЛ развивается внутрипротоковая папиллярная неоплазия [6].

Диагностика

Скрининговым методом для диагностики ГЛ является ультразвуковое исследование (УЗИ) [6, 19]. УЗИ обладает такими преимуществами, как неинвазивность, практичность и доступность. При УЗИ можно выявить дилатацию желчных протоков, локализацию и размер конкрементов, а также признаки холангита. При более тяжелых стадиях появляются признаки атрофии, цирроза печени. Компьютерная томография (КТ) брюшной полости может предоставить такие же данные, как и УЗИ, и характеризуется отсутствием оператор-зависимости и более четкой визуализацией других структур, органов брюшной полости и связанных с ними заолеваний. С помощью этих двух методов можно диагностировать 66-87% случаев ГЛ [2, 6, 20]. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) является золотым стандартом неинвазивной диагностики ГЛ, значимо превосходя КТ и УЗИ при визуализации внутрипротоковых конкрементов и стриктур желчных протоков. По данным некоторых авторов, чувствительность и специфичность МРХПГ при диагностике холангиолитиаза превышает 90% [21]. Также МРХПГ помогает провести дифференциальную диагностику с внутрипротоковыми опухолевыми поражениями. Дополнительную информацию можно получить с помощью интраоперационного УЗИ, эндоскопического УЗИ и внутрипротокового УЗИ. ПЭТ-КТ может быть использована для диагностики опухолевых поражений и отдаленных метастазов [6]. Эндоскопическая ретроградная холангиография (ЭРХГ) является инвазивным методом, применимым как для диагностики, так и для лечения ГЛ. В большинстве случаев ГЛ (85%) диагностируется до операции, одна-

ко в 15% случаев ГЛ диагностируется во время оперативных вмешательств [6].

Лечение

Своевременно начатое лечение является важным при ГЛ, поскольку при развитии цирроза и ХЦР 10-летняя выживаемость резко снижается с 92,7% до 42,7%. В соответствии с Японскими клиническими рекомендациями показано лечение как симптоматического, так и бессимптомного ГЛ (класс рекомендации С) [10, 22]. К сожалению, не существует четкого алгоритма лечения ГЛ, а основным принципом в лечении ГЛ является извлечение конкрементов, коррекция связанных с ними стриктур и профилактика рецидива холангита. В целом, методы лечения можно разделить на фармакологические, эндоскопические, интервенционно-радиологические и хирургические.

Консервативное лечение

Урсодезоксихолиевая кислота (УДК) уже давно используется в лечении желчнокаменной болезни из-за её способности снижать литогенный индекс желчи. Доказано, что длительная терапия УДК может приводить к уменьшению в размерах или к полному растворению внутрипеченочных конкрементов, предотвращать повторное образование конкрементов и ускорять восстановление печени, особенно в случаях, когда конкременты в составе имеют более высокий уровень холестерина [10, 22]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 и рецепторов и антагонисты рецепторов простагландина Е могут подавлять воспалительные реакции при ГЛ. Ингибиторы эпидермального фактора роста представляют собой потенциально новый подход к подавлению билиарной гиперплазии и литогенеза. Как панитумумаб, так и гефитиниб представляют собой моноклональные антитела, снижающие степень гиперплазии билиарного эпителия, подслизистых желез и коллагеновых волокон, экспрессию муцина 3, активность β-глюкуронидазы и экспрессию пролиферативного маркера Ki67 [10, 23]. В случаях ГЛ, вызванных паразитарными инфекциями, к лечению также добавляются противопаразитарные препараты. Однако медикаментозное лечение обычно применяется в ком-

бинации с миниинвазивными или хирургическими методами лечения.

Эндоскопическое лечение

До 1970-х годов лечение ГЛ состояло из холецистэктомии, извлечения конкрементов из крупных желчных протоков и дренирования Т-образным дренажом. Однако в настоящее время манипуляцией выбора при ГЛ является ЭРХПГ. При ЭРХПГ возможно выполнение папиллосфинктеротомии, литотрипсии, литоэкстракции, а также, при необходимости, билиарного стентирования. Также ЭРХГ может дополняться холангиоскопией. Однако, если по данным A.Gupta и O.Dilek ЭРХПГ является золотым стандартом при лечении ГЛ, часть авторов не упоминает ЭРХПГ в своих исследованиях, включая в сравнительный анализ только пероральную холангиоскопию, чрескожные и открытые операции [6, 10, 19]. В то время как N.Vinh и соавт. считают, что ЭРХПГ не может быть применена при наличии крупных конкрементов и гепатиколитиазе [24]. Это, вероятнее всего, зависит от предпочтений клиник, технологических ресурсов и опыта эндоскопических хирургов.

В 1987 г. была впервые выполнена пероральная холангиоскопическая литотомия (ПХЛ), которая выполнялась эндоскопической системой «мать-дочь» (mother-daughter endoscope system). Суть метода состояла в проведении меньшего аппарата (baby-scope) к зоне операции с помощью большего. Однако прототип бебископа был оптоволоконным, имел низкое качество изображения и был лишен подвижности, возможности орошения и введения инструментов. Для решения этой проблемы было предложено выполнять пероральную прямую интубацию желчных протоков гибким уретероскопом (Olympus Medical, Токио, Япония) или ультратонким гастроскопом (Olympus, GIF-N180). Небольшой диаметр эндоскопа (уретероскоп 3,3 мм и гастроскоп 4,9 мм) позволял проводить интубацию желчных протоков после папиллосфинктеротомии.

Ограничениями прямой интубации желчных протоков с помощью этого метода являлись нестабильность эндоскопов и снижение маневренности во внутривисцеральных желчных протоках [10, 25]. Кроме того, недостатком холангиоскопической платформы «мать-дочь» является необходимость совместной работы двух операторов. Эффективность ПХЛ составляет 64%, частота рецидивов - 21,7% [10, 26, 27].

В 2005 г. был представлен новый электронный холангиоскоп на основе системы с одним оператором (SpyGlass™, Boston Scientific Corp, Мальборо, Массачусетс, США), а в 2015 г. была представлена его цифровая версия. Катетеры SpyGlass можно вводить по проводнику, через рабочий канал дуоденоскопа и непосредственно в желчный проток. Несмотря на то, что эта система широко изучена при трудно поддающихся лечению билиарных стриктурах и конкрементах желчных протоков, эффективность применения у пациентов с ГЛ не изучалась [6, 10].

Чрескожное лечение

При безуспешности или невозможности применения эндоскопических методик, рекомендовано выполнение антеградных чрескожных вмешательств. Чрескожная чреспеченочная холангиоскопическая литотомия (ЧЧХЛ) была впервые применена в 1981 г. и с тех пор стала активно применяться в качестве миниинвазивной методики экстракции конкрементов [28]. После пункции желчного протока под рентгеноскопическим контролем, необходимо 2-6 недель для формирования свищевого хода, который в дальнейшем постепенно расширяется для обеспечения доступа интродьюсеру. Далее через интродьюсер вводится эндоскоп с последующим извлечением конкрементов с помощью корзинки Dormia через чрескожный чреспеченочный свищевой ход [29]. Эффективность ЧЧХЛ достигает 85% с неудачами, связанными в основном со сложностью манипулирования при наличии вколоченных конкрементов проксимальнее стриктур [10,

Таблица 2. Результаты оперативных вмешательств при ГЛ

Table 2. Outcomes of Interventions for Management of Hepatolithiasis

Вмешательство / Intervention	Эффективность / Efficacy rate	Частота развития осложнений / Complication rate	Частота рецидивов / Recurrence rate
ПХЛ / Peroral cholangioscopic lithotomy	50-64%	2,8%	0-21,7%
ЧЧХЛ / Percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotomy	82,9-85,3%	1,6%	11,4-63,2%
ЧЧЛЛ / Percutaneous transhepatic biliary laser lithotripsy	76,8-100%	4,9%	51,6-63,2%
ЭГЛ / Electrohydraulic lithotripsy	41,6-90%	8,3-22%	10%
ЭУВЛ / Extracorporeal shockwave lithotripsy	33,3-75%	18,1%	0%
Резекция печени / Open partial hepatectomy	81,7-99,3%	28%	18,2%
Лапароскопическая резекция печени / Laparoscopic hepatectomy	90,9-94,5%	6,8-18,2%	5,5%
Трансплантация печени / Liver transplant	85,2%	40%	Данных нет

30]. Создание наружного свища сопряжено с многочисленными рисками, включая кровоизлияние, формирование абсцесса, разрыв печени, гемоперитонеум и разрыв печеночной артерии/воротной вены, который может возникать даже через несколько недель после первоначальной установки катетера [10, 29]. Рецидивное образование конкрементов отмечается у 35–50% пациентов после ЧЧХЛ, чаще у пациентов с билиарными стриктурами [10, 30, 31].

Как эндоскопический, так и чрескожный методы часто дополняются литотрипсиями. При этом конкременты могут разрушаться механически, а также с помощью лазерной и электрогидравлической литотрипсии. Чрескожная чреспеченочная лазерная литотрипсия (ЧЧЛЛ) позволяет выполнить прицельную лазерную литотрипсию в случаях сложных внутриспеченочных желчных конкрементов [30]. Эффективность чрескожной чреспеченочной лазерной литотрипсии составляет 76,8–100% [33]. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности и отдаленных результатов [34, 35]. После ЧЧЛЛ может развиваться холангит, гематома печени, перфорация билиарного дерева, кровотечение и постпроцедурный билиарный сепсис [32]. Электрогидравлическая литотрипсия (ЭГЛ) является пероральной альтернативой лазерной литотрипсии, но, как было показано некоторыми исследованиями, имеет менее благоприятные результаты в связи с более высоким риском повреждения слизистой оболочки и развития гемобилии [36, 37]. Однако многие центры используют именно ЭГЛ, ввиду более низкой стоимости установки и широкой доступности [26, 32]. При неэффективности вышеописанных методов можно использовать экстракорпоральную ударно-волновую литотрипсию (ЭУВЛ). ЭУВЛ первоначально использовалась для лечения мочекаменной болезни и больше изучена как дополнение к основному лечению холангиолитиаза. ЭУВЛ реже используется в качестве терапии первой линии, ввиду относительно низкой эффективности (33,3–75,0%) и высокой частоты осложнений (18,1%) [10].

Хирургическое лечение

В последнее десятилетие хирургическое лечение требуется в 33–77% случаев ГЛ [20, 38, 39]. Однако, несмотря на снижение частоты выполнения открытых хирургических вмешательств по поводу ГЛ в последние годы (76,6% в 1998 г.; 52,4% в 2006 г.; 33,3% в 2011 г.), они остаются окончательным методом лечения у многих пациентов [38, 39]. Преимущества резекции печени заключаются в более низкой частоте резидуальных конкрементов и более низкой частоте рецидивов по сравнению с ПХЛ и ЧЧХЛ. Кроме того, в сравнении с ЧЧХЛ, резекция печени связана с более высоким уровнем выживаемости (77%) [10, 40]. Показаниями к резекции печени являются подозрение на ХЦР, неэффективность мини-инвазивных методов лечения, унилатеральный ГЛ (особенно в левой доле), атрофия или выраженный фиброз пораженных сег-

ментов печени, наличие абсцессов печени и множественных внутриспеченочных конкрементов [39, 41]. По данным Chen и соавт., эффективность «изолированной» резекции печени составляет 90%, в то время как в 98% случаев резекцию печени необходимо дополнять холедохоскопической литотомией [42]. Это согласуется с заключением других исследований, по данным которых эффективность резекции печени составляет 81,7–99,3% [10, 43, 44]. Хирургические осложнения играют важную роль в принятии решения о выполнении резекции печени. Раневые инфекции, развитие пневмонии, желчных свищей, внутрибрюшных кровотечений, кишечной непроходимости, сепсиса и поддиафрагмальных абсцессов отмечаются в 28% случаев с летальностью около 2% [10, 42]. Недавний метаанализ показал, что лапароскопический доступ, в сравнении с открытой резекцией печени, имел значительно меньший объем интраоперационной кровопотери, более короткие сроки восстановления функции кишечника, меньшую продолжительность пребывания в стационаре и низкую частоту послеоперационных осложнений; при этом статистически значимой разницы в продолжительности операции, частоте резидуальных конкрементов или частоте рецидивов не было [38].

При неэффективности вышеуказанных методов лечения показана трансплантация печени. Однако есть нерешенные вопросы относительно трансплантации печени при лечении терминальной стадии ГЛ. Дефицит донорской печени и строгие критерии отбора могут ограничивать доступность трансплантации. Кроме того, требуют рассмотрения сроки выполнения трансплантации печени при ГЛ. В настоящее время показаниями для трансплантации печени являются терминальная стадия цирроза печени, диффузные множественные внутриспеченочные конкременты, неэффективность других методов лечения или сопутствующая холангиокарцинома [10, 45]. Тем не менее, частота осложнений после трансплантации печени может составлять от 6 до 34% [10]. В 3–25% после трансплантации развивается сладж-синдром (biliary cast syndrome), который в какой-то степени имеет схожую патофизиологию с холедохолитиазом. Возникающий в результате взаимодействия некротизированного слущенного билиарного эпителия и реологически измененной вязкой желчи, сладж-синдром проявляется приступами холангита, желтухой и холестазом [46]. Подобно ГЛ, сладж-синдром не вызывается лишь одним патологическим фактором, а, скорее всего, является результатом сочетания функционального восстановления трансплантата, развитием послеоперационных желчных стриктур, рецидивирующего холангита, ишемии печени, реперфузионного повреждения и изменений, связанных с острым и хроническим отторжением органа [47]. Лечение синдрома такое же, как при ГЛ.

Lorio и соавт. в своей обзорной статье представили таблицу с результатами различных вмешательств при лечении ГЛ (табл.2) [10].

Прогноз

Говоря о прогнозе, своевременное лечение заболевания крайне важно, поскольку предполагаемая 10-летняя выживаемость при ГЛ резко снижается с 92,7% до 42,7% при развитии цирроза печени и внутрипеченочной холангиокарциномы. Цирроз печени развивается у 3,7-14,1% и 6,0-7,4% пациентов, по данным разных авторов [6, 10]. При этом более чем у половины этих пациентов наблюдается цирроз класса В или С по Чайлд-Пью [48]. Частота развития ХЦР составляет 3,3-21,2% и 2,4-13%, по данным разных авторов [6, 10]. Chen и соавт. в своем исследовании сообщали, что в 30% ГЛ развивается внутрипротоковая папиллярная неоплазия [6, 42]. У пациентов с рецидивирующими

конкрементами необходимо тщательно проводить наблюдение для выявления ранних признаков ХЦР.

Заключение

Резюмируя вышеописанное, следует отметить, что ГЛ представляет собой сложное заболевание как для пациентов, так и для практикующих врачей. Мультидисциплинарный подход является важным для достижения наилучших результатов лечения. Эндоскопическое лечение является методом выбора, учитывая низкую частоту послеоперационных осложнений. При неэффективности миниинвазивных методов лечения показано хирургическое вмешательство и трансплантация печени [10].

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

References

Список литературы

1. Чжао А.В., Маринова Л.А., Байдарова М.Д., Трифонов С.А. Успешное эндоскопическое лечение внутрипеченочного холангиолитиаза – клинический случай. *Высокотехнологичная медицина*. 2022; 1(9):61-78.
2. Wen XD, Wang T, Huang Z, Zhang H, Zhang Y, Tang J, Liu WH. Step-by-step strategy in the management of residual hepatolithiasis using postoperative cholangioscopy. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2017; 10(11):853–864. DOI: 10.1177/1756283X17731489.
3. Xia A, Meng X, Xin X, Yang T, Liu Y, Liang B, Wang J. Resection of extrahepatic bile ducts with partial hepatectomy for treating intra- and extrahepatic hepatolithiasis. *BMC Surg*. 2021; 21(1):420. DOI: 10.1186/s12893-021-01419-5.
4. Pu T, Chen J, Li Z.H, Jiang D, Guo Q, Li A, Cai M, Chen ZX, Xie K, Zhao YJ, Wang C.Hou H, Lu Z, Geng X, Liu F.B. Clinical online nomogram for predicting prognosis in recurrent hepatolithiasis after biliary surgery: A multicenter, retrospective study. *World J Gastroenterol*. 2022; 28(7):715-731. DOI: 10.3748/wjg.v28.i7.715.
5. Liang L, Zhuang, Feng X, Zhang, Zhi X. The postoperative choledochoscopy in the management of the residual hepatolithiasis involving the caudate lobe: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(35):e26996. DOI: 10.1097/MD.00000000000026996.
6. Dilek ON, Atasever A, Acar N, Karasu Ş, Özlem Gür, Özşay O, Çamyar H, Dilek F.H. Hepatolithiasis: clinical series, review and current management strategy. *Turk J Surg*. 2020; 36(4):382-392. DOI: 10.47717/turkjsurg.2020.4551.
7. Сутягин А.А., Щелоченков С.В., Щелоченкова Т.Д., Гуськова О.Н., Бордин Д.С. Внутрипеченочная холангиокарцинома на фоне множественного холангиолитиаза как плохо диагностируемая проблема в клинической практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2021; 39(17):88–93. DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-39-88-93.
8. Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006; 20(6):1075-83. DOI: 10.1016/j.bpg.2006.05.009.
9. Torres OJM, Coelho FF, Kalil A, Belotto M, Ramos EJB, Lucchese AM, Moraes-Junior JMA, Amaral PCG, Fonseca GM, Herman P. Surgical resection for non-Asian intrahepatic lithiasis: The Brazilian experience. *Asian J Surg*. 2021; 44(3):553-559. DOI: 10.1016/j.asjsur.2020.11.011.
10. Lorio E, Patel, Rosenkranz L, Patel S, Sayana H. Management of Hepatolithiasis: Review of the Literature. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020; 22(6):30. DOI: 10.1007/s11894-020-00765-3.
11. Ong G.B. A study of recurrent pyogenic cholangitis. *Archives of Surgery*. 1962; 84(2):199. DOI: 10.1001/archsurg.1962.
12. Walters W. Cholangiohepatitis or recurrent pyogenic cholangitis with intrahepatic and extrahepatic bile-pigment stones. *Jama*. 1961; 178(9):934. DOI: 10.1001/jama.1961.
13. Hoerr S.O. Stoneless gallbladder but stones in the common bile duct. *Archives of Surgery*. 1962; 85(5):821. DOI: 10.1001/archsurg.1962.01310050123020.
14. Nimura Y, Momiyama M, Yamada T, Kamiya J, Oda T. The survey of hepatolithiasis. Annual reports of the Japanese Ministry of Health and Welfare. *Tokyo, Japan: Japanese Government*. 2001;33–38.
1. Zhao AV, Marinova LA, Baydarova MD, Trifonov SA. Successful endoscopic treatment of intrahepatic cholangiolithiasis – a clinical case. *Vysokotekhnologichnaya meditsina*. 2022; 1(9):61-78. (in Russ.)
2. Wen XD, Wang T, Huang Z, Zhang H, Zhang Y, Tang J, Liu WH. Step-by-step strategy in the management of residual hepatolithiasis using postoperative cholangioscopy. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2017; 10(11):853–864. DOI: 10.1177/1756283X17731489.
3. Xia A, Meng X, Xin X, Yang T, Liu Y, Liang B, Wang J. Resection of extrahepatic bile ducts with partial hepatectomy for treating intra- and extrahepatic hepatolithiasis. *BMC Surg*. 2021; 21(1):420. DOI: 10.1186/s12893-021-01419-5.
4. Pu T, Chen J, Li Z.H, Jiang D, Guo Q, Li A, Cai M, Chen ZX, Xie K, Zhao YJ, Wang C.Hou H, Lu Z, Geng X, Liu F.B. Clinical online nomogram for predicting prognosis in recurrent hepatolithiasis after biliary surgery: A multicenter, retrospective study. *World J Gastroenterol*. 2022; 28(7):715-731. DOI: 10.3748/wjg.v28.i7.715.
5. Liang L, Zhuang, Feng X, Zhang, Zhi X. The postoperative choledochoscopy in the management of the residual hepatolithiasis involving the caudate lobe: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(35):e26996. DOI: 10.1097/MD.00000000000026996.
6. Dilek ON, Atasever A, Acar N, Karasu Ş, Özlem Gür, Özşay O, Çamyar H, Dilek F.H. Hepatolithiasis: clinical series, review and current management strategy. *Turk J Surg*. 2020; 36(4):382-392. DOI: 10.47717/turkjsurg.2020.4551.
7. Sutyagin AA, Shchelochenkova SV, Shchelochenkova TD, Guskova ON, Bordin DS. Intrahepatic cholangiocarcinoma on the background of multiple cholangiolithiasis as a poorly diagnosed problem in clinical practice. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021; 39(17):88-93. DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-39-88-93. (in Russ.)
8. Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006; 20(6):1075-83. DOI: 10.1016/j.bpg.2006.05.009.
9. Torres OJM, Coelho FF, Kalil A, Belotto M, Ramos EJB, Lucchese AM, Moraes-Junior JMA, Amaral PCG, Fonseca GM, Herman P. Surgical resection for non-Asian intrahepatic lithiasis: The Brazilian experience. *Asian J Surg*. 2021; 44(3):553-559. DOI: 10.1016/j.asjsur.2020.11.011.
10. Lorio E, Patel, Rosenkranz L, Patel S, Sayana H. Management of Hepatolithiasis: Review of the Literature. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020; 22(6):30. DOI: 10.1007/s11894-020-00765-3.
11. Ong G.B. A study of recurrent pyogenic cholangitis. *Archives of Surgery*. 1962; 84(2):199. DOI: 10.1001/archsurg.1962.
12. Walters W. Cholangiohepatitis or recurrent pyogenic cholangitis with intrahepatic and extrahepatic bile-pigment stones. *Jama*. 1961; 178(9):934. DOI: 10.1001/jama.1961.
13. Hoerr S.O. Stoneless gallbladder but stones in the common bile duct. *Archives of Surgery*. 1962; 85(5):821. DOI: 10.1001/archsurg.1962.01310050123020.
14. Nimura Y, Momiyama M, Yamada T, Kamiya J, Oda T. The survey of hepatolithiasis. Annual reports of the Japanese Ministry of Health and Welfare. *Tokyo, Japan: Japanese Government*. 2001;33–38.

15. Cheon Y.K, Cho Y.D, Moon J.H,ee J.S, Shim C.S. Evaluation of long-term results and recurrent factors after operative and nonoperative treatment for hepatolithiasis. *Surgery*. 2009; 146(5):843-853. DOI: 10.1016/j.surg.2009.04.009.
16. Tsunoda T, Tsuchiya R, Harada N, Yoshino R, Noda T, Izawa K, Yamaguchi T, Yamamoto K. Long-term results of surgical treatment for intrahepatic stones. *Jpn J Surg*. 1985; 15(6):455-462. DOI: 10.1007/BF02470091.
17. Feng X, Zheng S, Xia F, Ma K, Wang S, Bie P, Dong J. Classification and management of hepatolithiasis: A high-volume, single-center's experience. *Intractable Rare Dis Res*. 2012; 1(4):151-156. DOI: 10.5582/irdr.2012.v1.4.151.
18. Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Gallstone disease: Management of intrahepatic stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006; 20:1117-1137.
19. Gupta A, Simo K. Recurrent Pyogenic Cholangitis. 2021; In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
20. Xiao J, Zhu J, Liu Z, Wan R, Li Y, Xiao W. Role of surgical treatment for hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective study in a single institution. *J Cancer Res Ther*. 2017; 13:756-760. DOI: 10.4103/jcr.t.JCRT 356_17.
21. Taylor AC, Little AF, Hennessy OF, Banting SW, Smith PJ, Desmond P.V. Prospective blinded study of MRCP compared to ERCP and assessment of their respective clinical roles. *Gastroenterology*. 2000; 118:1280. DOI: 10.1016/S0016-5085(00)82900-5.
22. Tazuma S, Unno M, Igarashi., Inui K, Uchiyama K, Kai M, Tsuyuguchi T, Maguchi H, Mori T, Yamaguchi K, Ryozaawa S, Nimura Y, Fujita N, Kubota K., Shoda J, Tabata M, Mine T, Sugano K, Watanabe M, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. *J Gastroenterol*. 2017; 52(3):276-300. DOI: 10.1007/s00535-016-1289-7.
23. Liu S.H, Chen X.F, Xie Z.B, Zhou J. EGFR monoclonal antibody panitumumab inhibits chronic proliferative cholangitis by downregulating EGFR. *International Journal of Molecular Medicine*. 2019; 44(1):79-88. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4190
24. Binh N.T, Dung L.V, My T.T, Duc N.M. Percutaneous Transhepatic Holmium Laser Lithotripsy for Giant Biliary Stones. *J Clin Imaging Sci*. 2021; 11:55. DOI: 10.25259/JCIS 179_2021.
25. Albert J, Friedrich-Rust M, Elhendawy M, Trojan J, Zeuzem S, Sarrazin C. Peroral cholangioscopy for diagnosis and therapy of biliary tract disease using an ultra-slim gastroscope. *Endoscopy*. 2011; 43(11):1004-1009. DOI: 10.1055/s-0030-1256623.
26. Okugawa T, Tsuyuguchi T, K C S, Ando T, Ishihara T, Yamaguchi T, Yugi H, Saisho H. Peroral cholangioscopic treatment of hepatolithiasis: Long-term results. *Gastrointest Endosc*. 2002 Sep;56(3):366-71. DOI: 10.1016/s0016-5107(02)70040-0.
27. Ульянов Д.Н., Васнев О.С., Амеличкин М.А., Ким Д.О. Эндоскопическая холангиоскопия в лечении холангиолитиаза. *Хирургическая гастроэнтерология*. 2011; 4:76-80.
28. Rego RF, Girotra M. Choledochosopic surveillance in a patient with hepatolithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2014;79(6):999-1000. DOI: 10.1016/j.gie.2013.12.036.
29. Suhocki P. Commentary on "long-term outcome of percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotomy for hepatolithiasis". *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(12):2589-2590. DOI: 10.1016/j.amjgastroenterol.2003.09.043.
30. Huang M. Long-term outcome of percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotomy for hepatolithiasis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2655-62. DOI: 10.1016/j.amjgastroenterol.2003.09.040.
31. Pereira P, Peixoto A, Andrade P, Macedo G. Peroral cholangiopancreatography with the SpyGlass® system: what do we know 10 years later. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017;26(2):165-170. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.262.cho. PMID: 28617887
32. Lamanna A, Maingard J, Bates D, Ranatunga D, Goodwin M. Percutaneous transhepatic laser lithotripsy for intrahepatic cholelithiasis: a technical report. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2019; 63:758-764. DOI: 10.1111/1754-9485.12952.
33. Hazey JW, McCreary M, Guy G, Melvin WS. Efficacy of percutaneous treatment of biliary tract calculi using the holmium: YAG laser. *Surg Endosc*. 2007; 21(7):1180-3. DOI: 10.1007/s00464-006-9168-6
34. Bukhari M, Chen Y-I, Gutierrez OB, Khashab MA. Direct peroral cholangioscopy with electrohydraulic lithotripsy for primary severe hepatolithiasis. *VideoGIE*. 2017; 2(9):241-3. DOI: 10.1016/j.vgie.2017.02.009.
35. Liu R, Zhang B, Liu D. Peroral cholangioscopy-guided laser lithotripsy to treat regional hepatolithiasis without stricture. *Digestive Endoscopy*. 2018; 30(4):537-8. DOI: 10.1111/den.13053.
36. Arya N, Nelles SE, Haber GB, Kim Y-I, Kortan PK. Electrohydraulic lithotripsy in 111 patients: a safe and effective therapy for difficult bile duct stones. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(12):2330-4. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40251.x.
37. Antypas P, Cereatti F, Donatelli G, et al. Sal285 SPYGLASS © -guided electrohydraulic lithotripsy for intraheptic and difficult common bile duct stones. A two-year experience in a single surgical tertiary center. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018;87(6). DOI: 10.1016/j.gie.2018.04.1436.

38. Li H, Zheng J, Cai JY, Li SH, Zhang JB, Wang XM, Chen GH, Yang Y, Wang GS. Laparoscopic VS open hepatectomy for hepatolithiasis: An updated systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(43):7791-7806. DOI: 10.3748/wjg.v23.i43.7791.
39. Li C, Wen T. Surgical management of hepatolithiasis: A minireview. *Intractable Rare Dis Res.* 2017; 6(2):102-105. DOI: 10.5582/irdr.2017.01027.
40. Amar N, Al-Ozaibi .L, Badri F. Hepatolithiasis: a case report and review of literature. *Hamdan Medical Journal.* 2018. DOI: 10.7707/hmj.759.
41. Tazuma S., Nakanuma Y. Clinical features of hepatolithiasis: analyses of multicenter-based surveys in Japan. *Lipids Health Dis.* 2015; 14:129. DOI: 10.1186/s12944-015-0130-2.
42. Chen D-W, Poon RT-P, Liu C-L, Fan S-T, Wong J. Immediate and long-term outcomes of hepatectomy for hepatolithiasis. *Surgery.* 2004;135(4):386-93. DOI: 10.1016/j.surg.2003.09.007.
43. Dong J, Lau WY, Lu W, Zhang W, Wang J, Ji W. Caudate lobe-sparing subtotal hepatectomy for primary hepatolithiasis. *Br J Surg.* 2012 Oct;99(10):1423-8. DOI: 10.1002/bjs.8888.
44. Li SQ, Liang LJ, Peng BG, Hua YP, Lv MD, Fu SJ, Chen D. Outcomes of liver resection for intrahepatic stones: a comparative study of unilateral versus bilateral disease. *Ann Surg.* 2012 May;255(5):946-53. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824dedc2.
45. Feng L.B, Xia D, Yan .N. Liver transplantation for hepatolithiasis: Is terminal hepatolithiasis suitable for liver transplantation? *Clin Transplant.* 2016; 30(6):651-658. DOI: 10.1111/ctr.12731.
46. Tian H, Liao Q-D, Li N-F, Peng J, Gong L-S, Liu J. Biliary cast syndrome. *Chin Med J.* 2015;128(14):1910-5. DOI: 10.4103/0366-6999.160537
47. Mir F, Jonnalagadda S. Bile cast syndrome: diagnosis and management, a case series. *Endoscopy International Open.* 2017; 05(05). DOI: 10.1055/s-0042-123705.
48. You MS, Lee SH, Kang J, Choi YH, Choi JH, Shin BS, Huh G, Paik WH, Ryu JK, Kim YT, Jang DK, Lee JK. Natural Course and Risk of Cholangiocarcinoma in Patients with Recurrent Pyogenic Cholangitis: A Retrospective Cohort Study. *Gut Liver.* 2019; 13(3):373-379. DOI: 10.5009/gnl18339.
49. Tian H, Liao Q-D, Li N-F, Peng J, Gong L-S, Liu J. Biliary cast syndrome. *Chin Med J.* 2015;128(14):1910-5. DOI: 10.4103/0366-6999.160537
50. Mir F, Jonnalagadda S. Bile cast syndrome: diagnosis and management, a case series. *Endoscopy International Open.* 2017; 05(05). DOI: 10.1055/s-0042-123705.
51. You MS, Lee SH, Kang J, Choi YH, Choi JH, Shin BS, Huh G, Paik WH, Ryu JK, Kim YT, Jang DK, Lee JK. Natural Course and Risk of Cholangiocarcinoma in Patients with Recurrent Pyogenic Cholangitis: A Retrospective Cohort Study. *Gut Liver.* 2019; 13(3):373-379. DOI: 10.5009/gnl18339.

Информация об авторах

1. Маринова Людмила Анатольевна – к.м.н., руководитель группы интервенционной эндоскопии, e-mail: lmarinova@bk.ru
2. Байдарова Марина Дахириевна — к.м.н., младший научный сотрудник группы интервенционной эндоскопии, e-mail: marinabaydarova@yandex.ru
3. Макатова Бенева Ильясовна – ординатор группы интервенционной эндоскопии, e-mail: interendoixv@yandex.ru
4. Титов Георгий Сергеевич – ординатор группы интервенционной эндоскопии, e-mail: interendoixv@yandex.ru
5. Гурмиков Беслан Нуралиевич - к.м.н., доцент образовательного отдела, врач-хирург онкологического отделения хирургических методов лечения, e-mail: gurmikov@mail.ru

Information about the Authors

1. Lyudmila Anatolyevna Marinova – Ph.D., Head of the Interventional Endoscopy group, e-mail: lmarinova@bk.ru
2. Marina Dakhirova Baidarova — Ph.D., Junior Researcher of the Interventional Endoscopy Group, e-mail: marinabaydarova@yandex.ru
3. Benevsha Ilyasovna Makatova – resident of the interventional endoscopy group, e-mail: interendoixv@yandex.ru
4. Georgy Sergeevich Titov – resident of the interventional endoscopy group, e-mail: interendoixv@yandex.ru
5. Beslan Nurgalievich Gurmikov - Ph.D., Associate Professor of the Educational Department, surgeon of the Oncological Department of Surgical methods of treatment, e-mail: gurmikov@mail.ru

Цитировать:

Маринова Л.А., Байдарова М.Д., Макатова Б.И., Титов Г.С., Гурмиков Б.Н. Гепатиколитиаз. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2023; 16: 1: 90-97. DOI: 10.18499/2070-478X-2023-16-1-90-97.

To cite this article:

Marinova L.A., Baydarova M.D., Makatova B.I., Titov G.S., Gurmikov B.N. Hepatolithiasis. *Journal of experimental and clinical surgery* 2023; 16: 1: 90-97. DOI: 10.18499/2070-478X-2023-16-1-90-97.