



Т.Д. Звягинцева, И.И. Шаргород

Харьковская медицинская академия
последипломного образования

Билиарный сладж: состояние проблемы

Ключевые слова

Билиарный сладж, классификация, «Урсофальк», формы, терапия.

За последние годы распространенность желчнокаменной болезни (ЖКБ) приобрела устойчивую тенденцию к увеличению. В мировой практике по количеству оперативных вмешательств холецистэктомия, проведенная по поводу ЖКБ, занимает 2-е место после аппендэктомии [3–6, 15].

По данным многочисленных исследований, ЖКБ рассматривают, как длительный многостадийный процесс, при котором периоду камнеобразования предшествуют изменения метаболизма, физико-химические сдвиги в составе желчи, приводящие к повышению литогенности желчи и снижению сократительной способности желчного пузыря (ЖП). Повышение литогенности желчи чаще всего обусловлено нарушением соотношения холестерина, желчных кислот и фосфолипидов. При наличии избытка холестерина желчь не может поддерживаться в солюбилизированном состоянии, а значит, осаждается в виде кристаллов моногидрата холестерина, создавая основу для формирования билиарного сладжа [1, 9, 10].

В процессе формирования холелитиаза был открыт феномен нуклеации. К нуклеирующим факторам относят:

- гликопротеины слизи;
- иммуноглобулины М и G;
- аминокептидазу-N;
- свободный ионизированный кальций;
- фосфолипазу-C;
- билирубин;
- ряд белков с выраженными гидрофильными свойствами.

Среди нуклеирующих факторов наиболее изучено действие муциновых белков. Муцин-гликопротеиновый гель является фактором, который обеспечивает нуклеацию кристаллов холес-

терина. Гель плотно прилипает к слизистой оболочке ЖП и захватывает микрокристаллы холестерина и слипшиеся везикулы. Склеивание и агрегация везикул происходят в геле постоянно до образования макроскопически видимых жидких кристаллов (билиарный сладж (от англ. sludge — грязь, муть, ил.), БС).

Известно также, что застой желчи в ЖП по принципу обратной связи угнетает холерез. При этом уменьшается синтез солюбилизаторов холестерина — лецитина, желчных кислот и их конъюгантов, что ведет к возрастанию литогенности желчи. Гипомоторный ЖП не способен удалять все частицы, подвергшиеся агрегации. Доказана положительная корреляция между выраженностью гипокинетической дисфункции и индексом литогенности желчи. Помимо этого, моторно-тонические расстройства могут вызывать развитие воспалительных и застойных явлений в билиарном тракте, приводя к формированию БС [7, 9–11].

Начальной, или предкаменной, стадией ЖКБ является БС. В медицинской литературе встречаются и другие названия БС — микролитиаз, псевдолитиаз, билиарный осадок, плотная желчь и др.

Анализ литературы свидетельствует о том, что в 8–32 % случаев БС трансформируется в желчные камни. Эти данные обуславливают клиническую значимость БС и обосновывают необходимость как уточнения причин формирования БС, так и разработки методов терапии БС, что позволит осуществлять первичную профилактику холелитиаза.

БС определяют как суспензию жидких кристаллов моногидрата холестерина или гранул кальция билирубината в смеси муцина и белка, продуцируемой слизистой оболочкой ЖП. Суспензия

пензия сладжа включает плотные структуры различных размеров — от 0,01 до 5 мм [5, 6, 9, 10].

Распространенность БС у лиц с патологией билиарного тракта составляет 24,4–55 % [1, 3, 15, 19]. У женщин БС встречается чаще, чем у мужчин.

Известен целый ряд факторов риска образования БС, например, голодание. В течение 3 недель голодания БС развивается у 6 % больных, от 4 до 6 недель — у 50 % и после 6-й недели голодания достигает 100 %. БС при голодании формируется в результате снижения моторики ЖП, стаза желчи, повышения тонуса сфинктера Одди, ограничивающих поступление желчи в двенадцатиперстную кишку (ДПК) и, как следствие, — нарушения энтерогепатической циркуляции.

Использование низкокалорийных диет с целью снижения массы тела также является причиной образования БС.

Многочисленные исследования показали, что у 25–30 % женщин в течение беременности образуется сладж в ЖП, а у 2,5 % — формируются камни. Причиной метаболических нарушений, ведущих к дестабилизации биохимического состава желчи в этих случаях, является повышение уровня эстрогенов в крови. Кроме того, в последнем триместре беременности в результате давления увеличенной матки на органы брюшной полости снижается сократительная функция ЖП [13, 16, 17].

Пероральные контрацептивы, а также прием эстрогенсодержащих препаратов в период менопаузы усиливают литогенные свойства желчи, вызывают гипотонию ЖП, снижают выработку желчных кислот.

Риск формирования БС повышен при приеме препаратов кальция при лечении остеопороза у женщин в менопаузе. Спазм сфинктера Одди и нарушение оттока желчи могут быть причинами формирования БС у наркоманов.

Лечение октреотидом приводит к перенасыщению желчи холестерином, снижению двигательной активности ЖП и формированию БС и желчных камней. Цефтриаксон увеличивает риск образования БС в том случае, когда уровень насыщения его в желчи превышает допустимый. Цефтриаксон соединяется с кальцием, образуя нерастворимую соль. Прием препаратов, снижающих уровень липидов в крови (наиболее изучен клофибрат), уменьшает секрецию желчных кислот, увеличивает экскрецию холестерина и повышает литогенные свойства желчи [1, 4, 12].

При циррозах печени, вирусных гепатитах выявляют БС в связи с тем, что нарушение функции гепатоцита, вызываемое вирусами, отражается на процессах желчеобразования.

Классификация БС [5]:

1. Микролитиаз (мелкие, до 4–5 мм, гиперэхогенные включения без акустической тени).
2. Замазкообразная желчь.
3. Сочетание замазкообразной желчи и микролитов.

В зависимости от состава БС выделяют 3 группы сладжа:

1. Кристаллы холестерина моногидрата в композиции с муцином.
2. Преобладание в составе соединений кальция.
3. Преобладание гранул пигментов, содержащих билирубин.

Основным методом диагностики БС является ультразвуковое исследование (УЗИ), чувствительность метода составляет 13–65 %, а специфичность — 96 % [1, 2, 19].

По данным УЗИ выделяют следующие основные формы БС:

1. Взвесь гиперэхогенных частиц (ВГЧ) — точечные, единичные или множественные смещающиеся гиперэхогенные образования, не дающие акустической тени, выявляемые при изменении положения тела пациента.
2. Эхонеоднородная желчь с наличием сгустков — желчь с наличием единичных или множественных участков повышенной эхогенности, имеющих четкие или размытые контуры, смещаемых, без акустической тени за сгустком.
3. Замазкообразная желчь — эхонеоднородная желчь с наличием участков, приближающихся по эхогенности к паренхиме печени, смещаемых или фиксированных к стенке ЖП, с четким контуром, не дающих акустическую тень.

БС часто сопровождается снижением сократительной функции ЖП, что является одним из факторов патогенеза холелитиаза. При БС в виде ВГЧ стенка ЖП обычно не изменена, при других вариантах могут быть выявлены ультразвуковые признаки воспаления. Нередко БС сочетается с холестерозом ЖП.

Для диагностики БС используют и другие методы. По данным компьютерной томографии, у пациентов с БС прозрачность пузырной желчи ниже, чем в норме. Для диагностики БС применяют прямое микроскопическое исследование пузырной желчи, хотя на практике этот метод используют реже, чем УЗИ.

Для диагностики БС имеют значение косвенные методы: изучение биохимического состава желчи и липидного спектра крови. Показано, что величина холато-холестеринового коэффициента при БС снижена, хотя и в меньшей степени, чем при холелитиазе. Время нуклеации

желчи пациентов с БС меньше, чем у здоровых лиц, но больше, чем при холецистолитиазе.

Изменения липидного спектра крови при БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц достоверно не отличаются от показателей здоровых лиц, а при наличии замазкообразной желчи близки к показателям больных с холецистолитиазом.

Клиническая симптоматика при БС неспецифична. У большинства пациентов БС протекает латентно. При наличии клинической картины она может проявляться болью в правом подреберье, горечью во рту. У 39 % больных с БС в форме ВГЧ и у 37,5 % пациентов в форме эхонородной желчи с наличием сгустков клинические проявления БС отсутствуют, в то время как при БС в форме замазкообразной желчи в 100 % случаев выявляются клинические симптомы билиарной диспепсии. Боли могут провоцироваться как непосредственно БС, так и возникать за счет спазма гладкой мускулатуры сфинктерного аппарата желчных путей. Билиарные дисфункции чаще встречаются у женщин, преимущественно молодого возраста, с пониженным питанием, астенического телосложения, с лабильной психикой. Клиническая картина складывается из местных и общих симптомов. При гиперкинетической форме дисфункции ЖП периодически в правом подреберье появляются коликоподобные боли с иррадиацией в спину, под правую лопатку, в правое плечо, реже — в эпигастральную область, в область сердца, они усиливаются при глубоком вдохе. Боли носят кратковременный характер и возникают обычно сразу после погрешности в диете, при приеме холодных напитков, физической нагрузке, стрессовых ситуациях, иногда ночью. В отдельных случаях причину появления болей установить не удается. Из общих симптомов отмечают раздражительность, повышенную утомляемость, потливость, головную боль, нарушение сна, тахикардию и другие проявления невротического характера.

При гипокинетической и гипотонической дисфункции ЖП появляются тупые боли в правом подреберье, ощущение давления, распираания, усиливающиеся при наклоне туловища. Часты диспепсические расстройства в виде тошноты, горечи во рту, а также вздутие живота, запоры. При пальпации можно выявить умеренную болезненность в проекции желчного пузыря.

Длительное существование БС не только обуславливает клиническую симптоматику, но и способствует развитию осложнений: острого холецистита, «отключенного» ЖП, гнойного холангита. Опасным осложнением БС является острый панкреатит. Частота выявления БС у больных с так называемым идиопатическим панкреатитом

составляет 30–75 %. При исследовании желчи в течение 1 суток от начала панкреатической атаки частота обнаружения БС достигает 80 %.

Одним из тяжелых осложнений БС является развитие рубцового сужения дистальных отделов холедоха и сфинктера Одди. В результате этого формируются прежде всего внутривнутрипротоковая панкреатическая гипертензия и хронический обструктивный панкреатит. Реже вследствие стеноза холедоха развивается механическая желтуха.

Таким образом, литогенные свойства желчи с высоким содержанием холестерина, билирубина, перекисей липидов и низким содержанием желчных кислот способствуют нарушению физико-химических свойств желчи с формированием БС.

БС может протекать бессимптомно или проявляться клинической симптоматикой, ухудшающей качество жизни пациентов. Кроме того, у части больных БС является облигатным предвестником холелитиаза, связанного с серьезными, угрожающими жизни, осложнениями.

Принципы терапии больных с билиарным сладжем

Ряд авторов предлагают пациентам с БС, не имеющих клинических проявлений, не лечить. Но мы не всегда можем утверждать, что только одна этиологическая причина привела к формированию сладжа и возможно его обратное развитие.

При адекватном консервативном лечении пациента возможна полная элиминация сладжа из полости ЖП. Это позволяет предотвратить прогрессирование заболевания и избежать оперативного вмешательства [6].

А.А. Ильченко и соавт. выделяют патогенетические подходы к медикаментозной коррекции БС [1, 3, 8, 14]:

- уменьшение синтеза холестерина в гепатоците;
- повышение секреции холестерина с желчью;
- восстановление сократительной функции ЖП;
- уменьшение всасывания холестерина в кишечнике (блокаторы липаз, энтеросорбенты);
- восстановление кишечного транзита.

Патогенетически обоснованным для лечения больных с БС является использование препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Из всех представленных в Украине препаратов УДХК только оригинальный препарат «Урсофальк» немецкой компании «Др. Фальк Фарма ГмбХ» имеет:

- доказанную безопасность использования в педиатрической практике, в т. ч. у детей раннего возраста (в период новорожденности для лечения затяжных желтух новорожденных использу-

ют детскую форму «Урсофальк суспензию»), а также у беременных с патологией печени, что свидетельствует о высоком профиле безвредности и безопасности оригинального препарата по сравнению с другими препаратами УДХК, представленными на рынке Украины;

- молекула УДХК в препарате «Урсофальк» является самой стабильной среди других препаратов УДХК на мировом фармацевтическом рынке (в т. ч. и Украины), а это свидетельствует о высокой терапевтической эффективности использования данного препарата по сравнению с генериками;

- собственную доказательную базу клинических исследований (более 3600 по данным Medline) в европейских медицинских центрах.

На фоне лечения оригинальным препаратом УДХК — «Урсофальк» происходит дозозависимое изменение соотношения желчных кислот в желчи, снижение как всасывания холестерина в кишечнике, так и секреции холестерина в желчь. В результате этого происходит уменьшение индекса насыщения желчи холестерином. Снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина приводит к растворению холестериновых камней.

«Урсофальк» обладает цитопротекторным действием (встраивает УДХК в фосфолипидный слой клеточной мембраны, стабилизирует ее и повышает устойчивость к повреждающим факторам); иммуномодулирующим действием (уменьшая количество токсических желчных кислот, подавляет экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости I и II класса на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов и предупреждает деструкцию мембран цитотоксическими Т-лимфоцитами; снижает синтез иммунокомпетентного IgM; уменьшает продукцию аутоантител и способствует снижению иммунопатологических реакций); литолитическим действи-

ем (снижает литогенность желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждает образование и растворение желчных камней); антихолестатическим (уменьшает холестаза за счет увеличения секреции и стимуляции транспорта желчных кислот и органических анионов в гепатоцитах; стимулирует экспрессию транспортных систем (хлорид-бикарбонатного анионообменника) в билиарном эпителии, что улучшает отток желчи и уменьшает холестаза); а также антиапоптотическим, антивирусным и антиоксидантным действием.

«Урсофальк» назначают больным БС в дозе 8–10 мг/кг в 1 сут на протяжении 3–6 мес. Эффект терапии достаточно высок. По данным некоторых авторов, при быстром похудании «Урсофальк» способствует снижению риска камнеобразования на 50–100 %. Имеются данные, что длительная поддерживающая терапия «Урсофальком» в дозе 250–500 мг/сут предотвращает не только образование сладжа, но и его осложнений [1, 3, 7, 8, 14].

По данным Э.П. Яковенко, эффективность терапии «Урсофальком» в дозе 10 мг/кг однократно на ночь в течение 3 мес при БС в форме ВГЧ составляет 60 %, при БС в форме эхонеоднородной желчи с наличием сгустков — 86 %, при БС в форме замазкообразной желчи — 87,5 %.

Таким образом, БС в форме эхонеоднородной желчи с наличием сгустков и замазкообразной желчи поддается растворению при использовании «Урсофалька». Препарат используют в патогенетической терапии БС.

В настоящее время появилась реальная возможность с помощью УЗИ диагностировать ЖКБ на начальной стадии, до формирования желчных камней — на стадии БС. Специалисты по УЗ-диагностике должны быть нацелены на выявление типа БС, так как это определяет терапевтическую тактику.

Список литературы

1. Билиарный сладж: от патогенеза к лечению: Метод рекомендации / Центр. Ин-т гастроэнтерологии: Сост: Ильченко А.А. и др.— М.: Б. и., 2004.— 31 с.
2. Биссет Р., Хан А. Дифференциальный диагноз при абдоминальном ультразвуковом исследовании: Пер. с англ.; под ред. С.И. Пиманова.— М.: Мед. лит-ра, 2001.— 272 с.
3. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей.— М.: Анахарсис, 2006.— 164 с.
4. Ильченко А.А., Вихрова Т.В. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа // Клини. медицина.— 2003.— № 8.— С. 17–22.
5. Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клиническое значение билиарного сладжа // Consilium medicum.— 2005.— № 7.— С. 134–137.
6. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей.— М.: Гэотар-Мед, 2001.— 264 с.
7. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Богданов Р.Н. Билиарный сладж: нерешенные вопросы // Лечащий врач.— 2007.— № 6.— С. 24–28.
8. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римский III консенсус: избранные разделы и комментарии: Пособие для врачей.— Витебск, 2006.— 160 с.
9. Тухтаева Н.С., Мансуров Х.Х., Мансурова Ф.Х. О молекулярном механизме формирования билиарного сладжа // Проблемы ГАЭЛ.— 2006.— № 1–2.— С. 40–47.
10. Чубенко С.С. Микрохолелитиаз // Doctor.— 2004.— № 3.— С. 23–24.
11. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практ. рук-во: Пер. с англ.; под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.— М.: Гэотар-Мед, 2002.— С. 676.
12. Baudet S., Medina C., Vilaseca J. et al. Effect of shortterm ocreotide therapy and total parenteral nutrition on the development of biliary sludge and lithiasis // Hepatogastroenterology.— 2002.— Vol. 49, N 45.— P. 609–612.

13. Caruso M.G., Giangrande M., Clemente C. et al. Serum lipids and biliary sludge during pregnancy // *Minerva Gastroenterol. Dietol.*— 1993.— Vol. 39, N 2.— P. 67—70.
14. Ikegami T., Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications // *Hepatol. Res.*— 2008.— Vol. 38, N 2.— P. 123—131.
15. Jungst C., Kullak-Ublick G.A., Jungst D. Gallstone disease: Microlithiasis and sludge // *Best Pract. Res.Clin. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 20, N 6.— P. 1053—1062.
16. Ko C.W., Beresford S.A., Schulte S.J. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy // *Hepatology.*— 2005.— Vol. 41, N 2.— P. 359—365.
17. Maringhini A., Ciambra M., Baccelliere P. et al. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history // *Ann. Intern. Med.*— 1993.— Vol. 119, N 2.— P. 116—120.
18. Pazzi P., Gamberini S., Buldrini P., Gullini S. Biliary sludge: the sluggish gallbladder // *Dig. Liver Dis.*— 2003.— Vol. 35 (suppl. 3).— S. 39—45.
19. Sporea Loan. О частоте выявления «желчного сладжа» с помощью УЗИ // *Мед. журн. «SonoAce International».*— 1999.— № 5.— С. 34—39.

Т.Д. Звягінцева, І.І. Шаргород

Біліарний сладж: стан проблеми

Розглянуто проблему біліарного сладжу як початкової стадії жовчнокам'яної хвороби. Детально проаналізовано причини, класифікацію та основні форми захворювання. У лікуванні хворих на біліарний сладж з високою терапевтичною ефективністю застосовують оригінальний препарат «Урсофальк», що має цитопротекторну та імуномодулювальну дію.

T.D. Zvyagentseva, I.I. Shargorod

Biliary sludge: the status of problem

The article considers biliary sludge as the initial stage of gallstone disease. The detailed analysis has been performed for the courses, classification and basic disease forms. The original preparation Ursofalk is highly effective in the treatment of patients with biliary sludge as it has cytoprotective and immune-modulating actions.

Контактна інформація

Звягінцева Тетяна Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58. Тел. (57) 760-11-65

Стаття надійшла до редакції 12 липня 2010 р.