

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРИЧИНЫ ФОРМИРОВАНИЯ, ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БИЛИАРНЫМ СЛАДЖЕМ

Е.Ю. Губская, д. мед. н., профессор

/Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев/

С давнее известным любому врачу понятие билиарного сладжа появилось в 1970-е годы, параллельно с внедрением и расширением диагностических возможностей ультразвуковой диагностики. Само по себе слово «сладж» в переводе с английского языка означает грязь, (болотная) тина, замазка. Таким образом, понятие билиарный сладж – БС (синонимы – микролитиаз, песок, замазка) отражает наличие в полости желчного пузыря густой, вязкой желчи, представляющей собой суспензию кристаллов моногидрата холестерина, гранул билирубината кальция (и других солей) и полимеризованных нитей гликопротеинового муцина, продуцируемого слизистой оболочкой желчного пузыря (Lee S.P., Nicholls J.F. 1998; Губергриц Н.Б., Бен Хмида Макрем Бен Мекк, 2005). Именно наличие в составе БС кристаллов билирубината кальция, обладающих повышенной экзогенностью, позволило выявлять последний как ультразвуковой феномен (Jungst D., del Pozo R., Christoph S. et al., 1994; Jungst D., del Pozo R., Christoph S. et al., 1996). Во время ультразвукового исследования БС визуализируется как слой мелкодисперсного осадка, экзогенные сгустки желчи, замазкообразная желчь, не дающие акустической тени и медленно смещающиеся при перемене положения тела (Биссет Р., Хан А., 2001). Информативность ультразвукового исследования в выявлении БС высока (эндоскопическая эндосонография значительно информативнее трансабдоминальной) и имеет чувствительность 92–96% при специфичности 86–100% (Григорьева И.Н., 2009).

По данным И.Н. Григорьевой (2009), распространенность БС составляет 1,7–4%, а среди пациентов гастроэнтерологического профиля – достигает 7,5–8% (Ильченко А.А., Делюкина О.В., 2005). По данным Т.В. Вихровой (2003), БС выявляется у 5–10% здорового населения, достигая 24–74% у больных с гепатобилиарной патологией. У лиц с билиарной диспепсией БС выявляется в 24–55% случаев.

Почему формируется сладж? Существует множество факторов, способствующих этому процессу. Поскольку БС рука об руку идет с желчнокаменной болезнью (ЖКБ), являясь ее начальной стадией, причины формирования и этапы патогенеза БС и ЖКБ сходны. Это и повышение концентрации холестерина в билиарной желчи, и относительный дефицит желчных кислот при увеличении их литогенных форм, ускоренная нуклеация перенасыщенной солями кальция меди, марганца, магния и т.д. желчи при возможном отсутствии фактора-ингибитора нуклеации, снижение сократительной функции желчного пузыря и многие другие (Тухтаева Н.С. и др., 2006). Повышению концентрации холестерина параллельно со снижением сократительной способности и скорости опорожнения желчного пузыря способствует быстрое снижение массы тела, что становится причиной формирования БС в 13–25% случаев (Michielsen P.P. et al. 1992; Ko C.W. et al., 2005). В ряду факторов риска возникновения БС нельзя не упомянуть гиперхолестеринемия за счет липопротеидов низкой плотности при снижении уровня липопротеидов высокой плотности (Caruso M.G. et al., 1993; Тухтаева Н.С. и др., 2006). Другими факторами, способствующими формированию БС, являются операции на желудке и кишечнике, при которых нарушается нейрогуморальная регуляция сокращений желчного пузыря, отражающаяся у 42% больных в сгущении желчи. У больных, находящихся на парентеральном питании, описаны сходные механизмы сгущения желчи (Murray F.E. et al., 1992; Baudet S. et al., 2002; Pazzi P. et al., 2003). Формирование БС может быть связано с приемом медикаментов – цефтриаксона, циклоsporина, октреотида, препаратов кальция (Allen B. et al., 1981; Xia Y. et al., 1990; Michielsen P.P. et al., 1992; Baudet S. et al., 2002); часто регистрируется у больных серповидно-клеточной и гемолитической анемией, после трансплантации (Nzeh D.A. et al., 1989; Ko C.W. et al., 1996). Изменениям физико-химических свойств желчи в сторону



ГУБСКАЯ

Елена Юрьевна

д. мед. н., профессор

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

ее сгущения способствует дисфункция желчного пузыря со снижением его моторной функции, выявляемая чаще всего из вышеперечисленного.

На сегодняшний день существует несколько классификаций БС, преимущественно отражающих стадии его образования и естественное течение патологического процесса. По размерам частиц микролитов и их связям с муцином предложена следующая ультразвукографическая классификация БС (Ильченко А.А., Делюкина О.В., 2005):

тип 1 – взвесь гиперэкзогенных частиц, визуализирующихся в виде точечных, единичных или множественных, смещаемых, гиперэкзогенных образований, не дающих акустической тени и выявляемых при изменении положения тела пациента;

тип 2 – экзонеоднородная желчь («замазка») с наличием сгустков – диагностируется в случае обнаружения единичных или множествен-

ных участков повышенной плотности с четкими или размытыми контурами, смещаемых, расположенных по задней стенке желчного пузыря, не дающих акустической тени;

тип 3 – замазкообразная желчь – представлена эхогенной желчью со сгустками различной плотности, смещаемыми, не дающими акустической тени или в редких случаях с эффектом ее ослабления за сгустком – «замазка + микролиты».

Она же лежит в основе классификации ЖКБ, предложенной Центральным НИИ гастроэнтерологии России на третьем съезде научного общества гастроэнтерологов России в 2003 году, где БС рассматривается как начальная, предкаменная стадия ЖКБ.

Пожалуй, наиболее важным для практического врача является понимание того, как поступать с пациентами при выявлении у них БС. Этому вопросу посвящено множество публикаций и научных дебатов. Остановимся на них подробнее. Каково естественное течение и исходы БС? Именно в зависимости от вариантов ответов на данный вопрос и определяется дальнейшая тактика ведения пациентов.

Итак, вариант 1 – бессимптомное «носительство» БС и самопроизвольное его исчезновение; вариант 2 – формирование желчных конкрементов – ЖКБ; вариант 3 – неблагоприятное течение БС, сопровождающееся осложнениями по типу желчных коликов (эпизоды острого холецистита), панкреатита, холангита, стенозирующего папиллита. Считается, что у пациентов с БС в 70–90% случаев заболевание имеет латентное течение. Однако при тщательном расспросе у большинства (25–70%) пациентов все же удается выявить симптоматику билиарной диспепсии (тяжесть, дискомфорт в правом подреберье, горечь во рту, тошнота). Это свидетельствует о наличии у львиной доли лиц с БС дисфунк-

ции желчного пузыря и сфинктера Одди (особенно если имеющаяся симптоматика соответствует критериям Римского консенсуса III), что подтверждается функциональными пробами, выявляющими снижение сократительной функции желчного пузыря, и делает утверждение о бессимптомном носительстве малоубедительным. С другой стороны, у 50% лиц, БС у которых был выявлен случайно, все же регистрируется его самопроизвольное исчезновение (Janowitz P. et al. 1994; Чубенко С.С., 2004). У 5–15% носителей БС формируется ЖКБ. Билиарные колики регистрируются у 9–15% больных с БС (Janowitz P. et al., 1994). У 75–90% пациентов с острым, «идиопатическим» панкреатитом причиной данных эпизодов является БС (Ierardi E. et al., 2003), а у больных алкогольным панкреатитом БС выявляется в 31% случаев.

Таким образом, в плане ведения таких пациентов определены три группы:

- лица, не требующие лечения (спонтанное исчезновение БС возможно в течение ближайших трех месяцев);
- пациенты, нуждающиеся в медикаментозном лечении (наличие жалоб, подтвержденной дисфункции сфинктера Одди и желчного пузыря, билиарной диспепсии, с факторами риска ЖКБ) и при персистенции БС более трех месяцев;
- больные, нуждающиеся в эндоскопическом или хирургическом лечении, связанном с риском хирургических осложнений, перечисленных выше.

Показания к эндоскопическому или хирургическому лечению больных с БС представлены в таблице.

Из представленных в таблице данных видно, что необходимость в хирургическом лечении больных БС возникает при наличии у больного 5–6 баллов. Для пациентов, набравших 3–4 балла (относительная ре-

комендация к операции), необходимо рассматривать вопрос эндоскопического или хирургического лечения после неэффективной медикаментозной терапии. При сумме баллов, равной 2 (бессимптомное наличие БС), вопрос оперативного лечения не рассматривается. Перечисленные выше подходы к лечению просты и соответствуют сформулированным Римским консенсусом III (2006) рекомендациям к проведению холецистэктомии у больных с дисфункцией желчного пузыря и сфинктера Одди, согласно которым наиболее эффективным методом лечения в подобных случаях, приносящим облегчение более 2/3 из числа пациентов, признана холецистэктомия.

Таким образом, наибольшей группой лиц с БС является вторая, нуждающаяся в медикаментозном лечении. С учетом понимания механизмов и условий формирования БС, для успешного его лечения необходимо восстановить физико-химические свойства желчи, снизить ее литогенность и нормализовать моторную функцию желчного пузыря и сфинктера Одди. В этом плане актуально применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в качестве метода патогенетической терапии. Именно препараты УДХК рекомендованы Римским консенсусом III для лечения больных с дисфункцией желчевыводящих путей и сфинктера Одди как средства, потенциально эффективного в плане профилактики развития ЖКБ и ее осложнений.

Механизм действия УДХК при БС заключается в том, что она тормозит всасывание холестерина в кишечнике, тормозит синтез холестерина в печени, образует с молекулами холестерина жидкие кристаллы, что снижает литогенность желчи. В общем пуле естественных желчных кислот УДХК составляет 0,5–5%. При пероральном приеме УДХК вытесняет другие желчные кислоты, становясь доминирующей. Кроме того, УДХК стимулирует билиарную секрецию желчных кислот и органических анионов (глюкуронидов билирубина, конъюгатов глутатиона), способствует элиминации токсических компонентов желчи.

Препараты УДХК назначаются внутрь, из расчета 10–15 мг/кг в сутки, при этом рекомендуется принимать всю дозу преимущественно вечером. Это связано с тем, что физиологический пик концентрации холестерина в желчи приходится на ночное время, поэтому влияние УДХК, принятой перед сном, является более эффективным. Прием препарата 1 раз в сутки очень удобен и повышает

Таблица. Рекомендации по отбору больных с билиарным сладжем для эндоскопического и хирургического лечения (Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б. и др., 2007)

Клиническая картина	Баллы	Характеристика билиарного сладжа	Сумма баллов
Нет	1	БС	2
	2	БС + нефункционирующий желчный пузырь*	3
	3	Особая форма БС	4
	4	Особая форма БС + нефункционирующий желчный пузырь*	5
Есть	1	БС	3
	2	БС + нефункционирующий желчный пузырь*	4
	3	Особая форма БС	5
	4	Особая форма БС + нефункционирующий желчный пузырь*	6

Примечания: БС – билиарный сладж; * – фракция выброса составляет менее 40%.

комплаєнс пацієнтів. Обычний курс лічення БС становить 1–2 місяця з суточною дозою 500 мг (стандартна доза УДХК в капсулі – 250 мг), що являється достаточним для розчинення мікродисперсних частинок. При інших формах БС (сгустки, замазка) необхідним більш тривалим курсом лічення – до 3 місяців. При необхідності продовжити лікування визначається індивідуально в залежності від повного зникнення симптомів. Ефективність терапії препаратами УДХК контролюється ендосонографічно (1 раз в 3 місяці). Однак, незважаючи на успішну терапію, БС може рецидивувати, що вимагає повторних курсів фармакотерапії. Отже, слід звернути увагу на осіб з надмірною масою тіла, зацікавлених у її зменшенні. Як згадувалося вище, швидке зменшення маси тіла (більше 1,5 кг в тиждень) само по собі стає фактором ризику не тільки БС, але й розвитку ЖКБ. Тому згідно німецьких рекомендацій по діагностиці і ліченню ЖКБ (2007) особам, втрачаючим масу тіла (більше 1,5 кг в тиждень), необхідно приймати УДХК в суточній дозі не менше 500 мг на протязі 3–6 місяців похудіння з продовженням прийому препаратів УДХК до тих пор, поки маса тіла повністю не стабілізується (Lammert F., Nuebrand M.W. et al., 2007).

Таким чином, в цій статті розглянуті основні аспекти формування бiliarного сладжу, варіанти природного перебігу даного стану і сучасні підходи до лічення хворих. Завдяки розширенню діагностичних можливостей, бiliarний сладж нерідко зустрічається в практиці лікарів різних спеціальностей, зіткнувшись з необхідністю інтерпретувати результати ультразвукового дослідження своїх пацієнтів. Тому знання про причини виникнення, фактори ризику і вибір правильної тактики ведення осіб з БС важливі не тільки для гастроентерологів, але й терапевтів, сімейних лікарів і лікарів інших спеціальностей.

Литература

1. Биссет Р., Хан А. Дифференціальний діагноз при абдомінальному ультразвуковому дослідженні: пер. з англ. / Під ред. С.И. Пиманова. – М.: Мед. література, 2001. – 272 с.
2. Григор'єва І.Н. Основні фактори ризику жовчнокам'яної хвороби / І.Н. Григор'єва // Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – №6. – С. 17–21.
3. Григор'єва І.Н. Розповсюдженість жовчних каменів в різних регіонах / І.Н. Григор'єва, Ю.П. Никитин // Клініч. медицина. – 2007. – №9. – С. 27–30.
4. Губергриц Н.Б., Бен Хміда Макрем Бен Мекк. Бiliarний сладж: констатувати чи лікувати? // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – Т. 4, №24. – С. 9–19.
5. Іванова Е.В. Оптимізація ведення хворих з бiliarним сладжем: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2011.
6. Ільченко А.А. Заболівання жовчного пузьра і жовчних проток. – М., 2006. – 448 с.
7. Ільченко А.А., Делюкіна О.В. Клінічне значення бiliarного сладжу // Consilium medicum. – 2005. – №7. – С. 134–137.
8. Мехтієв С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Богданов Р.Н. Бiliarний сладж: нерешені питання // Лікувальні лікарі. – 2007. – №6. – С. 24–28.
9. Тухтаєва Н.С., Мансуров Х.Х., Мансурова Ф.Х. О молекулярному механізмі формування бiliarного сладжу // Проблеми ГАЭЛ. – 2006. – №3. – С. 29–33.
10. Чубенко С.С. Мікрохолелітаз // Doctor. – 2004. – №3. – С. 23–24.
11. Allen B., Bernhoft R., Blanckaert N. et al. Sludge is calcium bilirubinate associated with bile stasis // Am. J. Surg. – 1981. – Vol. 141. – P. 51–56.
12. Baudet S., Medina C., Vilaseca J. et al. Effect of short-term octreotide therapy and total parenteral nutrition on the development of biliary sludge and lithiasis // Hepatogastroenterology. – 2002. – Vol. 49, №45. – P. 609–612.
13. Bilhartz L.E., Horton J.D. Gallstone disease and its complications. In: M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger et al. Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. – Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998. – P. 948–972.
14. Caruso M.G., Giangrande M., Clemente C. et al. Serum lipids and biliary sludge during pregnancy // Minerva Gastroenterol. Dietol. – 1993. – Vol. 39, №2. – P. 67–70.
15. Janowitz P., Kratzer W., Zemmler T. et al. Gallbladder sludge spontaneous course and incidence of complications in patients without stones // Hepatology. – 1994. – Vol. 20. – P. 291–294.
16. Jungst D., del Pozo R., Christoph S. et al. Quantification of biliary sludge in patients with cholesterol, mixed and pigment stones // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 106 (4). – abstr. 912.
17. Jungst D., del Pozo R., Christoph S. et al. Sedimentation of biliary sludge. Effect on composition of gallbladder bile from patients with cholesterol, mixed and pigment stones // Scand. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 31. – P. 273–278.
18. Ko C.W., Beresford S.A., Schulte S.J. Incidence, natural history, and risk factors for biliary stones and stones during pregnancy // Hepatology. – 2005. – Vol. 41, №2. – P. 359–365.
19. Ko C.W., Murakami C., Sekijima J.H. et al. Chemical composition of gallbladder sludge in patients after narrow transplantation // Am. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 91. – P. 1207–1210.
20. Lammert F., Nuebrand M.W., Bittner R. et al. S-3 guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract // Z.Gastroenterol. – 2007. – Vol. 45 (9). – P. 971–1001.
21. Lee S.P., Nicholls J.F. Nature and composition of biliary sludge // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 95. – P. 508–523.
22. Michielsen P.P., Fierens H., Van Maercke Y.M. Drug-induced gallbladder disease. Incidence, etiology and management // Drug Saf. – 1992. – Vol. 7, №1. – P. 32–45.
23. Murray F.E., Stinchcombe S.J., Hawkey C.J. Development of biliary sludge in patients on intensive care unit: results of a prospective ultrasonographic study // Gut. – 1992. – Vol. 33, №8. – P. 1123–1125.
24. Nzeh D.A., Adedoyin M.A. Sonographic pattern of gallbladder disease in children with sickle cell anaemia // Pediatr. Radiol. – 1989. – Vol. 19, №5. – P. 290–292.
25. Pazzi P., Gamberini S., Buldrini P., Gullini S. Biliary sludge: the sluggish gallbladder // Dig. Liver Dis. – 2003. – Vol. 35 (Suppl. 3). – S. 39–45.
26. Xia Y., Lambert K.J., Schteingart C.D. et al. Concentrative biliary secretion of ceftriaxone. Inhibition of lipid secretion and precipitation of calcium ceftriaxone in bile // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 99. – P. 454–465.