

Т.Д. Звягинцева, д.м.н., профессор, И.И. Шаргород, к.м.н., Харьковская медицинская академия последипломного образования

Билиарный сладж: состояние проблемы

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

По данным многочисленных исследований, ЖКБ рассматривают как длительный многоэтапный 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. Повышение литогенности желчи чаще всего обусловлено нарушением соотношения холестерина, желчных кислот и фосфолипидов. При избытке холестерина желчь не может поддерживаться в жидком состоянии и оседает в виде кристаллов моногидрата холестерина, создавая основу для формирования билиарного сладжа (БС).

В процессе формирования холелитиаза важная роль отводится феномену нуклеации. К нуклеирующим факторам относятся:

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

Среди нуклеирующих факторов наиболее изучено действие муциновых белков. Муцин-гликопротеиновый гель является тем необходимым фактором, который обеспечивает нуклеацию кристаллов холестерина. Гель оседает на слизистую оболочку желчного пузыря и в нем откладываются микрокристаллы холестерина и слипшиеся везикулы. Склеивание и агрегация везикул происходит в геле постоянно, до образования макроскопически видимых жидких кристаллов (БС).

Известно также, что застой желчи в желчном пузыре по принципу обратной связи угнетает холерез. При этом уменьшается синтез растворителей холестерина — лецитина, желчных кислот и их конъюгатов, что ведет к возрастанию литогенности желчи. Гипомоторный желчный пузырь не способен удалить все частицы, подвергшиеся агрегации. Доказана положительная корреляция между выраженностью гипокINETической дисфункции и индексом литогенности желчи. Помимо этого, моторно-тонические расстройства могут вызывать развитие воспалительных и застойных явлений в билиарном тракте, приводя к формированию БС.

Начальной или предкамней стадией ЖКБ является БС. В переводе с английского «sludge» обозначает грязь, муть, ил. 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 холелитиаз. Эти данные определяют клиническую значимость БС и обосновывают необходимость как уточнения причин формирования БС, так и разработки методов терапии при 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 желчного пузыря. БС включает плотные структуры различных размеров — от 0,01 до 5 мм.

Распространенность БС у лиц с патологией билиарного тракта составляет 24,4-55%. У женщин БС встречается чаще, чем у мужчин.

К факторам риска формирования БС относятся голодание, вероятность которого повышается с увеличением времени. В течение 3 недель голодания БС развивается у 6% больных, между 4-й и 6-й недель — у 50% и достигает 100% после 6-й недели. При голодании БС формируется в результате снижения моторики желчного пузыря, стаза желчи, повышения тонуса сфинктера Одди, ограничивающих поступление желчи в двенадцатиперстную кишку, и, как следствие — нарушения энтерогепатической циркуляции.

Применение редуцированных низкокалорийных диет для снижения массы тела приводит к образованию БС.

Многочисленные исследования показали, что у 25-30% женщин в течение беременности образуется сладж в желчном пузыре, а у 2,5% формируются камни. Причиной метаболических нарушений, ведущих к дестабилизации биохимического состава желчи, в этом случае является повышение уровня эстрогенов в крови. Кроме того, в последнем триместре беременности в результате

давления увеличенной матки на органы брюшной полости снижается сократительная функция желчного пузыря.

Пероральные контрацептивы, а также прием эстрогенсодержащих препаратов в период менопаузы усиливают литогенные свойства желчи, вызывают гипотонию желчного пузыря и 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 желчного пузыря и формированию БС и желчных камней. Цефтриаксон увеличивает риск образования БС в случае, когда уровень его насыщения в желчи превышает допустимый. Цефтриаксон соединяется с кальцием, образуя нерастворимую соль. Прием фибратов (наиболее изучен клофибрат) снижает секрецию желчных кислот, увеличивает экскрецию холестерина и повышает литогенные свойства желчи.

При циррозах печени и вирусных гепатитах также выявляют БС, поскольку нарушение функции гепатоцита, вызываемое вирусами, отражается на процессах желчеобразования.

Классификация БС

1. Микролитиаз (мелькие, до 4-5 мм, гиперэхогенные включения без акустической тени).

2. Замаскообразная желчь.

3. Сочетание замаскообразной желчи и микролитов.

В зависимости от состава БС делится на три группы. Сладж, в состав которого входят:

- кристаллы холестерина моногидрата в комбинации с муцином;
- с преобладанием в составе соединений кальция;
- с преобладанием гранул пигментов, содержащих билирубин.

Основным методом диагностики БС является ультразвуковое исследование (УЗИ), чувствительность метода составляет 13-65%, а специфичность достигает 96%.

На основе данных УЗИ выделяют следующие основные формы БС:

— Взвесь гиперэхогенных частиц (ВГЧ) — точечные, единичные или множественные, смешанные, гиперэхогенные образования, не дающие акустической тени, выявляемые при изменении положения тела пациентом.

— Эхогетерогенная желчь с наличием сгустков (ЭЖС) — эхогетерогенная желчь с наличием единичных или множественных участков повышенной эхогенности, имеющих четкие или размытые контуры, смешанных без акустической тени за сгустком.

— Замаскообразная желчь (ЗЖ) — эхогетерогенная желчь с наличием участков, приближающихся по эхогенности к паренхиме печени, смешанных или фиксированных к стенке ЖП, с четким контуром, не дающих акустическую тень.

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

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

Для диагностики БС имеют значение косвенные методы: изучение биохимического состава желчи и липидного спектра крови. Показано, что холато-холестериновый коэффициент при БС снижен, хотя и в меньшей степени, чем при холелитиазе. Время нуклеации желчи пациентов с БС меньше, чем у здоровых лиц, но больше, чем при холелитиазе.

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

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 с формой ЭЖС клинические проявления БС отсутствуют, в то время как при БС в форме ЗЖ в 100% случаев выявляются клинические симптомы билиарной диспепсии. Боль может провоцироваться как непосредственно БС, так и за счет спазма гладкой мускулатуры сфинктерного аппарата желчных путей. Билиарная дисфункция чаще встречается у женщин, преимущественно молодого возраста, пониженного питания, астенического телосложения, с лабильной психикой. Клиническая картина складывается из местных и общих симптомов. При гиперкинетической форме дисфункции желчного пузыря периодически в правом подреберье появляется коликоподобная боль с иррадиацией в спину, под правую лопатку, в правое плечо, реже — в эпигастральную область, в область сердца, она усиливается при глубоком вдохе. Боль носит кратковременный характер и возникает обычно сразу после погрешности в диете, при приеме холодных напитков, физической нагрузке, стрессовых ситуациях, иногда ночью. В отдельных случаях причину появления боли установить не удается. Из общих симптомов отмечают раздражительность, повышенную утомляемость, потливость, головную боль, нарушение сна, тахикардию и другие проявления невротического характера.

При гипокINETической и гипотонической дисфункции желчного пузыря появляется тупая боль в правом подреберье, ощущение давления, распирания, которые усиливаются при наклоне туловища. Часто наблюдаются 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 холелитиаза, «отключенного» желчного пузыря, 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 первых 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 внутрипротоковая 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 обязательным предвестником холелитиаза, связанного с серьезными, угрожающими жизни осложнениями.

Принципы терапии больных с БС

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

При адекватном консервативном лечении больного возможна полная элиминация сладжа из полости желчного пузыря. Это позволяет предотвратить прогрессирование заболевания и избежать оперативного вмешательства.

А.А. Ильченко и соавт. выделяют патогенетические подходы к медикаментозной коррекции БС:

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

Патогенетически обоснованно для лечения больных с БС применение препаратов урсодезоксиценовой кислоты (УДХК), образующейся в печени и кишечнике из хенодесоксиценовой кислоты. Оригинальным препаратом УДХК является Урсофальк.



Т.Д. Звягинцева

Из всех представленных препаратов УДХК в Украине только оригинальный препарат немецкой компании «Др. Фальк Фарма ГмбХ» Урсофальк имеет:

— доказанную безопасность применения в педиатрической практике, в том числе у детей раннего возраста (в период новорожденности для лечения затяжных желтух новорожденных используют детскую форму Урсофальк суспензию), а также у беременных с патологией печени, что говорит о высочайшем профиле безвредности и безопасности оригинального препарата среди других препаратов УДХК, представленных на рынке Украины;

— молекулу урсодезоксиценовой кислоты в препарате Урсофальк является самой стабильной среди других препаратов УДХК на мировом фармрынке (в том числе и Украины), а это говорит о самой 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 терапии Урсофальком происходит дозозависимое изменение соотношения желчных кислот в желчи, снижение как всасывания холестерина в кишечнике, так и секреции холестерина в желчь. В результате этого уменьшается индекс насыщения желчи холестерином. Снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина обуславливает растворение холестериновых камней.

Кроме того, Урсофальк обладает цитопротективным действием (встраивание 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. Препарат снижает синтез иммунокомпетентного IgM; уменьшает продукцию аутоантител и способствует снижению иммунопатологических реакций). Урсофальк обладает литолитическим действием (снижает литогенность желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждает образование и растворение желчных камней); антихолестатическим — (уменьшает холестаз 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 холестаз; а также антиапоптотическим, антивирусным и антиоксидантным действием.

Урсофальк назначается больным БС в дозе 8-10 мг/кг/сут на протяжении 3-6 месяцев. Эффект терапии достаточно высок. По данным некоторых авторов, при быстром хоуподании препарат способствует снижению риска камнеобразования на 50-100%. Имеются сведения, что длительная поддерживающая терапия Урсофальком в дозе 250-500 мг/сут обуславливает предотвращение не только образования сладжа, но и его осложнений.

По данным Э.П. Яковенко, эффективность терапии Урсофальком в дозе 10 мг/кг однократно на ночь в течение 3 месяцев при БС в форме ВГЧ составляет 60%, при БС в форме ЭЖС — 86%, при БС в форме ЗЖ — 87,5%.

Таким образом, БС в форме ЭЖС и ЗЖ поддается растворению при использовании Урсофалька. Следовательно, Урсофальк является методом патогенетической терапии БС.

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