

**Н.В. Харченко**, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., профессор, завідувачка кафедрою гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної медичної академії післядипломного образования ім. П.Л. Шупика, г. Київ

# Чем раньше, тем лучше. Билиарный сладж и первичная профилактика желчнокаменной болезни



Н.В. Харченко

**Желчнокаменная болезнь (ЖКБ, холелитиаз) является одним из широко распространенных заболеваний как в практике гастроэнтерологов, так и в клинике внутренних болезней. В Украине по состоянию на 2013 г. распространенность ЖКБ по сравнению с 2009 г. увеличилась с 268 907 до 290 097 зарегистрированных случаев, а заболеваемость на 100 тыс. населения – с 711,8 до 776,0 соответственно.**

Одним из ключевых аспектов проблемы является отсутствие или неспецифичность клинических проявлений на ранних стадиях ЖКБ, что приводит к ее поздней диагностике. Обнаружение уже сформировавшихся камней в желчном пузыре или протоках ограничивает врача в выборе консервативных методов лечения, обуславливая высокую частоту оперативных вмешательств (Л.Б. Лазебник, 2011). Примерно у 30% пациентов с калькулезным холециститом возникает необходимость в проведении холецистэктомии (К.Р. Муршид, 1996), однако известно, что она не корригирует обменных нарушений, составляющих патогенетическую основу ЖКБ, и не всегда сопровождается купированием болевого синдрома. В то же время известно, что назначение адекватной терапии на начальном этапе ЖКБ препятствует переходу заболевания в хронический рецидивирующий калькулезный холецистит, когда единственно возможным методом лечения остается хирургическое вмешательство. Кроме того, материальные затраты на обследование и лечение пациента на ранней стадии заболевания существенно ниже, чем в случае оперативного лечения и реабилитации в послеоперационном периоде. В связи с этим большое значение имеет понимание причин и механизмов формирования холестериновых конкрементов, составляющих основной пул желчных камней, а также введение такого понятия, как билиарный сладж.

## Необходимые условия и стадии камнеобразования

Механизмы, лежащие в основе образования желчных камней, представляют довольно сложными. Доказанным считается тот факт, что на кристаллизацию холестерина (ХС) и последующий рост конкрементов оказывает влияние изменение физико-химических свойств желчи, дисмоторика желчного пузыря и сфинктера Одди, приводящие к застою желчи, а также воспалительные изменения слизистой оболочки желчного пузыря.

Условно к холестериновым желчным камням относят конкременты с содержанием в них не менее 70% ХС.

**Для формирования желчных камней и прогрессирования заболевания необходимым условием является одновременное наличие трех факторов (А.А. Ильченко, 2012):**

- перенасыщения желчи ХС;
- нарушения баланса между пронуклеирующими и антинуклеирующими факторами;
- дискинезии желчного пузыря и нарушения работы сфинктерного аппарата билиарного тракта.

Хорошо известно, что литогенность желчи повышается в результате увеличения в ней концентрации ХС, что происходит при нарушении ключевых этапов холестеринового обмена – печеночного и кишечного (повышение активности ГМК-КоА-редуктазы при ожирении, гипертриглицеридемии, увеличение всасывания ХС в кишечнике). Наиболее ранним клиническим проявлением дислипотеинемии является холестероз желчного пузыря с нарушением его моторно-эвакуаторной функции, сопровождающийся нарушением синтеза желчи в печени и замедлением ее поступления в кишечник (В.С. Савельев и соавт., 2002). Однако перенасыщение желчи ХС – обязательное, но не единственное условие формирования желчных камней. Нарушение коллоидных свойств желчи происходит при снижении уровня фосфолипидов, сокращении пула желчных кислот при одновременном повышении содержания пронуклеирующих факторов (муцина, аминоксидазы N, фосфолипазы C) (А.А. Ильченко, 2012).

Процесс формирования желчных камней включает в себя три стадии: насыщения, кристаллизации и роста. Наиболее важными являются стадии насыщения желчи ХС и инициация желчного камня. При нарушении баланса между пронуклеирующими и антинуклеирующими факторами ХС начинает выпадать в осадок. Для дальнейшего формирования конкрементов имеют значение состояние сократительной функции желчного пузыря и образование слизи клетками его слизистой оболочки. Под влиянием факторов нуклеации (гликопротеинов желчи) из выпавших кристаллов ХС образуются первые

микролиты, которые в условиях снижения эвакуаторной функции желчного пузыря не утилизируются, а начинают увеличиваться в размере.

Первые попытки обозначить предкаменную стадию ЖКБ были сделаны D. Small еще в 1974 г. Согласно его классификации, выделена стадия биохимических изменений желчи, на которой отмечается рост кристаллов ХС, что в дальнейшем ведет к формированию желчных камней. В 1982 г. Х.Х. Мансуров предложил выделить начальную стадию ЖКБ, когда имеются лишь изменения физико-химических свойств желчи (физико-химическая стадия). Дальнейшее совершенствование метода ультразвукового исследования (УЗИ) позволило выявлять макроскопически видимые изменения желчи, которые коррелируют с изменениями ее биохимического состава. Так появилось понятие билиарного сладжа.

Билиарный сладж (от англ. sludge – грязь, тина, ил, взвесь) – ультразвуковой феномен обнаружения в желчевыводящих путях и/или желчном пузыре взвеси гиперэхогенных частиц, которые представлены скоплениями кристаллов ХС, пигментных кристаллов и солей кальция, нарушают физико-химические свойства желчи, но еще не достигают плотности и размеров конкрементов.

При проведении УЗИ выделяют три варианта сладжа (В.М. Махов, М.Б. Гапеева, 2010):

- эхогетерогенная желчь со сгустками: желчь с единичными или множественными участками повышенной эхогенности, имеющими четкие или размытые контуры, смешаемыми, без акустической тени и, как правило, расположенными по задней стенке желчного пузыря;
- взвесь гиперэхогенных частиц: точечные, единичные или множественные смешаемые гиперэхогенные образования, не дающие акустической тени, выявляемые при изменении положения тела пациента;
- замазкообразная желчь: эхогетерогенная желчь с участками, приближающимися по эхогенности к паренхиме печени, смешаемыми или фиксированными к стенке пузыря, с четкими контурами, не дающими акустическую тень (или с эффектом ослабления за сгустком в редких случаях).

Несмотря на, казалось бы, очевидную связь между билиарным сладжем и холелитиазом, динамическое наблюдение за больными показало, что желчные камни формируются не более чем в 20% случаев билиарного сладжа (В.А. Максимова, 2003; С.Д. Подымова, 2005). Известно, что у некоторых пациентов после прекращения действия этиологического фактора, например, после родов у женщин, билиарный сладж и даже мелкие конкременты могут быть спонтанно эвакуированы из желчного пузыря без каких-либо клинических проявлений. Для формирования билиарного сладжа, а в последующем и желчных конкрементов необходимым условием является нарушение функционирования желчного пузыря и сфинктеров желчевыводящих путей (А.А. Ильченко, 2012).

## Варианты и роль нарушений моторики желчевыводящих путей у пациентов с билиарным сладжем

Гипотония желчного пузыря является одним из основных факторов, способствующих формированию билиарного литогенеза, особенно на его начальных стадиях. По данным О.В. Делюкиной (2007), в результате проведенных исследований с применением методов УЗИ и этапного хроматического дуоденального зондирования нормальная сократительная функция выявлена у 15 из 60 (25%) пациентов с билиарным сладжем, в 7 (11,7%) случаях она была повышена, а у большинства (63,3%) больных – снижена.

Гипотония может развиваться независимо от ЖКБ (как функциональное расстройство вследствие эндокринных или нейровегетативных нарушений) или по причине миотоксического действия избытка ХС. Установлено, что степень нарушения опорожнения желчного пузыря находится в прямой зависимости от концентрации ХС в пузырной желчи (О.В. Делюкина, А.А. Ильченко, 2007).

Нарушение сократительной функции желчного пузыря, обусловленное влиянием ХС на мембраны миоцитов гладкомышечного слоя, выявляется еще на предкаменной стадии заболевания. В связи с этим становится

понятным, почему опорожнение желчного пузыря нарушено еще до формирования желчных камней (А.А. Ильченко, 2012).

**Независимо от причины, вызвавшей снижение сократительной функции желчного пузыря, застой желчи обеспечивает необходимое время для нуклеации кристаллов и роста желчных конкрементов в муциновом геле.**

Дополнительные условия для развития холецистолитиаза создает диссинергизм в работе желчного пузыря и сфинктерного аппарата билиарного тракта. Различные нарушения моторной функции желчевыводящих путей, включающие гипо- и гипертонус сфинктера Одди, диссинергизм в работе сфинктеров Люткенса и Одди, Мириши и Одди, выявлены у 93,3% больных с билиарным сладжем (О.В. Делюкина, А.А. Ильченко, 2007).

Наиболее значимым является гипертонус сфинктера Одди, который способен выдерживать давление в билиарной системе, достигающее 250-300 мм водн. ст., и при отсутствии синхронной работы с желчным пузырем может существенно затруднять его опорожнение. Исследования показали, что гипертонус сфинктера Одди может сочетаться с любым состоянием моторики желчного пузыря, в т.ч. и с нормальной моторикой, однако достоверно чаще он встречался на фоне гипотонии желчного пузыря – у 30 (73,2%) из 41 больного (О.В. Делюкина, А.А. Ильченко, 2007).

Спазм сфинктера Одди сопровождается выраженным болевым синдромом, который создает основу классической клинической картины ЖКБ – желчную колику. Это характерные приступы резкой боли в правом подреберье, распространяющейся на весь верхний правый квадрант живота с иррадиацией в правую лопатку, правое плечо и ключицу. Нередко боль сопровождается тошнотой, рвотой, при присоединении инфекции желчных путей – лихорадкой. Приступ провоцируется приемом жирной, жареной пищи, тряской ездой в транспорте, физической нагрузкой, резкими движениями.

При проведении УЗИ косвенными признаками гипертонуса сфинктера Одди являются увеличение длительности латентного периода (более 10 мин после употребления желчегонного завтрака) и увеличение диаметра общего желчного протока более чем на 1 мм, а также прекращение опорожнения желчного пузыря через 10-15 мин в сочетании с увеличением просвета холедоха (А.А. Ильченко, 2012).

В связи с анатомической близостью главного желчного и панкреатического протоков дисфункция сфинктера Одди, помимо болевого синдрома, может вызывать панкреатические осложнения, из которых наиболее частым является хронический панкреатит. Вероятность его развития находится в прямой зависимости от длительности ЖКБ и дискинезии билиарного тракта (К.Р. Муршид, 1996).

**Таким образом, гипотония желчного пузыря и спазм сфинктера Одди являются одними из наиболее важных мишеней терапии на ранних стадиях ЖКБ, а выявление билиарного сладжа можно считать одним из косвенных признаков наличия моторных дисфункций билиарного тракта.**

Если на стадии сладжа желчи обратить внимание на первые проявления заболевания (боль в правом подреберье, привкус желчи во рту) и применить адекватное лечение, то можно избежать камнеобразования и последующей операции.

## Возможности консервативной терапии на стадии билиарного сладжа

Исходя из рассмотренных выше условий и механизмов формирования желчных камней, терапия на физико-химической стадии ЖКБ должна быть направлена на снижение литогенности желчи, восстановление эвакуаторной функции желчного пузыря и моторики сфинктерного аппарата билиарного тракта. При выявлении

Продолжение на стр. 6.



## Чем раньше, тем лучше. Билиарный сладж и первичная профилактика желчнокаменной болезни

Продолжение. Начало на стр. 5.

билирного сладжа необходимо выяснить и по возможности устранить причину его возникновения, а также воздействовать на модифицируемые факторы риска, прежде всего ожирение.

У больных с избыточной массой тела рекомендуется постепенное ее снижение путем уменьшения энергетической ценности рациона за счет ограничения содержания углеводов и жиров. Количество жиров следует уменьшить до минимальной физиологической нормы – 80–90 г/сут, при этом основное их количество перенести на первый завтрак (желчегонный завтрак), поскольку утром желчь даже у здоровых лиц перенасыщена ХС и имеет максимальный литогенный потенциал. При наличии гипотонии желчного пузыря в рацион целесообразно включать блюда с холекинети́ческими свойствами: омлет, сливки, салаты, заправленные оливковым маслом, чай с ксилитом или сорбитом.

Пищевые волокна ограничивают всасывание желчных кислот и ХС из просвета кишечника, поэтому пациентам следует рекомендовать обогащение рациона овощами, фруктами, хлебом из цельного зерна. Количество и вид пищевых волокон определяются индивидуально с учетом переносимости, критерием которой является отсутствие дискомфорта и метеоризма.

**Моторика желчного пузыря и сфинктеров чувствительна к нарушениям режима приема пищи, ее объему и психоэмоциональному состоянию человека до, во время и после еды. Поэтому залогом успеха профилактики и терапии ЖКБ являются рациональный режим питания (4–5 приемов пищи небольшими порциями) и гигиена.**

В медикаментозной профилактике холелитиаза патогенетически обосновано применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), назначение адекватной гипопи́демической, холеретической и спазмолитической терапии, хотя доказательства профилактической эффективности при ЖКБ имеются не для всех перечисленных средств.

### УДХК

Выраженное положительное влияние на физико-химические свойства желчи оказывает УДХК, которая также может применяться для растворения уже образовавшихся холестериновых некальцифицированных конкрементов желчного пузыря при сохраненной сократительной функции (М.Б. Щербинина, 2012). Существует мнение, что пациенты, не имеющие каких-либо клинических проявлений билиарного сладжа, не нуждаются в медикаментозном лечении (P.L. Porte, H. Lafont, 2000). Действительно, у многих асимптомных пациентов билиарный сладж является случайной находкой, а устранение этиологического фактора (например, нормализация рациона питания) приводит к регрессу сладжа. Однако большинство гастроэнтерологов считают, что чем раньше начато лечение, тем выраженнее профилактический эффект УДХК в отношении холелитиаза и его осложнений; показанием для начала терапии УДХК является персистенция билиарного сладжа более 3 мес (Л.Б. Лазебник, А.А. Ильченко, 2011; N.H. Afdhal, 2007).

Препараты УДХК (капсулы, таблетки, сироп) назначают внутрь из расчета 10–15 мг/кг массы тела в сутки, принимают всю дозу однократно вечером. Исходя из того, что физиологический пик содержания ХС в желчи наблюдается в ночное время суток, влияние УДХК, принятой вечером, максимально эффективно. Продолжительность курса лечения зависит от формы билиарного сладжа. Для билиарного сладжа в виде взвеси гиперхолергенных частиц, как правило, достаточно месячного курса лечения. При других формах (эхонеоднородная желчь со сгустками, замазкообразная желчь) продолжительность терапии больше, но, как правило, не превышает 3 мес (М.Б. Щербинина, 2012). Эффективность терапии УДХК в течение 3 мес в зависимости от вида билиарного сладжа составляет 75–85% (Л.Б. Лазебник, А.А. Ильченко, 2011). При необходимости лечение продолжают до полной элиминации сладжа из желчного пузыря. Для этого с периодичностью 1 раз в 3 мес проводят УЗИ. Иногда после успешной терапии билиарный сладж возникает вновь. В таком случае эффективны повторные курсы терапии УДХК, однако следует продолжить поиск причин литогенности желчи и осуществить их коррекцию. Некоторые пациенты отмечают снижение частоты или исчезновение желчных колик на фоне приема УДХК. Однако вопрос о симптоматическом эффекте УДХК у пациентов с ЖКБ остается спорным (S. Tomida et al., 1999; N.G. Venneman et al., 2006).

### Влияние на обмен ХС

Учитывая, что литогенность желчи повышается в результате увеличения концентрации ХС, теоретически

обосновано влияние на формирование холестериновых конкрементов желчного пузыря путем воздействия на два ключевых этапа метаболизма ХС – печеночный и кишечный. Полагают, что эта цель достижима с помощью статинов, которые ингибируют печеночный синтез ХС, и/или эзетими́ба, снижающего всасывание ХС в кишечнике (М.Б. Щербинина, 2012).

Результаты клинических исследований статинов у пациентов с ЖКБ оказались неоднозначными. В нескольких сообщениях (I.R. Wilson, 1994; B.A. Charman, 1998; J.L. Smith, 2000; M. Porsch-Ozcigummez, 2001) отмечались предотвращение образования холестериновых камней, снижение концентрации ХС в желчи и растворение желчных холестериновых камней, в других исследованиях (B.C. Sharma, 1997; T.E. Miettinen, 1998) такие изменения не наблюдались.

В пользу применения статинов для профилактики ЖКБ и ее осложнений свидетельствуют результаты двух популяционных исследований. В когорте американских женщин длительное использование статинов привело к некоторому уменьшению случаев проведения холецистэктомии по поводу ЖКБ (C.J. Tsai, 2009). Анализ базы данных общеклинических исследований в Великобритании с 1994 по 2004 г. по типу «случай–контроль» среди пациентов, принимавших статины от 1 до 1,5 года, продемонстрировал уменьшение количества холецистэктомии по поводу ЖКБ по сравнению с пациентами, не получавшими такой терапии (M. Vodmer, 2009).

Всасывание ХС, поступающего с пищей, а также повторное всасывание ХС, выделенного с желчью, происходит в тонкой кишке. Гипопи́демический препарат эзетими́б блокирует в щеточной каемке энтероцитов специфический белок, обеспечивающий транспорт пищевого и билиарного ХС из просвета кишечника. За счет снижения абсорбции ХС в кишечнике эзетими́б уменьшает его поступление в печень и желчь. Показано, что применение данного препарата в дозе 20 мг/сут в течение 1 мес значительно снижает концентрацию и индекс насыщения желчи ХС (H.N. Wang, 2008).

### Желчегонные средства

В зависимости от ведущего механизма действия желчегонные средства делят на две подгруппы: средства, усиливающие образование желчи и желчных кислот (холеретики), и средства, способствующие ее выделению из желчного пузыря в двенадцатиперстную кишку (холекинетики). Эта классификация является достаточной условной, так как большинство желчегонных средств одновременно и усиливают секрецию желчи, и улучшают ее выведение.

**Эффективность и безопасность желчегонных средств у пациентов с физико-химической стадией ЖКБ и билиарным сладжем не установлены, поэтому их применение является в основном эмпирическим.**

Одним из наиболее часто используемых холекинети́ков, повышающих тонус желчного пузыря и снижающих тонус сфинктера Одди, является сульфат магния. При приеме внутрь гипертонический раствор сульфата магния стимулирует рецепторный аппарат двенадцатиперстной кишки, вследствие чего выделяется холецистокинин, под влиянием которого сокращается желчный пузырь и открывается сфинктер Одди. С этой же целью, в основном при проведении слепого дуоденального зондирования, используются многоатомные спирты ксилит и сорбит (А.А. Ильченко, 2012). Применяются также фитопрепараты сложного состава с холецистокинетическим эффектом на основе экстрактов расторопши пятнистой, плодов шиповника, масла мяты перечной и др.

Следует помнить, что холеретики и холекинетики противопоказаны или должны применяться с особой осторожностью при остром гепатите, холангите, холецистите, панкреатите, язве желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, а также при обтурации желчевыводящих путей у пациентов с ЖКБ.

### Селективные спазмолитики

На сегодня наиболее доказанным подходом к терапии спазма сфинктера Одди является назначение селективных миотропных спазмолитиков. Препаратом выбора является мебеверин, который обладает избирательным действием в отношении сфинктера Одди, оказывает прямое антиспастическое действие на гладкомышечные волокна, не вызывая при этом атонии полых органов и системных эффектов. В Украине представлен оригинальный препарат мебеверина гидрохлорида Дуспаталин® производства компании «Абботт».

Многолетний клинический опыт использования препарата Дуспаталин® как на начальных стадиях ЖКБ, так и в пред- и послеоперационном периодах при необходимости проведения холецистэктомии подтверждает селективное спазмолитическое действие на сфинктер Одди

и обезболивающее действие препарата, а также его хорошую переносимость (А.А. Давыдов, 2003; А.Е. Климов, 2003; А.А. Ильченко и соавт., 2012; М.Д. Ардатская и соавт., 2008; Е.М. Липницкий, 2010).

Исследование А.А. Ильченко и соавт. (2012) показало, что у пациентов с билиарным сладжем включение в схему лечения препарата Дуспаталин® (по 200 мг 2 р/сут в течение 2 мес) оказывает выраженный эффект в купировании симптомов и улучшает сократительную функцию желчного пузыря (по данным УЗИ), а также функциональное состояние сфинктерного аппарата (по данным этапного хроматического дуоденального зондирования). Количество пациентов с болью и/или дискомфортом в правом подреберье после лечения УДХК оставалось достоверно большим, чем после терапии УДХК в сочетании с мебеверином. В целом те или иные симптомы билиарной диспепсии после лечения сохранялись у 30% больных, получавших монотерапию УДХК, в то время как в группе пациентов, применявших УДХК в сочетании с мебеверином, отмечено полное купирование ранее имевшихся симптомов. На фоне обоих вариантов лечения зарегистрировано уменьшение количества больных с гипо- и гипертонусом сфинктера Одди, однако достоверным такое уменьшение было в популяции пациентов, получавших комплексную терапию. Применение схемы УДХК + Дуспаталин® позволило купировать нарушения моторики билиарного тракта в 95% случаев (у 19 из 20 пациентов). Как показали результаты УЗИ, у пациентов, получавших УДХК в сочетании с мебеверином, элиминация билиарного сладжа через 2 мес лечения наступила в 95% случаев (у 19 из 20 пациентов).

Представляют интерес и результаты, полученные В.С. Савельевым с соавт. (2002): на фоне приема препарата Дуспаталин® в сочетании с терапией, направленной на нормализацию состава желчи, у пациентов с билиарной дисфункцией на фоне дислипотеинемии улучшается отток желчи и снижаются показатели уровней как общего ХС, так и проатерогенного ХС липопротеинов низкой плотности. Исследователи пришли к выводу, что неудовлетворительные результаты лечения нарушений липидного обмена у 30% больных обусловлены наличием внепеченочных билиарных дисфункций, причины возникновения которых связаны с нарушением работы сфинктера Одди и снижением моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря.

**Применение комбинированной терапии у пациентов с дислипотеинемией с добавлением высокоселективного в отношении сфинктера Одди спазмолитика препарата Дуспаталин® значительно улучшает результаты лечения.**

В исследовании В.А. Максимова, С.Е. Бунтина и соавт. (2003) в результате терапии препаратом Дуспаталин® у пациентов с физико-химической стадией ЖКБ соотношение в составе желчи холевой кислоты и ХС изменилось в сторону преобладания холевой кислоты. Это подтверждает важную роль состояния сфинктерного аппарата билиарного тракта не только в эвакуации желчи, но и в регуляции ее состава.

### Минимальное лечение дисфункции сфинктера Одди

В связи с важной ролью дисфункции сфинктера Одди и нарушениями проходимости большого дуоденального сосочка в патогенезе ЖКБ и ее осложнений нельзя не упомянуть некоторые малоинвазивные методы лечения, которым отдают предпочтение зарубежные специалисты. Цели инвазивных методов такие же, как и медикаментозной терапии, – купирование болевого синдрома и создание условий для беспрепятственной эвакуации желчи. В Римском консенсусе III по функциональным расстройствам органов пищеварения (2006) рекомендации, связанные с коррекцией дисфункции сфинктера Одди, имеют преимущественно хирургическую направленность. При дисфункции сфинктера Одди, подтвержденной инструментально, и неэффективной консервативной терапии показана эндоскопическая сфинктеротомия. Такое вмешательство обеспечивает симптоматическое облегчение у 55–95% пациентов. По другим данным, эндоскопическая сфинктеротомия эффективна лишь у пациентов с доказанными признаками нарушения эвакуации желчи (J. Toouli et al., 2000).

**Следует учитывать, что осложнения эндоскопической сфинктеротомии могут быть более серьезными, чем ее положительное влияние на клиническое состояние пациентов.**

В 5–16% случаев эта процедура осложняется острым панкреатитом. Другие методы восстановления проходимости большого дуоденального сосочка – сфинктеропластика и стентирование – также демонстрируют нестабильные клинические результаты при высокой частоте осложнений, что заставляет сомневаться в целесообразности их применения на ранних стадиях ЖКБ.