

УДК 616.33/342-002.44-07

Билиарный сладж

И.Н. Григорьева

*(ГУ НИИ терапии Сибирского отделения РАМН,
Новосибирский государственный медицинский университет)*

Biliary sludge

I.N. Grigorieva

Цель обзора. Описать распространенность, основные механизмы возникновения, факторы риска и варианты течения билиарного сладжа, а также способы его лечения.

Основные положения. Билиарный сладж – это неоднородные структуры, взвесь, сгустки в желчи. Распространенность его в общей популяции 1,7–4%, среди лиц с гастроэнтерологическими жалобами – 7,5%. В числе патогенетических механизмов билиарного сладжа выделяют: снижение синтеза желчных кислот, нарушение нейрогуморальной синхронизации сократительной функции желчного пузыря, приводящее к его гипотонии, изменение качественного состава пронуклеаторов билиарного сладжа, в частности гликозамингликанов, ускоряющее процесс слияния везикул в желчи, что в целом способствует повышению ее литогенности. Существует несколько классификаций этого заболевания, основанных на этиологии, сонографической картине и химическом составе сладжа. Основными факторами риска признают желчнокаменную болезнь, сахарный диабет, холестаз различного генеза, беременность, прием некоторых медикаментов (цефтриаксон, октреотид, клофибрат, препараты кальция и т. д.), серповидно-клеточную анемию и др. Течение билиарного сладжа может быть бессимптомным, с признаками билиарной диспепсии или с осложнениями, такими, как панкреатит, стенозирующий папиллит, острый холангит и др. Наиболее эффективным средством терапии является урсодезоксихолевая кислота, в случае сочетания билиарного сладжа с нефункционирующим желчным пузырем показано хирургическое вмешательство.

Заключение. Пациенты гастроэнтерологического профиля, а также лица с факторами риска билиарного сладжа должны быть обследованы с целью выявления данной патологии, своевременного назначения курса лечения и ранней профилактики осложнений.

Ключевые слова: билиарный сладж, литогенность желчи, патогенез, урсодезоксихолевая кислота.

The aim of review. To describe prevalence, basic mechanisms, risk factors and variants of course of biliary sludge, and methods of its treatment.

Original positions. Biliary sludge consists of inhomogeneous structures, suspension and clots in bile. Its prevalence in general population ranges 1,7 to 4%, and is 7,5% of patients with gastroenterological complaints. Pathogenic mechanisms of biliary sludge include following: decrease of bile acids synthesis, disorders of neurohumoral synchronization of gallbladder contractility, resulting in its hypotony, qualitative changes of pronucleator composition of biliary sludge, in particular – glycosaminoglycans, accelerating process of vesicles coalescence in bile, that in general promotes increase of its lithogenicity. There are some classifications of this disease based on etiology, sonographic pattern and chemical composition of sludge. Cholelithiasis, diabetes mellitus, cholestasis of a various origin, pregnancy, intake of some medicines (ceftriaxone, octreotide, clofibrate, calcium-containing agents, etc.), sickle-cell anemia, etc. are known as major risk factors. Course of biliary sludge can be asymptomatic, with signs of biliary dyspepsia or with complications including pancreatitis, constrictive papillitis, acute cholangitis, etc. The most effective treatment agent is ursodeoxycholic acid, if of biliary sludge is combined to nonfunctioning gallbladder surgical intervention is indicated.

Conclusion. Gastroenterological patients, and patients with risk factors of biliary sludge should undergo investigation for revealing this disease, well-timed prescription treatment and early prophylaxis of complications.

Key words: biliary sludge, lithogenicity of bile, pathogenesis, ursodeoxycholic acid.

Сладж (от англ. *sludge* — грязь, тина, ледяная каша, ил) — это неоднородность, взвесь желчи, выявляемая при *ультразвуковом исследовании* (УЗИ). Билиарный сладж обычно определяют как суспензию жидких кристаллов моногидрата холестерина или гранул кальция билирубината (и/или других солей кальция) в смеси муцина и белка, продуцируемой слизистой оболочкой желчного пузыря [2]. Суспензия сладжа включает плотные структуры различных размеров — от 0,01 до 5 мм [13]. Для исследования желчи предложено много методик, используемых в научных целях (магнитно-резонансная спектроскопия, сканирующая электронная микроскопия, квазиупругое рассеивание лазерного света, гель-распределительная хроматография и т. д.). В клинике чаще используют УЗИ. При УЗИ картина может быть разнообразной: в виде слоя густого мелкодисперсного осадка, сгустков экзогенной желчи, фиксированных к стенке пузыря, замазкообразной желчи без акустической тени; сладж может медленно смещаться при перемене положения тела [1].

Информативность эндоскопической сонографии в диагностике билиарного сладжа значительно выше, чем трансабдоминальной. Чувствительность метода составляет 92–96%, а специфичность — 86–100%.

Распространенность билиарного сладжа в общей популяции 1,7–4%, среди лиц с гастроэнтерологическими жалобами — 7,5%, среди лиц с билиарной диспепсией — 24,4–55% [12]. Описан целый ряд факторов риска билиарного сладжа. У беременных он возникает в 26–31% случаев из-за увеличения уровня эстрогенов и прогестинов, что ведет к повышению литогенности желчи и гипотонии желчного пузыря [14, 15]. Соответственно прием эстрогенов и прогестерона способствует появлению билиарного сладжа, учитывая тот факт, что экзогенные эстрогены вызывают также снижение выработки желчных кислот. У 60–80% женщин после родов билиарный сладж исчезает, но у 2–5% формируются желчные камни [2]. При эпидемиологическом исследовании 3254 женщин сладж или камни в желчном пузыре при УЗИ обнаруживали у 5,1% во втором триместре, у 7,9% — в третьем триместре и у 10,2% — в период 4–6 нед после родов [14]. В целом отмечена регрессия сладжа и желчных камней после родов, но у 4,2% пациенток в послеродовой период впервые обнаруживали сладж и камни в желчном пузыре, 28 (0,8%) женщинам выполнили холецистэктомию в течение 1 года после родов [10]. Увеличение *индекса массы тела* (ИМТ) до беременности — сильный предиктор патологии желчного пузыря ($p < 0,001$). Содержание лептина, гормона жировой ткани, в сыворотке крови независимо ассоциировано с патологией желчного пузыря: при повышении

уровня лептина на 1 нг/дл отношение шансов (OR) равнялось 1,05, 95% CI 1,01–1,11, даже после стандартизации по ИМТ [14].

При быстром снижении массы тела уровень холестерина в желчи повышается, а скорость опорожнения желчного пузыря снижается, поскольку гипокалорийные диеты содержат очень мало жира, стимулирующего желчеотток, в результате в 13–25% случаев образуется желчный сладж [14, 19]. После операций на желудке и кишечнике нарушается также нейрогуморальная синхронизация сократительной функции желчного пузыря, что у 42% пациентов приводит к появлению билиарного сладжа [17, 19]. Сходный механизм его образования отмечен у больных, находящихся на полном парентеральном питании: через 6–8 нед у всех пациентов выявляют сладж, однако при переходе на энтеральное питание он, как правило, исчезает [9, 19].

К числу медикаментов, способствующих появлению билиарного сладжа, относятся циклоспорин, цефтриаксон (роцефин) и ряд других. Следует отметить, что 40% цефтриаксона выделяется с желчью, образуя нерастворимую кальциевую соль, сладж выявляют у 25–45% пациентов, но чаще всего он исчезает после отмены препарата [16]. Октреотид (сандостатин) ингибирует выброс холецистокинина, способствует стазу желчного пузыря, увеличивает продукцию гидрофобной дезоксихолевой кислоты — билиарный сладж образуется у 50% больных в течение первого года применения данного средства [9, 16]. Препараты кальция при лечении остеопороза способствуют образованию билирубинового билиарного сладжа; клофибрат подавляет секрецию желчных кислот; при длительном приеме морфина (например, при наркомании) за счет спазма сфинктера Одди также развивается билиарный сладж [16].

Чаще, чем в популяции, билиарный сладж отмечают у больных серповидно-клеточной и гемолитической анемией [18], при повреждении спинного мозга [21], после пересадки костного мозга, почек [14, 19].

Доказано, что у больных хроническими диффузными поражениями печени с сопутствующим холестазом билиарный сладж встречается в $\frac{2}{3}$ случаев [6]. Холестатическое поражение печени независимо от этиологического фактора всегда способствовало его образованию, в то же время в ряде случаев билиарный сладж формировался и без наличия холестаза (табл. 1).

Проведя анализ данных клинико-функционального и инструментального обследования 904 пациентов с ЖКБ и хроническими диффузными поражениями печени в сочетании с билиарным сладжем, Н.С. Тухтаева и соавт. [6] заключили, что основные звенья патогенеза билиарного сладжа сходны с таковыми при холелитиазе:

Таблица 1

Билиарный сладж у больных с различными вариантами холестаза [6]

Группа больных	Число больных	Наличие холестаза, %	Билиарный сладж, %
Хронический вирусный гепатит	186	31	41
Хронический алкогольный гепатит	34	20	26
Вирусный цирроз печени	139	35	69
Алкогольный цирроз печени	19	32	53
Синдром Жильбера	47	66	83
Желчнокаменная болезнь (ЖКБ)	54	93	96
Всего ...	479	49	66

— образование везикул с избыточным содержанием холестерина;

— относительный дефицит желчных кислот при увеличении концентрации литогенных желчных кислот — содержание литохолевой кислоты выше на 150%, дезоксихолевой — на 252% на фоне снижения уровня хенодезоксихолевой кислоты на 38,4%;

— ускоренная нуклеация перенасыщенной желчи (скорость выпадения осадка из желчи у пациентов с билиарным сладжем, как и с ЖКБ, в 3–4 раза выше, чем у практически здоровых людей) из-за наличия определенных пронуклеирующих факторов (например, повышение концентрации кальция, меди, марганца, железа, магния, калия и др.);

— увеличение в желчи содержания сиаловых кислот и гексоз;

— высокий уровень накопления перекисей липидов;

— не исключается возможность отсутствия фактора, ингибирующего нуклеацию;

— снижение сократительной способности желчного пузыря, что создает благоприятные условия для избыточной задержки кристаллов холестерина, микролитов и др. [6].

В механизме формирования билиарного сладжа важную роль играет дислиппротеинемия с 2–3-кратным увеличением концентрации липопротеидов низкой плотности и снижением до 52–75% содержания липопротеидов высокой плотности [6, 10]. Для билиарного сладжа характерны высокие концентрации пронуклеаторов билиарного осадка — гликозамингликанов, гексоз, сиаловых кислот. Гликозамингликаны изменяют свой состав, что способствует ускорению процесса слияния везикул в желчи [6].

Нарушение физико-химических свойств желчи и биохимические сдвиги в ее составе значительно усиливаются в случае снижения сократительной функции желчного пузыря. В то же время печеночная желчь является менее концентрированной, обычно не застаивается в печеночных протоках, что препятствует нуклеации и кристаллизации холестерина и желчных пигментов. Это

свидетельствует о важной роли желчного пузыря в процессе формирования билиарного сладжа.

Классификация билиарного сладжа [3]

1. Микролитиаз (мелкие, до 4–5 мм, гиперэхогенные включения без акустической тени, выявляемые при перемене положения тела больного).
2. Сгустки замазкообразной желчи.
3. Сочетание микролитиаза с густой желчью.

Состав билиарного сладжа

1. Кристаллы холестерина в композиции с муцином.
2. Преобладание в составе солей кальция.
3. Преобладание билирубинсодержащих пигментов.

С.Н. Мехтиев и соавт. предлагают другой вариант рабочей классификации [4].

• По УЗИ-форме билиарного сладжа: эховзвесь — начальные проявления сладжа; билиарные сладж-сгустки; особые формы (микрохолелитиаз, холестериновые полипы желчного пузыря, замазкообразная желчь при «отключенном» желчном пузыре).

• По состоянию сократительной функции желчного пузыря (оцененной при динамической сцинтиграфии): с сохраненной сократительной функцией; со сниженной сократительной функцией; отключенный желчный пузырь.

• По сочетанию с холелитиазом: без конкрементов в желчном пузыре; с конкрементами в желчном пузыре.

В своей классификации Sporea Loan предлагает учитывать генез сладжа [20].

1. Первичный сладж (не выявлено ни одно из указанных ниже состояний).

2. Вторичный сладж:

— после ударно-волновой литотрипсии по поводу желчных конкрементов,

— при ЖКБ [10],

— при беременности [15]

— при циррозе печени [6],

— при механической желтухе,

— при водянке желчного пузыря,

- при длительном парентеральном питании [17],
- при сахарном диабете,
- при серповидно-клеточной анемии [18],
- после приема цефтриаксона [16].

Описано несколько вариантов течения билиарного сладжа: самопроизвольное исчезновение, формирование желчных камней, в 7,1% случаев развивается острый холецистит, значительно реже — билиарнозависимый панкреатит [2, 19]. Являясь, как правило, доброкачественным и обратимым состоянием, билиарный сладж вместе с тем может выступать в роли причины ряда заболеваний и их осложнений [13]. У пациентов с наличием сладжа и абдоминальной боли его исчезновение в течение 3 лет наблюдается в 50% случаев, формирование желчных конкрементов — в 5–15%, развитие осложнений (билиарная колика, панкреатит, холангит) — в 10–15% [12].

Для оптимизации лечебной тактики в связи с клиническими особенностями билиарного сладжа больных следует разделить на 3 группы [8].

I группа — не нуждающиеся в лечении, так как устранение этиологического фактора приведет к обратному развитию сладжа: а) гипокалорийные диеты для снижения массы тела; б) парентеральное питание в послеоперационный период; в) беременность и др.

II группа — нуждающиеся в терапевтическом лечении, поскольку без него билиарный сладж трансформируется в ЖКБ, когда в патологический процесс будут вовлечены другие органы с последующими осложнениями: а) после беременности при наличии эхоструктур в желчном пузыре размером более 2–3 мм; б) рецидив после успешного консервативного лечения ЖКБ (ударно-волновая литотрипсия и литолитическая терапия); в) дисфункция сфинктера Одди без стенозирования с приступами печеночных или панкреатических колик; г) лица с факторами риска ЖКБ.

III группа — нуждающиеся в хирургическом лечении, без которого возможны серьезные

осложнения: а) частые атаки «идиопатического» острого панкреатита, когда консервативное лечение неэффективно; б) дисфункция сфинктера Одди со стенозирующим папиллитом; в) желчная колика с явлениями внепеченочного холестаза; г) острый холангит.

Диетотерапия билиарного сладжа. Поскольку главной составной частью желчных камней является холестерин, необходимо уменьшить энергетическую ценность рациона — в основном за счет насыщенных жиров (сало, сливочное масло, сыры, жирный майонез, сливки и т. д.), легкоусваиваемых углеводов. Важно ограничить введение холестерина путем уменьшения потребления холестеринсодержащих продуктов (яичный желток, печень, жирные сорта мяса, рыбы и т. д.). Следует ограничивать мучные и крупяные блюда. Необходимо повышенное введение в организм витамина А. Снижению концентрации желчи способствует употребление достаточного количества жидкости, рекомендуется щелочная минеральная вода [7].

Основные задачи терапии больных: улучшение реологических свойств желчи; устранение нарушенных функций желчного пузыря, сфинктера Одди, тонкой кишки (мебеверин, кислотосупрессивная терапия, при неэффективности — эндоскопическая папиллосфинктеротомия); восстановление нормального состава кишечной микрофлоры (фторхинолоны, пребиотики); нормализация пищеварения и всасывания (антациды, полиферментные препараты) [4]. Определены показания к эндоскопическому и хирургическому лечению билиарного сладжа (табл. 2): при сумме баллов не более 2 — операция не рекомендована; 3–4 балла — относительные показания к ней (после медикаментозного лечения); 5–6 баллов — абсолютные показания к хирургическому вмешательству [4].

Улучшение реологических свойств желчи обеспечивает *урсодезоксихолевая кислота* (УДХК) [11, 13]. В материалах Римского консенсуса III,

Таблица 2

Рекомендации по отбору пациентов
с билиарным сладжем для эндоскопического и хирургического лечения

Клиническая ситуация	Баллы	Основные характеристики	Сумма баллов
Нет симптомов	1	Билиарный сладж	2
	2	Билиарный сладж + нефункционирующий желчный пузырь	3
	3	Особая форма билиарного сладжа	4
	4	Особая форма билиарного сладжа + нефункционирующий желчный пузырь	5
Есть симптомы	1	Билиарный сладж	3
	2	Билиарный сладж + нефункционирующий желчный пузырь	4
	3	Особая форма билиарного сладжа	5
	4	Особая форма билиарного сладжа + нефункционирующий желчный пузырь	6

Примечание. Нефункционирующий желчный пузырь — если его опорожнение нарушено, а фракция выброса менее 40%.

касающихся лечения дисфункций желчного пузыря, сфинктера Одди, показана потенциальная профилактическая роль УДХК в отношении развития ЖКБ и лечения ее начальной стадии. В качестве перспективы отмечается наиболее значимый терапевтический потенциал УДХК. Подчеркивается, что данная гидрофильная кислота не только уменьшает избыток холестерина в мышечных клетках желчного пузыря с литогенной желчью, но и нормализует проявления окислительного стресса. Исходя из сказанного, она может быть рекомендована и к лечению функциональных расстройств желчного пузыря [5].

С.Н. Мехтиев и соавт. назначали УДХК («Урсосан») в дозе 15 мг на 1 кг массы тела при однократном приеме через час после ужина [4]. Срок лечения не превышал 6–12 мес. На фоне урсотерапии оценивали динамику клинических симптомов, а по данным УЗИ — макроскопическую картину содержимого желчного пузыря, его объем и фракцию выброса. На фоне лечения у всех больных отмечалась положительная динамика: исчезали или уменьшались боли в правом подреберье, купировались симптомы билиарной диспепсии. Побочного действия «Урсосана» не наблюдалось ни в одном случае, при биохимическом исследовании крови отклонений от нормы не зарегистрировано. Исследование базального объема желчного пузыря свидетельствовало о значимом холеретическом эффекте «Урсосана», достигающем своего максимума через 10 дней лечения в максимальной дозе у 90% пациентов. Урсотерапия способствовала восстановлению сократительной функции желчного пузыря, так как на фоне приема препарата увеличивались фракция выброса и коэффициент опорожнения

пузыря. Ни у одного из пациентов не было зарегистрировано развития холецистолитиаза и острого панкреонекроза. У всех больных с эховзвесью билиарный сладж исчезал к концу первого месяца лечения, в то время как наличие его в виде сгустков требовало более длительной терапии. Эффективность 6-месячного приема «Урсосана» составила 85%. Наиболее резистентными к литолитической терапии оказались особые формы билиарного сладжа, что требовало увеличения дозы УДХК до 20 мг на 1 кг массы тела и удлинения сроков лечения [4].

В работе Н.С. Тухтаевой и соавт. было изучено влияние УДХК в сочетании с домперидоном на процесс растворения билиарного сладжа у 35 больных с различными стадиями ЖКБ [6]: наряду со стиханием болей в правом подреберье, в области эпигастрия, исчезновением диспептических нарушений, восстановлением функции толстой кишки со стабилизацией химизма желчи отмечены коррекция состава желчных кислот, повышение холатохолестеринового коэффициента (с $2,45 \pm 0,15$ до $5,8 \pm 0,48$), увеличение содержания фосфолипидов в желчи и снижение уровня продуктов перекисного окисления в сыворотке крови.

Заключение

У больных с билиарной патологией, в частности при дисфункциональных расстройствах билиарного тракта, необходимо проводить эффективную профилактику формирования билиарного сладжа, сочетая два подхода: снижение литогенности желчи и улучшение сократительной функции желчного пузыря.

Список литературы

1. Биссет Р., Хан А. Дифференциальный диагноз при абдоминальном ультразвуковом исследовании: Пер. с англ. / Под ред. С.И. Пиманова. — М.: Мед. литература, 2001. — 272 с.
2. Губергриц Н.Б., Бен Хмида Макрем Бен Мекк. Билиарный сладж: констатировать или лечить? // Сучасна гастроентерология. — 2005. — Т. 4, № 24. — С. 9–19.
3. Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клиническое значение билиарного сладжа // Consilium medicum. — 2005. — № 7. — С. 134–137.
4. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Богданов Р.Н. Билиарный сладж: нерешенные вопросы // Лечащий врач. — 2007. — № 6. — С. 24–28.
5. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римский III консенсус: избранные разделы и комментарии: Пособие для врачей. — Витебск, 2006. — 160 с.
6. Тухтаева Н.С., Мансуров Х.Х., Мансурова Ф.Х. О молекулярном механизме формирования билиарного сладжа // Проблемы ГАЭЛ. — 2006. — № 1–2. — С. 40–47.
7. Хавкин А.И., Вольнец Г.В. Дисфункции билиарного тракта с билиарным сладжем у детей и их коррекция

- препаратом Хофитол // Рос. вестн. перинатол. педиатр. — 2006. — Т. 51, № 3. — С. 29–33.
8. Чубенко С.С. Микрохолелитиаз // Doctor. — 2004. — № 3. — С. 23–24.
9. 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, N 45. — P. 609–612.
10. 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.
11. Ikegami T., Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications // Hepatol. Res. — 2008. — Vol. 38, N 2. — P. 123–131.
12. Janowitz P., Kratzer W., Zemmler T. et al. Gallbladder sludge: spontaneous course and incidence of complications in patients without stones // Hepatology. — 1994. — Vol. 20, N 2. — P. 291–294.
13. Jüngst C., Kullak-Ublick G.A., Jüngst D. Gallstone disease: Microlithiasis and sludge // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 20, N 6. — P. 1053–1062.

14. *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.
15. *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.
16. *Michielsen P.P., Fierens H., Van Maercke Y.M.* Drug-induced gallbladder disease. Incidence, aetiology and management // *Drug Saf.* — 1992. — Vol. 7, N 1. — P. 32–45.
17. *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, N 8. — P. 1123–1125.
18. *Nzeh D.A., Adedoyin M.A.* Sonographic pattern of gallbladder disease in children with sickle cell anaemia // *Pediatr. Radiol.* — 1989. — Vol. 19, N 5. — P. 290–292.
19. *Pazzi P., Gamberini S., Buldrini P., Gullini S.* Biliary sludge: the sluggish gallbladder // *Dig. Liver Dis.* — 2003. — Vol. 35 (suppl 3). — S. 39–45.
20. *Sporea Loan.* О частоте выявления «желчного сладжа» с помощью УЗИ // *Мед. журн. «SonoAce-International»*. — 1999. — № 5. — С. 34–39.
21. *Toursarkissian B., Kearney P.A., Holley D.T.* Biliary sludging in critically ill trauma patients // *South. Med. J.* — 1995. — Vol. 88, N 4. — P. 420–424.