

Вологжанина Л.Г., Игумнова О.А.

## Клинико-эпидемиологические характеристики билиарного сладжа и эффективность его медикаментозной коррекции

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера», г.Пермь

Vologzhanina L.G., Igumnova O.A.

### Clinical and epidemiological characteristics of biliary sludge and the effectiveness of its drug correction

#### Резюме

Желчнокаменная болезнь является заболеванием с высокой распространенностью, риском хирургических вмешательств и осложнений со стороны других органов. Большое значение имеет верификация заболевания на начальной стадии заболевания, характеризующейся наличием билиарного сладжа. С статье приводятся данные клинического наблюдения, включающего обследование 50 пациентов Пермского гастроэнтерологического центра с ультразвуковыми критериями билиарного сладжа. Проведен анализ основных факторов риска заболевания и сочетанного течения с другими заболеваниями пищеварительной системы. В рамках наблюдения оценивается эффективность коррекции билиарного сладжа препаратами урсодезоксихолевой кислоты.

**Ключевые слова:** билиарный тракт, желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, урсодезоксихолевая кислота

#### Summary

Cholelithiasis is a disease with a high prevalence, risk of surgical interventions and complications from other organs. Verification of the disease at the initial stage of the disease, characterized by the presence of biliary sludge, is of great importance. The article presents the data of clinical observation, including examination of 50 patients of Perm gastroenterological center with ultrasonic criteria of biliary sludge. The analysis of the main risk factors of the disease and the combined course with other diseases of the digestive system. The effectiveness of biliary sludge correction with ursodeoxycholic acid preparations is evaluated in the framework of the observation.

**Key words:** Biliary tract, cholelithiasis, biliarny sludge, ursodeoxycholic acid

#### Введение

В течение последнего десятилетия наблюдается устойчивый рост заболеваемости холелитиазом (международный термин), именуемого у нас в стране желчнокаменной болезнью (ЖКБ). В 2014 году, по результатам 24 Всемирного конгресса гастроэнтерологов, ЖКБ встречается более чем у 10% населения. По данным более локальных исследований, к 2010 году в Москве этот диагноз верифицирован у 26,5% населения [9]. Многие годы под диагнозом ЖКБ мы подразумевали наличие камней в желчном пузыре, однако, начиная с 2002 года в классификацию данного заболевания, принятую III съездом Научного общества гастроэнтерологов, была введена Iа-я – начальная (предкаменная) стадия холелитиаза – стадия билиарного сладжа (густой желчи) [4]. Термин билиарный сладж (БС) заимствован из иностранной литературы и переводится, как густая грязь, тина, шлак и т.п. [5].

Основной метод диагностики, используемый для визуализации желчного пузыря, который позволяет оценить состояние органа и его динамику на фоне лечения, это ультразвуковое исследование (УЗИ). Однако на сегодняшний день, нет единого описания ультразвуковых признаков билиарного сладжа. Ряд авторов рассматривают его, как расслоение желчи, другие – как взвешенные мелкие частицы или сгустки экзогенной желчи. Отсутствие единых критериев обуславливает различные клинические подходы к ведению данных пациентов. В некоторых источниках это состояние описывается, как транзитное, что подтверждается самостоятельным исчезновением замазкообразной желчи у 70% больных, по данным других источников, порядка 32% пациентов через определенное время возвращается уже со сформировавшимися крупными камнями [1]. Согласно наблюдению П.Хилл и Р. Харрис (2016) за 104 пациентами с билиарным сладжем в течение 20 с лишним месяцев у каждого четвертого па-

циента отмечено формирование осложнений в виде билиарного панкреатита, острого холецистита или холедохолитиаза. Авторами был сделан вывод, что билиарный сладж всегда является патологическим процессом, а его клиническая «недооцененность» обусловлена недостаточным клиническим опытом на сегодняшний день [15].

В настоящее время признают многообразие факторов риска формирования ЖКБ: наследственность, женский пол, возраст, редкое питание, обезжиренная диета или наоборот диета с высоким содержанием жиров, прием ряда лекарственных препаратов (эстрогены, октреотид, фибраты, цефтриаксон и др.), ожирение, беременность, заболевания печени, в том числе перенесенные вирусные гепатиты, заболевания кишечника [13]. В медицинской литературе обсуждается вклад каждого из перечисленных факторов или наличие определенной совокупности их.

Желчнокаменная болезнь относится к полиэтиологическим заболеваниям. К основным механизмам ее формирования относят снижение сократительной способности желчного пузыря, наличие литогенной желчи и инфекции желчного пузыря [6]. Образование литогенной желчи при ЖКБ, в первую очередь, связано с перенасыщением желчи холестерином (ХС) с последующим формированием микрокристаллов и образованием микролитов, повышением активности ГМК-КоА-редуктазы и снижением активности холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы. При этом происходит повышение концентрации литогенных желчных кислот и снижение уровня хенодезоксихолевой кислоты. В последующем происходит повышение уровня кальция, магния, железа, сиаловых кислот, гексоз и продуктов перекисного окисления липидов [10], пренуклеаров желчи – N-аминопептидаз, кислого  $\alpha$ 1-гликопротеина, муцина, фосфолипазы и др. [9].

Клиническая картина ЖКБ многообразна и неспецифична. В части случаев выраженных клинических проявлений нет, в других – возникают приступы желчной колики, чувство распираания в правом подреберье, горечь во рту, тошнота при погрешности в диете. Патогномичным симптом являются приступы «билиарной» боли (Римский консенсус IV пересмотра) [17].

Лечение больных с наличием БС следует начинать с соблюдения диеты с частым дробным питанием и рациональным включением жиров. Рекомендуются назначение препаратов, корректирующих состояние кишечной микробиоты и синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). Однако базисным препаратом при фармакотерапии БС является применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), которая приводит к нормализации соотношения ХС и желчных кислот в желчи. Снижение перенасыщения желчи холестерином под воздействием УДХК связано с уменьшением его синтеза в печени, его выделения в просвет желчного пузыря и всасывания в подвздошной кишке. Помимо этого, УДХК обладает холеретическим и холекинетическим эффектами [16], а также усиливает бактерицидные свойства желчи. На сегодняшний день имеется богатый опыт клинического применения УДХК, в том числе при ЖКБ. По данным

ряда авторов, эффективность терапии БС УДХК достигает 87,5% [7]. Кроме того, УДХК является одним из наиболее проверенных и безопасных препаратов, доступных для массового применения. В пользу абсолютной безопасности УДХК свидетельствуют множество исследований, демонстрирующих хорошую ее переносимость у беременных женщин. Так, в одном из британских журналов была продемонстрирована эффективность и безопасность высоких доз УДХК (1,5-2 гр в сут) при лечении холестаза у беременных. Оценивалась динамика уровня конъюгированных желчных кислот в сыворотке пуповины крови и полученной при родах амниотической жидкости. Результаты исследования позволили сделать вывод, что назначение УДХК при холестазах беременных улучшает клинический исход у матери и плода, и не дает значимых нежелательных явлений [14].

**Целью** настоящего исследования явилось изучение некоторых клинико-эпидемиологических характеристик билиарного сладжа у жителей Пермского края, а также эффективность его коррекции с помощью УДХК.

## Материалы и методы

В Пермском медицинском гастроэнтерологическом центре (ГАСТРОЦЕНТР) методом случайной выборки было отобрано 50 пациентов со стойкими (более 6 месяцев) ультразвуковыми признаками наличия I (предкаменной) стадии ЖКБ [4, 3]. Эхографическими критериями билиарного сладжа послужили стойкие признаки неоднородной желчи со сгустками.

Среди включенных в клиническое наблюдение пациентов, было 20 мужчин (40%) и 30 женщины (60%). Средний возраст составил 43,1 $\pm$ 8,9 лет. Критериями исключения являлись острые воспалительные заболевания билиарного тракта и поджелудочной железы, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, онкологические и другие хронические заболевания в стадии декомпенсации, беременность и лактация. При сборе анамнеза уточняли: наличиеотягощенной наследственности по ЖКБ; принимаемые лекарственные препараты (пероральные контрацептивы, соматостатин, фибраты, никотиновая кислота, цефтриаксон); наличие вирусного гепатита, перенесенного острого или хронического; принимаемые ранее препараты для коррекции билиарного сладжа и их эффективность. В план обследования пациентов в обязательном порядке входило определение индекса массы тела (ИМТ). Всем пациентам проводили следующие клинические исследования: общий анализ крови; биохимический анализ крови с определением аминотрансфераз (АсАТ и АлАТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), общего билирубина, липидного спектра; осуществлялись серологическая диагностика паразитарных инфекций; эзофагогастродуоденоскопия с детальным осмотром большого дуоденального сосочка (Pentax EPK-3000), ультразвуковое исследование печени, поджелудочной железы, желчного пузыря и билиарных протоков (Samsung sonoace x6). Ультрасонографию желчного пузыря проводили в положении больного на спине, левом боку и при перемене положения тела. Для изучения функционального состояния желчно-

го пузыря использовали методику динамической ультразвукографии с проведением пробы с пищевым раздражителем и измерением объема желчного пузыря каждые 15 минут в течение часа. Нормальной сократительной функцией желчного пузыря считалось уменьшение его объема более чем на 50% от исходного. Для выявления лактазной недостаточности и/или синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) проводили водородный дыхательный тест с лактозой с помощью портативного анализатора водорода выдыхаемого воздуха Gastrolyzer (Bedfont Tech. Inst., Великобритания). Моторная функция двенадцатиперстной кишки оценивалась с помощью рентгенологического исследования. В качестве литолитической терапии назначались препараты УДХК в дозе 10-15 мг/кг однократно вечером после ужина с ежемесячным ультразвуковым контролем содержимого желчного пузыря в течение трех месяцев и более. Препарат назначали на срок до полного растворения сладжа.

Статистическая обработка выполнена с применением прикладных программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 6.0. Каждый больной подписал информированное согласие на участие в исследованиях.

### Результаты и обсуждение

Практически у всех пациентов наблюдалась нормальная масса тела, средний ИМТ составил 22,3±1,4. Пациентов с ожирением в исследовании зафиксировано не было. Почти у половины пациентов (46%) наблюдалась отягощенная наследственность по холелитиазу.

По данным ультразвукового исследования билиарного тракта, у всех пациентов отмечалось уплотнение стенки желчного пузыря, а у 84% – его деформация (загибы, перетяжки). У всех пациентов были выявлены признаки гипомоторной дискинезии желчного пузыря разной степени выраженности. Билиарный сладж в виде неоднородной желчи со сгустками занимал от 1/5 до 1/2 объема желчного пузыря, при этом у большей части – не больше трети (рис. 1).

Анализ сопутствующей патологии показал, что билиарный сладж практически в половине случаев сочетается с ГЭРБ (46%), в одной трети случаев (36%) – с нарушением стула по типу запора, дуоденостазом и дуодено-гастральным рефлюксом (ДГР), а в 28% - с СИБР и вторичной пищевой непереносимостью лактозы. Несколько реже у пациентов были диагностированы синдром Жильбера и атерогенная дислипидемия (в 20% и 18% случаев соответственно). По данным эзофагогастроэноскопии, в структуре ГЭРБ превалировал (в 60% случаев) эндоскопически негативный ее вариант, а

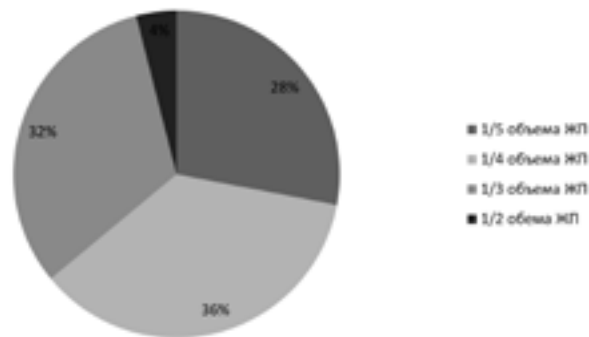


Рис. 1. Распределение пациентов по степени выраженности билиарного тракта (n=50).

диагноз был верифицирован клинически по беспокоящим симптомам гастроэзофагеального рефлюкса, у части больных – рентгенологически и по данным суточной внутрипищеводной рН-метрии.

В результате проведенного курса лечения УДХК была отмечена существенная положительная динамика в виде купирования основных симптомов СИБР (метеоризм, вздутие) у большинства пациентов (96%), дуоденостаза и ДГР (горечь во рту и тяжесть в эпигастрии) – у 92%. По данным УЗИ желчного пузыря, выполнявшегося каждый месяц, полное растворение билиарного сладжа было отмечено спустя 1-3 месяца от начала терапии, в среднем, через 1,7±0,5 мес (Табл. 1). При этом отчетливой корреляции времени растворения сладжа с занимаемым им объемом в желчном пузыре выявлено не было (r = 0,07).

Одна пациентка была исключена из клинического наблюдения, в связи с появлением у нее нежелательных явлений на фоне приема препарата (жжения в эпигастрии и неустойчивого стула). У всех остальных пациентов (98%) побочных эффектов на фоне лечения УДХК зафиксировано не было, переносимость оценена, как очень хорошая.

### Заключение

По данным клинического наблюдения ведущими факторами риска формирования билиарного сладжа у пациентов Пермского края с нормальной массой тела являются отягощенная наследственность по холелитиазу, аномалии развития желчного пузыря и его гипомоторная дискинезия. Тщательное изучение анамнеза жизни, ранняя ультразвукография желчного пузыря с определением его функции, и, как результат, своевременное выявление факторов риска холелитиаза, могут обеспечить его профилактику у данной группы больных.

Табл. 1. Динамика растворения билиарного сладжа в зависимости от занимаемого объема желчного пузыря

Объем билиарного сладжа	Растворение билиарного сладжа (количество больных, %)		
	1 месяц	2 месяца	3 месяца
1/5 (n=14)	7 (50)	4 (28,6)	3 (21,4)
1/4 (n=18)	9 (50)	7 (38,9)	2 (11,1)
1/3 (n=16)	6 (37,5)	8 (50)	2 (12,5)
1/2 (n=2)	1 (50)	0	1 (50)

Обращает на себя внимание высокая частота сочетания билиарного сладжа и ГЭРБ, что подтверждает теорию гетерогенности рефлюксной болезни и роль патологии билиарного тракта в ее развитии [2,8,12]. При этом исходят из общности нейрогуморальной регуляции всей пищеварительной системы, в результате которой дискинезия одного отдела приводит к вовлечению в процесс других ее отделов. Предполагается, что дискинезии желчного пузыря вызывают ухудшение пищевода клиренса, слабость нижнего пищевода сфинктера, дуоденостаз и дуодено-гастральный рефлюкс, нарушение антродуоденальной координации и повышение внутрижелудочного давления. Вследствие такой взаимозависимости, можно рассматривать возможность совместного решения этих проблем, в частности, применение препаратов УДХК, обладающей плейотропными эффектами в отношении коррекции этих заболеваний.

Применение препаратов УДХК является эффективным методом медикаментозной коррекции билиарного

сладжа, что позволяет предотвратить прогрессирование холелитиаза на ее первой (предкаменной) стадии. Курс лечения билиарного сладжа УДХК независимо от занимаемого им объема должен составлять не менее трех месяцев с последующим ультразвуковым контролем состояния желчного пузыря. ■

**Вологжанина Людмила Георгиевна** – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России, г.Пермь, **Игумнова Оксана Александровна** – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии №1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России, г.Пермь, Автор, ответственный за переписку — Вологжанина Людмила Георгиевна, 614099, Пермский край, г.Пермь, ул.Петропавловская, 26; e-mail: ludovica@mail.ru.

## Литература:

1. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. Билиарный сладж: возможности консервативной терапии. *Лечебное дело*. 2016; 3: 14-20.
2. Вологжанина Л.Г. Клинико-эпидемиологические характеристики и коморбидность эндоскопически позитивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Доказательная гастроэнтерология*. 2017; 2 (6): 54-59.
3. Ильченко А.А. Классификация желчнокаменной болезни. *Тер. архив.* 2004; 2: 30-36.
4. Ильченко А.А. Классификация ЖКБ. *Российск. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Материалы 8 Российской гастроэнтерологической недели, 18-21 ноября 2002, Москва: 5 (XII); 99.*
5. Лемешко З.А., Татаркина М.А., Насонова С.В., Охлобыстин А.В. Выявление и оценка желчного осадка при ультразвуковом исследовании. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(3):69-74.
6. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Урсодезоксихолевая кислота в лечении заболеваний билиарного тракта. *CONSILIUM MEDICUM. Справочник поликлинического врача*. 2018;3: 43-52.
7. Саблин О. А., Ильчишина Т. А., Ледовская А. А. Заболевания желчного пузыря: возможности терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты. *СПб*. 2013: 34.
8. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Гетерогенность ГЭРБ. Миф или реальность. *РМЖ*. 2016; 17: 1119-1124.
9. Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ткаченко Е.И. Желчнокаменная болезнь: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). Москва. 2013; 35.
10. Хлынов И. Б., Акименко Р. И., Гурикова И. А., Лосева М. Э., Марченко О.Г. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. *Лечащий врач*. 2019; 4: 80-83.
11. Циммерман Я.С. Современное представление о камнеобразовании в желчном пузыре и место билиарного сладжа в этом процессе. *Клин. мед.* 2010; 5: 13–19.
12. Щербинина М.Б. Билиарная патология в патогенезе ГЭРБ: что рационально взять за основу терапии? *Здоров'я України*. 2017: 43-45.
13. Carey Martin C., Cahalane Michael J. Whither biliary sludge? *Gastroenterology*. 1988; 2 (95): 508-523.
14. Giuseppe M., Rizzo N., Azzaroli F., Simoni P. et etd. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: Effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology*. 2001; 3 (33): 504-508.
15. Hill P. A., Harris R. D. Clinical Importance and Natural History of Biliary Sludge in Outpatients. *J Ultrasound Med*. 2016; 35 (3): 605–610.
16. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol*. 2001; 35: 134-146.
17. Peter B. Cotton, Grace H. Elta, C. Ross Carter, Pankaj Jay Pasricha, Enrico S. Corazziari. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1420–1429.