

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С БИЛИАРНЫМ СЛАДЖЕМ: КАК ПОДОБРАТЬ ОПТИМАЛЬНУЮ СХЕМУ?

Э.П. Яковенко<sup>1</sup>, Н.А. Агафонова<sup>1</sup>, А.В. Яковенко<sup>1</sup>, А.Н. Иванов<sup>1</sup>, И.П. Солуянова<sup>2</sup>  
Т. Б.Рушева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра гастроэнтерологии и диетологии Факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО АГМА МЗ РФ, Благовещенск

<sup>3</sup>Государственное учреждение «Центральная поликлиника ФТС России», Москва

**Яковенко Эмилия Прохоровна**, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (Москва), профессор кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, доктор медицинских наук, kafgastro@mail.ru

Yakovenko Emilia Prokhorovna, professor Department of Gastroenterology and nutrition Pirogov Russian National Research Medical University, doctor of medical sciences

**Агафонова Наталья Анатольевна**, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (Москва), доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, кандидат медицинских наук, kafgastro@mail.ru

Agafonova Natalia Anatolievna, associate professor department of gastroenterology and nutrition, Pirogov Russian National Research Medical University, candidate of medical sciences

**Яковенко Андрей Владиславович**, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (Москва), доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, кандидат медицинских наук, kafgastro@mail.ru

Iakovenko Andrew Vladislavovich, associate professor department of gastroenterology and nutrition, Pirogov Russian National Research Medical University, candidate of medical sciences

**Иванов Александр Николаевич**, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (Москва), доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, кандидат медицинских наук, kafgastro@mail.ru

Ivanov Alexander Nikolaevich associate professor department of gastroenterology and nutrition, Pirogov Russian National Research Medical University, candidate of medical sciences

**Солуянова Ирина Петровна**, ГБОУ ВПО АГМА МЗ РФ, Благовещенск, ассистент кафедры поликлинической терапии, кандидат медицинских наук

**Рушева Татьяна Борисовна**, Государственное учреждение «Центральная поликлиника ФТС России», Москва, врач

**Резюме.** В настоящее время билиарный сладж (БС) рассматривается как патологический процесс, ассоциированный с повышением литогенности желчи и согласно современной классификации желчнокаменной болезни отнесенный к предкаменной стадии данного заболевания. В механизме формирования БС основная роль принадлежит 4 факторам: перенасыщение желчи холестерином, формирование ядра кристаллизации, нарушение функций желчного пузыря (сокращение, всасывание, секреция), нарушение энтерогапатической циркуляции желчных кислот. Клинические проявления при БС чаще всего связаны с сопутствующими функциональными расстройствами билиарного тракта и хроническим бактериальным дуоденитом с дуоденальной гипертензией. Основные направления в терапии БС сводятся к восстановлению нормальных реологических свойств желчи, нормализации моторной функции билиарной системы и двенадцатиперстной кишки, коррекции кишечного микробиома. В статье рассматриваются эффективные схемы терапии БС в зависимости от его морфологических особенностей и клинического течения с использованием урсодезоксихолевой кислоты или хофитола. Представлен механизм действия хофитола при БС. Дополнительное использование метеоспазмил и при наличии показаний кишечных антисептиков способствует быстрому разрешению клинических проявлений при данной патологии.

**Ключевые слова:** билиарный сладж, желчнокаменная болезнь, реология желчи, дуоденит, хофитол, урсодезоксихолевая кислота, метеоспазмил.

Термином билиарный сладж (БС) обозначается патологический процесс, при котором выявляется любой вариант неоднородности желчи в желчном пузыре (ЖП), не дающей акустической тени, обнаруживаемый при ультразвуковом исследовании (УЗИ) желчного пузыря. БС формируется в результате аномальной преципитации слизи, солей кальция, в том числе билирубината кальция и кристаллов холестерина [1, 2.]. В настоящее время БС рассматривается как патологический процесс, ассоциированный с повышением литогенности желчи и согласно современной классификации желчнокаменной болезни отнесенный к предкаменной стадии данного заболевания [3]. Среди пациентов с жалобами, характерными для билиарной патологии, частота обнаружения БС достигает 24,4 - 55%, при этом БС чаще встречается у женщин [4, 5]. Выделяют три основных типа БС, каждый из которых имеет четко очерченную эхографическую картину [6]:

- микролитиаз – взвесь гиперэхогенных частиц в виде точечных единичных или множественных смещаемых гиперэхогенных образований, не дающих акустической тени, выявляемых после изменения положения тела пациента;
- сгустки замазкообразной желчи - эхонеоднородная желчь с наличием различной плотности сгустков, смещаемых и не дающих акустической тени или, в редких случаях с эффектом ослабления за сгустком;
- сочетание замазкообразной желчи с микролитами, при этом микролиты могут быть одновременно как в составе сгустка замазкообразной желчи, так и в полости желчного пузыря.

Факторами риска развития БС являются женский пол, пожилой возраст, ожирение, быстрое падение массы тела, генетические особенности обмена холестерина (ХС) и желчных кислот (ЖК), нарушение моторики ЖП и двенадцатиперстной кишки (ДПК), беременность, продолжительное голодание, бариатрическая хирургия, прием лекарственных препаратов, таких как октреотид, цефтриаксон, женские половые гормоны, клофибрат и др. [7, 8]. При любом сочетании данных факторов БС может формироваться в пределах нескольких дней [9].

В механизме формирования БС основная роль принадлежит 4 факторам: перенасыщение желчи холестерином, формирование ядра кристаллизации, нарушение функций ЖП (сокращение, всасывание, секреция), нарушение энтерогепатической циркуляции ЖК [10]. Желчь представляет собой водный раствор органических и неорганических веществ. В сухой остаток желчи входят: ЖК – 67,0%, фосфолипиды – 22,0%, белки – 4,5%, ХС – 4,0%, билирубин – 0,3%. Липидный комплекс пузырной желчи составляют ХС и фосфолипиды, представленные преимущественно фосфатидилхолином (ФХ). ХС и ФХ образуют везикулы – «однослойные пузырьки», позволяющие удерживать их в растворенном виде в желчи. При нормальном соотношении ЖК и ХС (холатохолестериновый коэффициент составляет приблизительно 25) и достаточном количестве ФХ происходит образование гидрофильных мицелл, которые обеспечивают растворимость ХС даже при очень высоких его концентрациях. При уменьшении холатохолестеринового коэффициента и/или при увеличении молярного отношения ХС/ФХ до критических значений в желчи запускается процесс «нуклеации»: моноламеллярные везикулы сливаются с образованием мультиламеллярных везикул и жидких кристаллов ХС. В результате возникает возможность образования истинных кристаллов ХС и выпадения их в осадок. Однако только перенасыщение желчи ХС и выпадение его в осадок являются недостаточными для формирования сладжа. В процессе нуклеации существенную роль играет нарушение баланса между пронуклеирующими (муцин, аминопептидаза N, фосфолипаза С,  $\alpha$ 1-кислый

гликопротеин, иммуноглобулин G) и антинуклеирующими (аполипопротеины A1 и A2, низкомолекулярные IgG белки с гидрофобными свойствами) факторами. Воспаление стенки ЖП способствует значительному увеличению секреции одного из наиболее значимых пронуклеаторов – муцин-гликопротеинового геля, что приводит к формированию матрицы, на которую в дальнейшем осаждаются кристаллы ХС или билирубина.

Важным фактором развития БС является снижение эвакуаторной функции ЖП. Установлено, что степень снижения опорожнения ЖП находится в прямой зависимости от концентрации ХС в желчи. Отмечена положительная корреляция между выраженностью гипофункции ЖП и индексом литогенности желчи [11]. Избыток ХС в пузырной желчи, изменяя соотношение ХС и ФХ в клеточных мембранах гладкомышечных клеток ЖП, приводит к снижению их текучести и, как следствие, к ослаблению сократительной способности ЖП [12]. При сохранной сократительной активности ЖП и отсутствии функциональных расстройств сфинктера Одди (СФО) агломерированные частицы, как правило, эвакуируются в двенадцатиперстную кишку. Следовательно, формирование БС возможно лишь в условиях дисфункции ЖП по гипотоническому типу [13]. В то же время следует отметить, что снижение сократительной функции ЖП при БС в большинстве случаев является относительной и обусловлено гипертонусом СФО или сфинктера пузырного протока. Моторно-тонические расстройства ЖП и СФО могут способствовать развитию воспалительных и застойных явлений в ЖП, увеличивая вероятность формирования БС.

У значительной части пациентов БС протекает бессимптомно. Клинические проявления при БС чаще всего связаны с сопутствующими функциональными расстройствами билиарного тракта (ФРБТ) и хроническим бактериальным дуоденитом с дуоденальной гипертензией. У ряда пациентов приступообразные боли в правом подреберье могут быть вызваны спазмом сфинктеров билиарной системы, связанных с миграцией БС по желчным протокам [11]. ФРБТ включают функциональное расстройство желчного пузыря (ФРЖП), функциональное расстройство сфинктера Одди (ФРСО) билиарного типа и ФРСО панкреатического типа. В Римских критериях IV 2016 г. представлены диагностические признаки функциональных заболеваний билиарной системы [14]. Основным диагностическим признаком всех ФРБТ является билиарная боль, которую необходимо дифференцировать от всех остальных видов болей в эпигастральной области. Для билиарной боли характерно наличие эпизодов (приступов) болей, локализованных в эпигастрии или в правом верхнем квадранте живота в сочетании с нижеследующими признаками:

- 1) продолжительность болевого приступа 30 минут и более;
- 2) рецидивирование болевых приступов с различными интервалами (не обязательно ежедневно);

- 3) постоянный уровень болей во время приступа;
- 4) боли - умеренные или сильные (боль определяется, как умеренная, когда она нарушает ежедневную деятельность пациента, и как тяжелая, когда требует незамедлительной медицинской консультации или медикаментозного купирования);
- 5) боли не уменьшаются после дефекации, при перемене положения тела, после приема антацидов.

Боли могут сочетаться с одним или более из нижеследующих симптомов: тошнота или рвота, иррадиация в спину и/или правую подлопаточную область, возникновение в ночные часы.

При ФРЖП в крови в пределах нормальных значений сохраняются уровни АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы. При ФРСО билиарного типа может выявляться или повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы  $>2$  норм, связанное по времени, по крайней мере, с двумя эпизодами болей, или дилатация холедоха, но не оба признака вместе. При ФРСО панкреатического типа отмечается повышение уровня амилазы/липазы  $>3$  норм и/или инструментальные доказательства острого панкреатита, который быстро разрешается без последующих структурных нарушений и при отсутствии других этиологических факторов острого панкреатита (алкоголь, билиарная обструкция и др.).

Изменение состава и уменьшение количества желчи в просвете кишечника при ФРБС сопровождается снижением бактерицидности дуоденального содержимого с избыточным размножением бактерий в двенадцатиперстной кишке, с последующей преждевременной деконъюгацией желчных кислот, приводящих к увеличению литогенности желчи и формированию дуоденальной гипертензии. Дуоденальная гипертензия нарушает отток желчи и панкреатического секрета, что приводит к расстройству гидролиза и всасывания пищевых ингредиентов. Основными клиническими проявлениями дуоденита и дуоденальной гипертензии у пациентов с БС являются горечь во рту, чувство быстрого насыщения, тяжесть и боли в эпигастрии, усиливающиеся после еды, часто опоясывающие, обильные воздушные отрыжки или срыгивания горького содержимого, тошнота, реже рвота желчью. При пальпации определяется болезненность и урчание в проекции ДПК (центр эпигастральной области, а также справа и слева от позвоночника). Часто выявляются внекишечные симптомы: интоксикационный синдром (утомляемость, головная боль иногда по типу мигрени, депрессия и др.), симптомы, обусловленные транслокацией кишечных бактерий во внутреннюю среду (развитие мезаденита, псевдоаллергические реакции, суставной синдром, кожные проявления, микробная контаминация мочевых путей и др.). При эндоскопическом исследовании выявляется постбульбарный дуоденит, нередко с наличием лимфангиэктазий, косвенно

свидетельствующих о транслокации кишечных бактерий с развитием мезаденита и лимфостаза в слизистой оболочке ДПК.

Таким образом, наличие БС у значительной части пациентов сопровождается нарушением моторики ЖП и СФО (гипертонус сфинктера пузырного протока и СФО, гипотонус ЖП), дефицитом желчи и панкреатических ферментов в пищеварительный период в тонкой кишке с развитием мальдигестии, микробной контаминации ДПК с транслокацией кишечных бактерий за пределы кишки и дуоденальной гипертензии, что следует учитывать при терапии БС.

При проспективном наблюдении пациентов с БС оказалось, что у 18% сладж разрешается спонтанно, у 6% формируется асимтоматическая желчнокаменная болезнь, у 6% - 20% развивается острый калькулезный холецистит, требующий хирургического лечения, у 60% отмечено рецидивирующее течение БС [15]. Длительное нахождение БС в ЖП может способствовать развитию различных осложнений. По данным ряда авторов, БС является фактором риска развития панкреатобилиарных осложнений и, в частности, этиологическим фактором острого панкреатита, бескаменного холецистита, ФРБТ с наличием билиарных колик [16]. К наиболее частым осложнениям БС относятся: дисфункция и стеноз СФО, билиарный панкреатит, формирование желчных камней. Из других осложнений БС следует отметить отключенный ЖП, острый холецистит, гнойный холангит.

Для дифференциального диагноза функциональных и органических изменений в билиарной системе у пациентов с БС рекомендуется использовать определенный набор инструментальных исследований и лабораторных тестов. УЗИ является основным методом диагностики БС. Чувствительность УЗИ в диагностике БС составляет 55–65%, а специфичность – более 90%.

Тактика ведения больных с БС не стандартизирована и преобладают эмпирические подходы к выбору терапии. Выбор тактики определяется морфологическими особенностями БС и его клиническим течением [11]. По клиническому течению всех пациентов с БС можно разделить на 3 группы:

- I. – не требующие лечения, так как устранение этиологического фактора приводит к регрессу БС; (например: гипокалорийные диеты для снижения массы тела; парентеральное питание в послеоперационном периоде; беременность; прием цефтриоксона, сандостатина и др.);
- II. – нуждающиеся в терапевтическом лечении, так как без соответствующего лечения БС прогрессирует с формированием желчных конкрементов и с вовлечением в патологический процесс других органов и систем;

III. – нуждающиеся в хирургическом лечении, без которого возможны осложнения, требующие неотложного хирургического вмешательства, с высоким риском гнойных осложнений и летальности.

При этом следует учесть, что пациенты с БС, не имеющие клинических проявлений, также требуют медикаментозного лечения и врачебного наблюдения, что подтверждается результатами исследования свидетельствующими, что у данной группы больных в последующем возникают различные клинические проявления и осложнения [9].

Тактика лечения определяется также эхографическими вариантами БС. При БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц (микролитах) чаще используется консервативное лечение. Сгустки замазкообразной желчи могут вызывать закупорку желчных протоков (пузырный проток и дистальный отдел общего желчного протока) и в этом случае может потребоваться хирургическое лечение. Показанием к проведению курсов консервативной терапии при БС, даже не сопровождающимся клинической симптоматикой, является наличие его, по данным УЗИ, на протяжении 3 месяцев.

Основные направления в терапии БС сводятся к восстановлению нормальных реологических свойств желчи, нормализации моторной функции билиарной системы и ДПК, коррекции кишечного микробиома.

Всем пациентам с БС следует рекомендовать регулярный прием пищи каждые 3-4 часа, а также перед сном, исключение длительных периодов голодания. Диета у пациентов с БС должна быть сбалансирована по содержанию белков (мясо, рыба, творог) и жиров, преимущественно растительных. Так, рациональный прием белка и жира повышает холатахолестериновый коэффициент и уменьшает литогенность желчи. Входящие в состав растительных масел полиненасыщенные жирные кислоты способствуют нормализации обмена холестерина, восстановлению клеточных мембран, участвуют в синтезе простагландинов и нормализуют сократительную функцию ЖП. Исключается высококалорийная и богатая холестерином пища. Соблюдение диеты способствует снижению вероятности спастического сокращения мышц ЖП и СФО, которые могут вызвать миграцию БС и закупорку холедоха. Пациентам с впервые выявленным БС в форме взвешенных гиперэхогенных частиц при отсутствии клинической симптоматики назначается диетотерапия и динамическое наблюдение с повторным проведением УЗИ через 3 месяца. При сохранении БС к диетотерапии следует добавить медикаментозное лечение. Больным с БС в форме эхонеоднородной желчи с наличием сгустков и замазкообразной желчью вне зависимости от клинической симптоматики необходимо проведение консервативной терапии [17].

Основным направлением медикаментозной терапии является восстановление реологических свойств желчи за счет увеличения в ее составе ЖК. Данную задачу возможно

решить или за счет назначения препаратов ЖК или за счет стимуляции продукции собственных ЖК (желчегонные средства). В настоящее время в терапии БС используются препараты урсодеоксихолевой кислоты (УДХК). Литолитический эффект УДХК связан со снижением литогенности желчи: уменьшается насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике и подавления синтеза в печени, что сопровождается снижением секреции его в желчь [18]. УДХК назначается в дозе 10-15 мг/кг массы тела однократно на ночь. Если однократная расчетная доза составляет 750 мг и более, ее следует делить на 2 приема и принимать половинную дозу 2 раза с интервалом 1 час. Продолжительность лечения зависит от формы БС. Для БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц обычно бывает достаточным месячного курса лечения, при БС в виде сгустков или комбинированной форме курс лечения более длительный, но, как правило, не превышающий 3 мес. Эффективность терапии УДХК при БС составляет 75–85%.

Для восстановления реологических свойств желчи используются также желчегонные препараты, которые стимулируют продукцию собственных ЖК и увеличивают их концентрацию в желчи. Механизм действия желчегонных препаратов включает:

1. Увеличение концентрации ЖК и объема желчи в ЖП, что снижает ее литогенность, обеспечивает стерильность, стимулирует сократительную функцию ЖП и координирует тонус СФО;
2. Улучшение процесса пищеварения, связанного с участием ЖК в гидролизе нейтрального жира и стимуляцией продукции панкреатического секрета;
3. Активацию моторной функции кишечника, обусловленную прямым действием солей ЖК, и их осмотическим действием, приводящее к току жидкости в просвет кишки и повышению внутрипросветного давления, а также влиянием интестинальных гормонов (холецистокинина и др.);
4. Предупреждение избыточного бактериального роста в тонкой кишке, что обеспечивается бактерицидным действием ЖК, предотвращением кишечного стаза, нормализацией процессов пищеварения;
5. Экскрецию из организма эндогенных и экзогенных ксенобиотиков, холестерина, поддержание баланса микроэлементов;
6. Нормализацию всасывания жирорастворимых витаминов и предупреждение развития остеопороза.

В тоже время необходимо учитывать, что прием большинства желчегонных препаратов существенно увеличивает функциональную нагрузку на гепатоциты, истощает в них

содержание детоксицирующих субстанций и антиоксидантов (глутатион, сульфаты и др.). При назначении желчегонных препаратов необходимо удостовериться в отсутствии блокады тока желчи на этапах "печеночная клетка - внутри- и внепеченочная билиарная система". Абсолютными противопоказаниями к назначению желчегонных средств являются все варианты холестаза: внутрипеченочный (гепатоцеллюлярный, каналикулярный, дуктулярный) и внепеченочный с желтухой и без желтухи, лабораторными признаками которого является повышение в сыворотке крови уровня ГГТП или ГГТП и щелочной фосфатазы. Исключением является использование УДХК при внутрипеченочном холестазе. При назначении препаратов, содержащих ЖК, за исключением УДХК, следует учитывать, что они противопоказаны при гепатитах и циррозах печени, язвенной болезни и эрозиях слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, панкреатитах и поносах, не связанных со стеатореей.

С этих позиций назначение стандартизированного экстракта **листьев** артишока (**ЭЛА**) - препарата Хофитол® (Майоли Спиндлер, Франция) для лечения билиарной патологии, особенно на фоне сопутствующих заболеваний пищеварительной системы является актуальным. Препарат назначается по 2 таблетки 3 раза в день до еды, в течение 30 и более дней. Фармакологический эффект обусловлен комплексом биологически активных веществ, входящих в состав артишока полевого. В *in vitro* и *in vivo* исследованиях был продемонстрирован желчегонный, антиоксидантный, гепатопротективный, гиполипидемический и антиатерогенный эффект ЭЛА (табл.1).

Таблица 1.

Таблица 1. Основные фармакологические эффекты препарата Хофитола®

Компоненты	Действие
Цинарин	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Увеличение синтеза желчи и концентрации желчных кислот</li> <li>2. Увеличение эвакуации желчи</li> <li>3. Нормализация сократительной функции желчного пузыря</li> </ol>
Лютеолин, хлорогеновая кислота	Снижение уровня холестерина

Клиническая эффективность ЭЛА доказана в многочисленных международных плацебо-контролируемых исследованиях и процитирована в таких международных источниках медицинской информации, как PubMed и Кохрейновская база данных. [19, 20, 21, 22, 23, 24]. Большинство исследований свидетельствуют о том, что ЭЛА оказывает желчегонный эффект, повышает тонус и нормализует эвакуацию содержимого ЖП [19, 25, 26]. В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с перекрестным

дизайном был подтвержден выраженный желчегонный эффект препарата артишока, отмечено увеличение объема продуцируемой желчи на 30% и концентрации в ней ЖК на 15% [19]. СЭА также оказывает антимикробное действие против различных видов патогенных бактерий, дрожжевых палочек и грибковой флоры [25, 26]. В другом плацебо-контролируемом исследовании установлено, что 6-недельная терапия препаратом Хофитол® приводит к снижению уровня общего холестерина на 18,5%, а холестерина ЛПНП на 23% [28].

Препараты артишока вошли в рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации (2018 г) по диагностике и лечению функциональных нарушений ЖП и СФО [29].

Результаты клинических исследований подтвердили эффективность препарата Хофитол в лечении билиарного сладжа [27, 29]. Так, в исследовании И.В.Маева с соавт. [27], установлено, что месячный курс терапии препаратом Хофитол®, назначаемом по 2 таблетки 3 раза в день до еды, приводит к 100% элиминации БС I, II типов (рис.1).

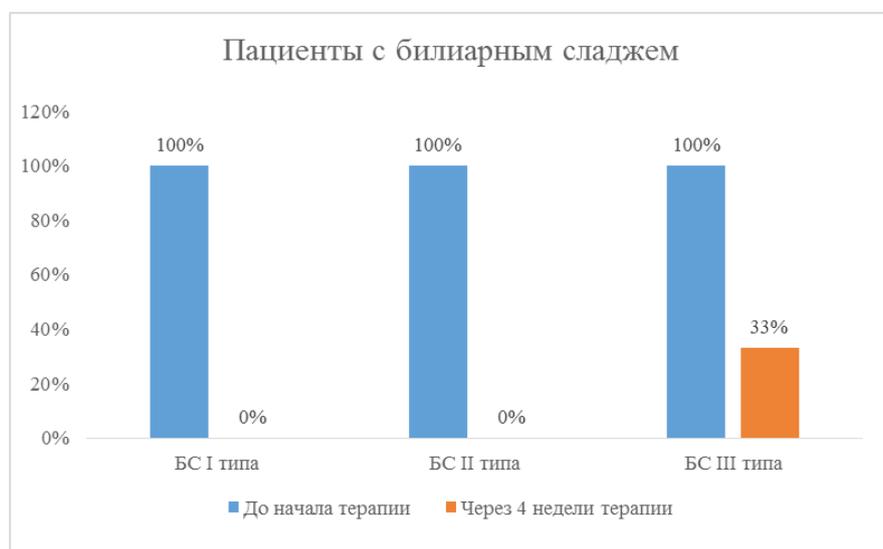


Рис. 1. Элиминация билиарного сладжа на фоне терапии препаратом Хофитол®.

По мнению авторов, препарат Хофитол® оказывает воздействие как минимум на три звена формирования билиарного сладжа: уменьшение синтеза холестерина в печени, увеличение объема продуцируемой желчи и концентрации в ней ЖК и восстановление сократительной функции желчного пузыря.

Препарат Хофитол нашел широкое применение в педиатрии для лечения билиарных дисфункций у детей, сопровождающихся застоем желчи в ЖП и желчных протоках, особенно при образовании БС. На фоне лечения препаратом Хофитол в дозе 2 таблетки 3 раза в день БС в большинстве случаев исчезал к концу 4-й недели от начала приема препарата. Для профилактики рецидива БС предложено на протяжении 6 месяцев проведение прерывистых курсов приема препарата (по 2 - 3 недели в месяц) [30].

Для купирования билиарной боли как органического, так и функционального генеза в настоящее время используются релаксанты гладкой мускулатуры. Использование данных препаратов, особенно селективных, оправдано также и при снижении функции ЖП, которое, как указывалось ранее, у большинства пациентов носит вторичный характер и обусловлено гипертонусом сфинктера Одди или пузырного протока.

При выборе спазмолитика в терапии при ФРБТ следует учитывать, что для нормализации моторных расстройств ЖП необходимо использовать всасывающиеся, а для ФРСО – предпочтение отдается селективным препаратам [31]. Учитывая, что патология билиарного тракта, включая и БС, в большинстве случаев сочетается с нарушением функции ДПК и кишечного микробиома с развитием дуоденальной гипертензии и наличием выраженного метеоризма, препаратом выбора может быть Метеоспазмил® (Майоли Спиндлер, Франция) - комбинация алверина цитрата 60 мг и симетикона 300 мг. Составные компоненты препарата не всасываются и не вызывают выраженного системного эффекта. Алверина цитрат обладает двумя механизмами действия: является блокатором  $Ca^{2+}$  каналов L-типа и нейрорецепторов рецептор-зависимых каналов и ингибитором фосфодиэстеразы гладкомышечной клетки, в результате чего купируется спазм гладкой мускулатуры СФО и кишечника, снижается возбудимость механорецепторов в полном органе и уменьшается передача болевого импульса в ЦНС [32]. Симетикон уменьшает поверхностное натяжение на границе раздела жидкость - газ и в результате происходит разрыв и слияние газовых пузырьков, т.е. разрушение пены, что приводит к уменьшению общего объема газа, снижению внутриполостного давления, ускорению транзита по кишке. Кроме того, обволакивая слизистую оболочку кишки, симетикон может снижать ее повышенную проницаемость, а следовательно, и висцеральную гиперчувствительность. Результаты собственных исследований подтверждают положительный терапевтический эффект Метеоспазмилла при лечении больных с нарушениями моторной функции кишки как первичного так и вторичного генеза, проявляющимися абдоминальными болями и метеоризмом, что позволяет рекомендовать препарат для широкого применения в клинической практике, как при курсовом лечении, так и в качестве средства симптоматической терапии [33, 34]. Метеоспазмил назначается по 1 капсуле 3 раза в день за 30 мин до еды, продолжительность терапии 2 -3 недели.

У значительной части пациентов с БС имеются клинико-инструментальные признаки, свидетельствующие о микробной контаминации ДПК и других нарушениях кишечного микробиома (синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, толстокишечный дисбактериоз и их сочетания). При наличии данной патологии используется антибактериальная терапия. При этом основная роль антибиотиков сводится не к

стерилизации тонкой кишки, а воздействуя на грам-отрицательные и анаэробные микроорганизмы, к снижению их количества и восстановлению характерного для тонкой кишки состава. [35, 36]

Подход к назначению антибактериальных средств в основном эмпирический, и в то же время необходимо учитывать, что при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке и при транслокации бактерий за пределы кишечника приоритетными являются всасывающиеся, а при нарушении микрофлоры толстой кишки и сочетанных расстройствах – невсасывающиеся препараты. Из всасывающихся препаратов лекарственными средствами первого выбора являются фторхинолоны (ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день), метронидазол 250 мг 3 раза в день, амоксициллин + клавулоновая кислота 825 мг 2 раза в день, фуразолидон 100 мг 3 раза в день и др., из невсасывающихся – рифаксимин 200 - 400 мг 3 - 4 раза в день, нифуроксазид (адисорд) 200 мг 3-4 раза в день. Продолжительность курса антибактериальной терапии составляет в среднем 7 дней. Повторные курсы терапии проводятся при рецидивировании симптомов синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике со сменой препаратов в очередном курсе. После окончания антибактериальной терапии для восстановления микробиоты толстой кишки целесообразно принимать пробиотики, содержащие в своем составе анаэробные штаммы бифидо- и лактобактерий [37]. К таким пробиотикам относятся Пробиолог и Пробиолог форте, содержащие анаэробные штаммы живых бактерий *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis subs.lactis* BB-12 в дозе 1 млрд, и 2,5 млрд соответственно. Данные пробиотики назначаются по 1 капс 2 раза в день (Пробиолог) и по 1 капс 1 раз в день (Пробиолог форте) в течение от 2 до 4 недель.

Примерные схемы терапии пациентов с БС:

**Желчнокаменная болезнь 1 стадия (бессимптомный билиарный сладж в виде микролитов).** Назначается одна из нижеследующих схем с проведением УЗИ ежемесячно:

Схема №1	Схема №2
Диета	
УДХК из расчета 10 - 15мг /кг массы тела с приемом всей дозы перед сном в течение 3 месяцев	Хофитол® 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 месяцев

Если в течение трех месяцев терапии остается БС, схема лечения меняется и лечение продолжается до 3 месяцев.

**Желчнокаменная болезнь 1 стадия (билиарный сладж в виде замазкообразной желчи с микролитами), функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного или панкреатического типа.** Терапия:

Схема №1	Схема №2
----------	----------

Диета	
Метеоспазмил 1 капсула 3 раза в день 2 – 3 недели	
УДХК из расчета 10 - 15мг /кг массы тела с приемом всей дозы перед сном в течение 3 месяцев	Хофитол® 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 месяцев.

**Желчнокаменная болезнь 1 стадия (билиарный сладж в виде замазкообразной желчи), функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного или панкреатического типа. Хронический активный постбульбарный дуоденит с наличием лимфангиэктазий и дуоденальной гипертензии. Терапия:**

Схема №1	Схема №2
Диета	
Метеоспазмил 1 капсула 3 раза в день 2 – 3 недели	
УДХК из расчета 10 - 15мг /кг массы тела с приемом всей дозы перед сном в течение 3 месяцев	Хофитол® 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 месяцев
Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день 7 дней, затем Пробиолог Форте 1 капс 1 раз в день в течение месяца	

**Хронический холецистит с наличием билиарного сладжа в виде замазкообразной желчи. Функциональное расстройство желчного пузыря. Терапия:**

Схема №1	Схема №2
Диета	
Тримебутин 200 мг 3 раза в день в течение 2 – 4 недель	
УДХК из расчета 10 - 15мг /кг массы тела с приемом всей дозы перед сном в течение 3 месяцев	Хофитол® 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 месяцев
Ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день или фуразолидон 100 мг 3 раза в день 7 дней, затем Пробиолог Форте 1 капс 1 раз в день 1 месяц.	

Следует отметить, что используемые формулировки диагнозов являются дискуссионными, но они вполне достаточно отражают суть патологических процессов у пациентов с БС.

В заключение следует отметить, что БС - часто выявляемый патологический процесс в ЖП, требующий медикаментозной терапии. Препаратами выбора в лечении билиарного сладжа являются УДХК или Хофитол®, которые показали достаточную клиническую эффективность при данной патологии. Тактика лечения зависит от типа БС, наличия сопутствующих функциональных расстройств билиарной системы и состояния ДПК.

## Литература

1. Hill P.A., Harris R.D. Clinical Importance and Natural History of Biliary Sludge in Outpatients // *J. Ultrasound. Med.* -2016. – 35. – P. 605–610.
2. Ko C.W., Schulte S.J., Lee S.P. Biliary sludge is formed by modification of hepatic bile by the gallbladder mucosa // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* -2005. – 3. – P. 672–678.
3. Ильченко А.А. Классификация желчнокаменной болезни // *Тер. Архив.* -2004. - №2. - С. 3-36.].
4. Blais J., Kunstlinger F. Echogenic gallbladder sludge: ultrasonographic study and pathological significance in 74 cases // *J. Radiol.* -1982. - Vol. Feb; 63 (2). P. 85–11.
5. Ko C., Sekijima J., Lee J. Biliary sludge // *Ann. Intern. Med.* -1999. – 130. P. 301–311.
6. Ильченко А.А., Вихрова Т.В. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа // *Клин. Мед.* -2003. - №8. - С. 17-22.
7. Angelico M., De Santis A.D., Capocaccia L. Biliary sludge: a critical update // *J. Clin. Gastroenterol.* -1990. – 12. – P. 656–662.
8. Grover B., Kothari S. Biliary issues in the bariatric population // *Surg. Clin. North. Am.* - 2014. – 94/ - P. 413–425.
9. Janowitz P., Kratzer W., Zemmler T., et al. Gallbladder sludge: spontaneous course and incidence of complications in patients without stones // *Hepatology.* -1994.- 20. – P. 291–294.
10. Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клинические аспекты билиарного сладжа // *Consilium medicum.* -2007. - Том 9, N7. – С. 13-17.
11. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. – М.: Анахарсис, 2004.-.200 с.
12. Lavoie B., Balemba O.B., Godfrey C., et al. Hydrophobic bile salts inhibit gallbladder smooth muscle function via stimulation of GPCR1 receptors and activation of KATP channels // *J. Physiol.* -2010/ - Sep. 1;588(Pt 17). – P. 3295-3305.
13. O’Connell K., Brasel K. Bile metabolism and lithogenesis // *Surg. Clin. North. Am.* -2014. – 94. – P. 361–375.
14. Cotton P.B., Elta G.H., Carter G.R., et al. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders // *Gastroenterology.* -2016. – 150. – P. 1420–1429.
15. Bilhartz L. E., Horton J.T. Gallstone disease and its complications. *Sleisenger&Fordtrans’s Gastrointestinal and Liver Disease.* - Philadelphia-London-Toronto-Monreal-Sydney-Tokyo, 2003. - 1:946- 972.
16. Lee S., Nicholls J., Park H. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* - 1992. – 326. – P. 589–593.
17. Ильченко А.А. Возможна ли эффективная профилактика холецистолитиаза? // *Лечебное дело.* -2012. - №7. - С. 26-31.
18. Hofmann A.F. Bile acid science (cholanology) at the dawn of a new millenium; past progress and challenges for the future. Bile acids in hepatobiliary disease // *Ed. by Manns M.P, etal.* - 1998.-P. 262-270.
19. Kirchoff, R., Beckers, C., Kirchoff, G.M., et al. Increase in choleresis by means of artichoke extract // *Phytomedicine.* -1994. - 1(2). P. 107–115.
20. Panahi Y., Kianpour P., Mohtashami R. et al. // *A. Phytother. Res.* -2018. - Jul;32(7). P. 1382-1387.
21. Rangboo V., Noroozi M., Zavoshy R., et al. The Effect of Artichoke Leaf Extract on Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase in the Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. // *Int. J. Hepatol.* -2016. – Jan. – P. 1-6.
22. Wider B., Pittler M.H. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia // *Thompson-Coon, J. and Ernst, E.. Cochane Database Syst Rev.* 4: CD003335. 2009.
23. Rezazadeh K., Aliashrafi S., Asghari-Jafarabadi M. Antioxidant response to artichoke leaf extract supplementation in metabolic syndrome: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial // *Clin. Nutr.* -2018. - Jun;37(3).- P. 790-796.

24. Bundy R., Walker A.F., Middleton R.W., et al. Artichoke leaf extract(*Cynara scolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial // *Phytomedicine*. -2008. - Sep; 15(9). P. 668-75.
25. Громова О.А., Торшин И.Ю. Хофитол – стандартизированный экстракт артишока. Биохимический состав и фармакологические эффекты // *Трудный пациент*. -2009. - №45 (том 7).- С. 2431.
26. Zhu X., Zhang H., Lo R. Phenolic Compounds from the Leaf Extract of Artichoke (*Cynara scolymus* L.) and Their Antimicrobial Activities // *J. Agric. Food Chem*. -2004. – 52. – P. 7272-7278.
27. Маев И. В., Дичева Д.Т., Бурагина Т. А. Диагностика и лечение билиарного сладжа у больных язвенной болезнью // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол*. -2007.- №4. – P. 69 -72.
28. English W. et al. Efficacy of Artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia. *Arzneimittelforschung*. Mar2000; 50(3):260-5.
29. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол*. -2018. - 28(3). – С. 63-80.
30. Хавкин А.И., Волынец Г.В. Дисфункции билиарного тракта с билиарным сладжем у детей и их коррекция препаратом Хофитол // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. -2006. - №3 (том 51). – С. 29-33.
31. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Роль моторных нарушений в механизмах формирования клинических проявлений синдрома раздраженной кишки (СРК) и СРК-подобных нарушений. Вопросы терапии.// *Consilium Medicum*. -2011. №1. - С. 69-73.
32. Aabyseque A., Lucchini S., Orsoni P., et al. Effect of alverine citrate on intestinal mechanoreceptor responses to chemical and mechanical stimuli // *Aliment. Pharmacol. Ther*. – 1999. – 13. P. 561–566.
33. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Иванов А.Н. и др. Метеоспазмил в коррекции нарушений функции толстой кишки // *Врач*. -2011. - №7 (том. 24). - С. 51-56.
34. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Яковенко А.В. Абдоминальная боль и висцеральная гиперчувствительность - две грани одной реальности для пациентов с СРК. Эффективная фармакотерапия // *Гастроэнтерология*. -2018. - №3. – С. 12 – 19.
35. Hauser S.C. Mayo clinic gastroenterology and hepatology board review. – New York: Oxford university press, 2011. – 576 p.
36. Weinstein W.M., Hawkey C.J., Bosch J. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – Elsevier, 2005. - 1191 p.
37. Lee B.J., Bak Y.T. Irritable Bowel Syndrome, Gut Microbiota and Probiotics // *J. Neurogastroenterol. Motil*. -2011. – 17. – P. 252-266.