

Современные подходы к терапии пациентов с билиарным сладжем: как подобрать оптимальную схему?

Э. П. Яковенко, д.м.н., проф. кафедры¹
 Н. А. Агафонова, к.м.н., доцент кафедры¹
 А. В. Яковенко, к.м.н., доцент кафедры¹
 А. Н. Иванов, к.м.н., доцент кафедры¹
 И. П. Солюянова, к.м.н., ассистент кафедры²
 Т. Б. Рушева, врач³

¹Кафедра гастроэнтерологии и диетологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²Кафедра поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Благовещенск

³ГУ «Центральная поликлиника» ФТС России, г. Москва

Modern approaches to treatment of patients with biliary sludge: how to choose optimal scheme?

E. P. Yakovenko, N. A. Agafonova, A. V. Yakovenko, A. N. Ivanov, I. P. Soluyanov, T. B. Rusheva
 Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow; Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk; Central Clinic of the Federal Customs Service of Russia, Moscow; Russia

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 четырем факторам: перенасыщению желчи холестерином, формированию ядра кристаллизации, нарушению функций желчного пузыря (сокращение, всасывание, секреция), нарушению enteroгепатической 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 урсодооксихолевой кислоты или препарата Хофитол®. Представлен механизм действия препарата Хофитол® («Майоли Спиндлер», Франция) при БС. Дополнительное использование Метеоспазмил при наличии показаний кишечных антисептиков способствует быстрому разрешению клинических проявлений при данной патологии.

Ключевые слова: билиарный сладж, желчнокаменная болезнь, реология желчи, дуоденит, Хофитол®, урсодооксихолевая кислота, Метеоспазмил.

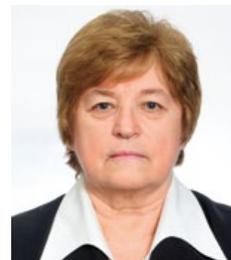
Summary

Currently, biliary sludge (BS) is considered as a pathological process associated with an increase in the lithogenicity of bile and according to the modern classification of gallstone disease referred to the pre-stone stage of the disease. In the mechanism of BS formation, the main role belongs to four factors: glut of bile with cholesterol, formation of crystallization nucleus, dysfunction of the gallbladder (contraction, absorption, secretion), violation of the enterohepatic circulation of bile acids. Clinical manifestations in BS are most often associated with concomitant functional disorders of the biliary tract and chronic bacterial duodenitis with duodenal hypertension. The main directions in the treatment of BS are reduced to the restoration of the normal rheological properties of bile, the normalization of the motor function of the biliary system and the duodenum, the correction of the intestinal microbiome. The article discusses effective treatment regimens for BS depending on its morphological features and clinical course with the use of ursodeoxycholic acid or hofitol. The mechanism of Chophytol action (Mayoly Spindler, France) at BS is presented. The additional use of Meteospasmyl in the presence of intestinal antiseptic indications contributes to the rapid resolution of clinical manifestations in this pathology.

Key words: biliary sludge, gallstone disease, bile rheology, duodenitis, Chophytol, ursodeoxycholic acid, Meteospasmyl.

Термином «билиарный сладж» (БС) обозначается патологический процесс, при котором выявляется любой вариант неоднородности желчи в желчном пузыре (ЖП), не дающей акустической тени, обнаружива-

емый 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 настоя-



Э. П. Яковенко



Н. А. Агафонова



А. В. Яковенко



А. Н. Иванов



И. П. Солюянова



Т. Б. Рушева

щее 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 24,4–55,0%, 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 — эхогетерогенная 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 четырем факторам: перенасыщению желчи холестерином, формированию ядра кристаллизации, нарушению функций ЖП (сокращение, всасы-

вание, секреция), нарушению 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) 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, аминоксидлаза N, фосфолипаза С, α 1-кислый гликопротеин, иммуноглобулин G) и антинуклеирующими (аполипопротеины А1 и А2, 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) 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 эпи-

гастральной 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 более двух норм, связанное по времени, по крайней мере, с двумя эпизодами болей, или дилатация холедоха, но не оба признака вместе. При ФРСО панкреатического типа отмечаются повышение уровня амилазы / липазы более трех 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 ФРБТ сопровождается снижением бактерицидности дуоденального содержимого с избыточным размножением бакте-

рий 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, режес рвота желчью. При пальпации определяются болезненность и урчание в проекции ДПК (центр эпигастриальной 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 асимптоматическая 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 три 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 цефтриаксона, сандостатина и др.);
- II. нуждающиеся в терапевтическом лечении, так как без соответствующего лечения БС прогрессирует с формированием желчных конкрементов и 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, согласно которым 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 эхооднородной 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 можно решить за счет назначения препаратов ЖК или стимуляции продукции собственных ЖК (желчегонные средства). В настоящее время в терапии БС используются препараты урсодеооксиголевой 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 на 1 кг массы тела однократно на ночь. Если однократная расчетная доза составляет 750 мг и более, ее следует делить на два приема и принимать половинную дозу два раза с интервалом 1 час. Продолжительность лечения зависит от формы БС. Для БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц обычно бывает достаточно месячного курса лечения, при БС в виде сгустков или комбинированной форме курс лечения более длительный, но, как правило, не превышающий 3 месяца. Эффективность терапии УДХК при БС составляет 75–85%.

Для восстановления реологических свойств желчи используются так-

же 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, приводящим 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 то же 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

Таблица 1

Основные фармакологические эффекты препарата Хофитол®

Компоненты	Действие
Цинарин	1. Увеличение синтеза желчи и концентрации желчных кислот 2. Увеличение эвакуации желчи 3. Нормализация сократительной функции желчного пузыря
Лютеолин, хлорогеновая кислота	Снижение уровня холестерина

признаками которого является повышение в сыворотке крови уровня ГГТП или ГТПП и щелочной фосфатазы. Исключением является использование УДХК при внутривенном холестазае. 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 Спидлер», Франция) для лечения билиарной патологии, особенно на фоне сопутствующих заболеваний пищеварительной системы, является актуальным. Препарат назначается по две таблетки три раза в день до еды в течение 30 и более дней. Фармакологический эффект обусловлен комплексом биологически активных веществ, входящих в состав артишока полевого. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* были продемонстрированы желчегонный, антиоксидантный, гепатопротективный, гиполипидемический и антиатерогенный эффекты ЭЛА (табл. 1).

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 шестинедель-



Рисунок. Элиминация билиарного сладжа на фоне терапии препаратом Хофитол®.

ная 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) 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®, назначаемым по две таблетки три раза в день до еды, приводит к 100%-ной элиминации БС I и II типов (см. рис.).

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, а также восстановление сократительной функции желчного пузыря.

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 две таблетки три раза в день БС в большинстве случаев исчезал к концу четвертой 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, оправданно 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 блоатором Ca²⁺-каналов L-типа и нейрорецепторов рецепторзависимых 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, то есть 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 Метеоспазмил 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 одной капсуле три раза в день за 30 минут 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 сочетание). При наличии данной патологии используется антибактериальная

терапия. При этом основная роль антибиотиков сводится не к стерилизации тонкой кишки, а, воздействуя на грамотрицательные 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 два раза в день), метронидазол 250 мг три раза в день, амоксициллин + клавулоновая кислота 825 мг два раза в день, фуразолидон 100 мг три раза в день и др., из невсасываю-

щихся — 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 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 subsp. lactis* BB-12 в дозе 1,0 и 2,5 млрд соответственно. Данные пробиотики назначаются по одной капсуле два раза в день (Пробиолог) и по одной капсуле один раз в день (Пробиолог Форте) в течение 2–4 недель.

Примерные схемы терапии пациентов с БС

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

Схема № 1	Схема № 2
Диета	
УДХК из расчета 10–15 мг на 1 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 БС остается, схема лечения меняется и лечение продолжается до 3 месяцев.

Желчнокаменная болезнь, I 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 10–15 мг на 1 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, I 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 10–15 мг на 1 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 капсула 1 раз в день в течение месяца	

ХОФИТОЛ®

Экстракт листьев артишока

Помогает нормализовать состав
и отток желчи¹



Месячный курс терапии способствует 100% элиминации билиарного сладжа I, II типов³



РЕКОМЕНДОВАН

при дисфункции
желчного пузыря
и сфинктера Одди²

Способ применения и дозы³

Взрослые:
по 2–3 таблетки

Дети старше 6-ти лет:
по 1–2 таблетки

3
раза в день по 1 таблетке

Курс лечения 2–3 недели³



РГА – Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Хофитол; 2. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шульпекова Ю. О., Баранская Е. К., Охлобыстин А. В., Труханов А. С., Лапина Т. Л., Шептулин А. А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Рос журн гастроэнтерол гепатол колoproктол 2018; 28 (3): 63–80; 3. Маев И. В., Дичева Д. Т., Бурагина Т. А. Диагностика и лечение билиарного сладжа у больных язвенной болезнью. РЖГН, №4. 2007. С. 68–72.

ООО «МАЙОЛИ СПИНДЛЕР»
127051 Москва, ул. Садовая-Самотёчная, д. 24/27. Тел: +7 (495) 664-83-03; e-mail: vopros@mayoly-spindler.ru

MAYOLY SPINDLER
LABORATOIRES

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

П/НО13320/01

На правах рекламы

4 – Хофитол – 2019

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 10–15 мг на 1 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 капсула 1 раз в день 1 месяц	

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

В заключение следует отметить, что БС — часто выявляемый патологический процесс в ЖП, требующий медикаментозной терапии. Препара-

тами 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.

Список литературы

- Hill P. A., Harris R. D. *Clinical Importance and Natural History of Biliary Sludge in Outpatients* // *J. Ultrasound. Med.*— 2016.— 35.— P. 605–610.
- 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.
- Ильченко А. А. Классификация желчнокаменной болезни // *Тер. Архив.*— 2004.— № 2.— С. 3–36.
- 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.
- Ko C., Sekijima J., Lee J. *Biliary sludge* // *Ann. Intern. Med.*— 1999.— 130. P. 301–311.
- Ильченко А. А., Вихрова Т. В. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа // *Клин. Мед.*— 2003.— № 8.— С. 17–22.
- Angelico M., De Santis A. D., Capocaccia L. *Biliary sludge: a critical update* // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1990.— 12.— P. 656–662.
- Grover B., Kothari S. *Biliary issues in the bariatric population* // *Surg. Clin. North. Am.*— 2014.— 94.— P. 413–425.
- 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.
- Ильченко А. А., Делюкина О. В. Клинические аспекты билиарного сладжа // *Consilium medicum.*— 2007.— Том 9, № 7.— С. 13–17.
- Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь.— М.: Анахарсис, 2004.— 200 с.
- Lavoie B., Balembo O. B., Godfrey C., et al. *Hydrophobic bile salts inhibit gallbladder smooth muscle function via stimulation of GPCR 1 receptors and activation of KATP channels* // *J. Physiol.*— 2010.— Sep. 1; 588 (Pt 17).— P. 3295–3305.

- O'Connell K., Brasel K. *Bile metabolism and lithogenesis* // *Surg. Clin. North. Am.*— 2014.— 94.— P. 361–375.
- Cotton P. B., Elta G. H., Carter G. R., et al. *Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders* // *Gastroenterology.*— 2016.— 150.— P. 1420–1429.
- Bilhart L. E., Horton J. T. *Gallstone disease and its complications.* Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease.*— Philadelphia—London—Toronto—Montreal—Sydney—Tokyo, 2003.— 1: 946–972.
- Lee S., Nicholls J., Park H. *Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis* // *N. Engl. J. Med.*— 1992.— 326.— P. 589–593.
- Ильченко А. А. Возможна ли эффективная профилактика холецистолитиаза? // *Лечебное дело.*— 2012.— № 7.— С. 26–31.
- 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, et al.— 1998.— P. 262–270.
- Kirchoff, R., Beckers, C., Kirchoff, G.M., et al. *Increase in cholelithiasis by means of artichoke extract* // *Phytomedicine.*— 1994.— 1 (2). P. 107–115.
- Panahi Y., Kianpour P., Mohtashami R. et al. // *A. Phytother. Res.*— 2018.— Jul; 32 (7). P. 1382–1387.
- 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.
- Wider B., Pittler M. H. *Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia* // *Thompson-Coon, J. and Ernst, E., Cochrane Database Syst Rev.* 4: CD003335. 2009.
- 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.

- 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.
- Громова О. А., Торшин И. Ю. Хофитол — стандартизированный экстракт артишока. Биохимический состав и фармакологические эффекты // *Трудный пациент.*— 2009.— № 45 (том 7).— С. 2431.
- 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.
- 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.
- English W. et al. *Efficacy of Artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia.* *Arzneimittelforschung.* Mar2000; 50 (3): 260–5.
- 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.
- Хавкин А. И., Вольнец 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.
- 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.
- Absyque 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.
- 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.
- 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.
- Hauser S. C. *Mayo clinic gastroenterology and hepatology board review.*— New York: Oxford university press, 2011.— 576 p.
- Weinstein W. M., Hawkey C. J., Bosch J. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.*— Elsevier, 2005.— 1191 p.
- Lee B. J., Bak Y. T. *Irritable Bowel Syndrome, Gut Microbiota and Probiotics* // *J. Neurogastroenterol. Motil.*— 2011.— 17.— P. 252–266.

Для цитирования. Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Иванов А. Н., Солуянова И. П., Рушева Т. Б. Современные подходы к терапии пациентов с билиарным сладжем: как подобрать оптимальную схему? // *Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология».*— 2019.— Т. 1.— 6 (381).— С. 5–12.

