

Резолюция Экспертного совета «Диагностика и лечение больных со сладжем в желчном пузыре»

Рабочая группа: В.Т. Ивашкин¹, А. В. Охлобыстин¹, Д.С. Бордин²,
М.Ф. Осипенко³, Э.Я. Селезнева², Ю.О. Шульпекова¹

Комитет экспертов: С.Р. Абдулхаков⁴, О.П. Алексеева⁵, И.Г. Бакулин⁶,
Л.Г. Вологжанина⁷, В.Б. Гриневич⁸, Н.В. Бакулина⁹, Т.А. Колесова¹⁰,
Н.В. Корочанская¹¹, И.В. Путинцева¹², А.С. Сарсенбаева¹³, Н.С. Язенок¹⁴

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», г. Москва

² ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр (МКНПЦ)» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва

³ Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск

⁴ Кафедра общей врачебной практики Казанского государственного медицинского университета, Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, г. Казань

⁵ Кафедра внутренних болезней Военно-медицинского института Федеральной службы безопасности России, г. Нижний Новгород

⁶ Кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

⁷ Кафедра факультетской терапии, физиотерапии и традиционных методов лечения Пермского государственного медицинского университета, г. Пермь

⁸ 2-я кафедра терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

⁹ Кафедра терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

¹⁰ Отделение гастроэнтерологии Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, г. Самара

¹¹ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, кафедра хирургии № 3 Кубанского государственного медицинского университета, г. Краснодар

¹² Кафедра внутренних болезней № 2 Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

¹³ Кафедра терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск

¹⁴ Отделение гастроэнтерологии ГБУЗ Самарской области «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района», г. Самара

Охлобыстин Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: pancreat_guidelines@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Okhlobystin Alexey V. — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: pancreat_guidelines@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. Vasilenko clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, «Sechenov First Moscow state medical university»

Бордин Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Контактная информация: d.bordin@mknrc.ru; 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

Bordin Dmitry S. — MD, PhD, head of department of pancreatic, biliary and upper gastrointestinal diseases, Federal government-financed healthcare institution «Moscow clinical scientific and practical center», Moscow healthcare department, professor of chair of the general medical practice (family medicine) of postgraduate education, internship and internship, State educational state-funded institution of higher professional education «Tver state medical university» of Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: d.bordin@mknrc.ru; 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86.

Поступила: 30.09.2016/Received: 30.09.2016

Resolution of Advisory council «Diagnosis and treatment of biliary sludge»

Working group: V.T. Ivashkin¹, A. V. Okhlobystin¹, D.S. Bordin², M.F. Osipenko³, E.Ya. Seleznjova², Yu.O. Shulpekov¹

Board of experts: S.R. Abdulkhakov⁴, O.P. Alexseyeva⁵, I.G. Bakulin⁶, L.G. Vologjhanina⁷, V. B. Grinevich⁸, N. V. Bakulina⁹, T.A. Kolesova¹⁰, N.V. Korochanskaya¹¹, I.V. Putintseva¹², A.S. Sarsenbayeva¹³, N. S. Yazenok¹⁴

¹ Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow

² Federal government-financed healthcare institution «Moscow clinical scientific and practical center (MCSPC)», Moscow healthcare department, Moscow

³ Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university», Novosibirsk

⁴ Chair of the general medical practice of the Kazan state medical university, Institute of fundamental medicine and biology of the Kazan (Privolgsky) federal university, Kazan.

⁵ Chair of internal diseases of Military-medical institute of federal security service of the Russian Federation, Nizhny Novgorod

⁶ Chair of internal diseases propedeutics, gastroenterology and dietology, State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical University», St. Petersburg

⁷ Chair of faculty course of internal diseases, physical therapy and traditional treatment methods, State educational government-financed institution of higher professional education «Wagner Perm state medical academy», Perm

⁸ Chair of internal diseases, postgraduate medical education course #2, Kirov military medical academy, St. Petersburg

⁹ Chair of internal diseases and clinical pharmacology, State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical University», St. Petersburg

¹⁰ Department of gastroenterology, Seredavin Samara regional clinical hospital, Samara

¹¹ Federal government-financed healthcare institution «Regional hospital No. 2», Krasnodar region Ministry of healthcare, chair of surgery No. 3, Kuban state medical university, Krasnodar

¹² Chair of internal diseases No. 2, State government-financed institution of higher education Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk

¹³ Chair of internal diseases, State educational government-financed institution of higher professional education «Southern Ural state medical university», Chelyabinsk

¹⁴ Department of gastroenterology, federal government-financed healthcare institution of Samara region «Samara Kirov district occupational health facility No. 5», Samara

Цель публикации. Представить материалы Экспертного совета, который состоялся 19 августа 2016 г. в Польше (г. Krakow) при участии компании «Адамед Раша».

Основные положения. В ходе работы Экспертного совета был предложен алгоритм обследования и лечения пациентов с билиарным сладжем. При выявлении сладжа желчного пузыря у пациента, предъявляющего жалобы на боли в правом подреберье, необходимо провести общеклиническое обследование для исключения других клинически значимых заболеваний (опухоли, острый холецистит, панкреатит). В отсутствие других изменений, кроме образования сладжа, показано проведение начального курса терапии гимекромоном в сочетании с препаратом урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). При положительном ответе на первичный курс терапии нужно продолжить лечение УДХК сроком до 3 мес.

Пациентам с бессимптомным сладжем при наличии замазкообразной желчи также показан первичный курс терапии гимекромоном и УДХК. Прочие формы бессимптомного сладжа обычно являются показанием к диетотерапии и динамическому наблюдению за больным. При выявлении ультразвуковых признаков, характерных для хронического панкреатита, согласно Кембриджским диагностическим критериям, обязательна верификация диагноза с помощью компьютерной томографии, выполняемой по панкреатическому протоколу. В качестве одного из базисных медикаментозных средств в этом случае нужно использовать селективный спазмолитик

Aim of publication. To present the data of Advisory council which took place on August 19, 2016 in Poland (Krakow) with the participation of Adamed Russia company.

Summary. Advisory council activity provided the algorithm of diagnosis and treatment of biliary sludge. At detection of gallbladder sludge in a patient with right hypochondrial pain it is necessary to carry out general examination to rule out the other diseases that may be dangerous (neoplastic, acute cholecystitis, pancreatitis). In the absence of other changes, besides biliary sludge, prescription of initial course of hymecromone combined to ursodeoxycholic acid (UDCA) is indicated. In the case of clinical improvement at primary therapy course it is necessary to continue UDCA treatment for 3 months.

Primary treatment course that should include combination of hymecromone and UDCA is indicated for those patients with asymptomatic sludge, who have putty-like bile in the gallbladder or bile ducts. In the case of the other forms of asymptomatic sludge usually only diet limitations and follow-up (abdominal US every six months) are indicated. At detection of the ultrasound signs, typical for chronic pancreatitis, according to the Cambridge diagnostic criteria, verification of the diagnosis by multidetector computer tomography according to the pancreatic protocol is mandatory. Selective antispasmodic medications (e.g. hymecromone) will be one of the basic pharmaceutical agents in this case, indications to endoscopic treatment should be evaluated, typically — by means of endoscopic ultrasound investigation).

(например, гимекромон), необходима также оценка показаний к эндоскопическому лечению, обычно с помощью эндоскопического ультразвукового исследования.

Выводы. При ведении пациентов со сладжем желчного пузыря нужно активно использовать селективные спазмолитические препараты, УДХК, в отдельных случаях — методы эндоскопической хирургии.

Для цитирования: Ивашин В.Т., Охлобыстин А.В., Бордин Д.С., Осипенко М.Ф., Селезнева Э.Я., Шульпекова Ю.О., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П., Бакулин И.Г., Вологжанина Л.Г., Гривевич В.Б., Бакулина Н.В., Колесова Т.А., Корочанская Н.В., Путинцева И.В., Сарсанбаева А.С., Язенок Н.С. Резолюция Экспертного совета «Диагностика сладжа желчного пузыря и лечение больных с данной патологией». РОС журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):127-34

DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-127-134

Профessor M.F. Osipenko: Обсуждая проблемы нарушений функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), безусловно, необходимо учитывать появление новых Римских критериив IV (2016 г.), которые разрабатывались в течение 10 лет при участии 17 комитетов, изучавших различные аспекты функциональной патологии [1].

В Римских критериях IV пересмотря критерии «билиарной боли» остались без изменений: они включают локализацию боли в эпигастральной области или правом верхнем квадранте живота продолжительностью не менее 30 мин, которая возникает с разными интервалами, нарушает обычный образ жизни, снижает повседневную активность больного, иногда для ее устранения возникает необходимость в неотложной помощи. Связь боли с моторикой кишечника, изменением положения тела и кислотосупрессией выявляют не более чем у 20% больных. К поддерживающим критериям билиарной боли отнесены возможная связь с тошнотой, рвотой, иррадиация боли в спину, правую подлопаточную область, а также возникновение симптома в ночное время. Критерии нарушений функции желчного пузыря (ЖП) включают наличие билиарной боли при сохраненном ЖП, отсутствие конкрементов и другой органической патологии. К поддерживающим критериям относят низкую фракцию выброса при сцинтиграфии и нормальные показатели билирубина, печеночных проб, амилазы и липазы. Частота развития данного расстройства составляет до 20% во взрослой популяции и до 50% у детей [2].

Определенную роль в развитии данной патологии могут играть такие факторы, как микровоспаление ЖП, микролитиаз, разнообразные двигательные нарушения — дефекты сокращения, аномальная спонтанная активность, патологический ответ на стимуляторы. Расстройства сократитель-

Conclusions. At of patient with the biliary sludge selective antispasmodic medications and UDCA should be widely applied, in some cases - methods of endoscopic surgery as well.

For citation: Ivashkin V.T., Okhlobystin A.V., Bordin D.S., Osipenko M.F., Seleznyova E.Ya., Shulpeko Yu.O., Abdulkhakov S.R., Alexseyeva O.P., Bakulin I.G., Vologjhanina L.G., Grinevich V.B., Bakulina N.V., Kolesova T.A., Korochanskaya N.V., Putintseva I.V., Sarsenbayeva A.S., Yazenok N.S. Resolution of Advisory council «Diagnosis and treatment of biliary sludge». Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2016; 26(6):127-34 (In Russ.) DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-127-134

ной функции билиарного тракта могут сочетаться с нарушениями моторики других отделов ЖКТ, изменением уровня простагландинов.

Алгоритм диагностики билиарной дискинезии включает ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ и другие методы лучевой диагностики: компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и, по показаниям, эндоскопическое УЗИ. В отсутствие органических заболеваний и при наличии характерной клинической картины устанавливают диагноз нарушений функций ЖП.

При низкой вероятности данного диагноза возможна формулировка «необъяснимая билиарная боль». В сомнительных случаях можно выполнить сцинтиграфию ЖП, однако в связи со сложностями трактовки результатов, низкой воспроизводимостью и невысокой корреляцией между эффектом от холецистэктомии и показателями фракции выброса при сцинтиграфии с холецистокинином в новой версии Критериив данное исследование исключено из списка основных методов диагностики.

Терапия при нарушениях функции ЖП включает спазмолитики, нейромодуляторы, препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). В новых Римских критериях под нарушением функции сфинктера Одди подразумевают наличие билиарной боли после холецистэктомии при исключении органической патологии — структур фатерова соска, панкреатита, неалкогольной жировой болезни печени, функциональной диспепсии, синдрома раздражённого кишечника, применения опиатов. Наличие данного функционального расстройства у лиц с сохраненным ЖП маловероятно.

Критериями для установления диагноза является наличие билиарной боли при отсутствии

конкрементов и другой органической патологии билиарного тракта, допускается отклонение показателей печеночных проб или дилатация желчных протоков. Неясно, когда именно должны быть выявлены данные изменения — во время приступа боли либо и вне его. К поддерживающим критериям относят нормальный уровень амилазы и липазы, нормальные показатели манометрии и, возможно, результаты гепатобилиарной сцинтиграфии.

В Римских критериях IV отказались от выделения трех типов нарушений функций сфинктера Одди. Первый тип расстройств, который, согласно предыдущим Рекомендациям, помимо билиарной боли, включал наличие изменённых функциональных проб печени в сочетании с дилатацией общего желчного протока, был отнесен к разряду органического стеноза, при котором требуется хирургическое лечение. Кроме того, в исследованиях EPISOD и EPISOD-2 [3], в которых изучали дисфункцию сфинктера Одди третьего типа (Римские критерии III, 2006), установлено отсутствие достоверных различий в частоте купирования боли в зависимости от варианта проведённой сфинктеротомии или в группе сравнения (отсутствие вмешательства). Результаты этих исследований позволили исключить спазм как причину билиарной боли после холецистэктомии у пациентов без признаков нарушения оттока желчи, т. е. без изменения печеночных проб или дилатации желчных протоков.

Таким образом, в новых Критериях осталась только один вариант, соответствующий нарушению функций сфинктера Одди второго типа в предыдущих Критериях. Алгоритм диагностики у лиц с болью билиарного типа после холецистэктомии включает УЗИ брюшной полости, эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ и другие визуализирующие методы диагностики (КТ и МРТ), что позволяет выявить конкременты в протоковой системе, панкреатит, опухоль, поражение печени и другую органическую патологию. Отсутствие расширения протоков и изменения печеночных проб свидетельствуют в пользу функциональной билиарной боли.

При наличии отмеченных выше отклонений целесообразно проведение **эндоскопического УЗИ** (эндоУЗИ), на основании результатов которого можно с большой долей вероятности высказать предположение о нарушениях функций сфинктера Одди, что в ряде случаев может быть подтверждено результатами гепатобилиарной сцинтиграфии.

Механизмы развития боли после холецистэктомии объясняют развитием сенситизации, которую не всегда удается устраниить после холецистэктомии в связи с широкой зоной общей иннервации всего региона.

Терапия данного функционального расстройства включает препараты разных классов: бло-

каторы кальциевых каналов (нифедипин), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, тримебутин, гиосцина бутилбромид, оксид азота, нейромодуляторы (амитриптилин). Эффект от этих средств неспецифичен, они оказывают действие на всем протяжении ЖКТ, а также в отношении других органов брюшной полости. Кроме того, эффект от плацебо отмечается у трети пациентов.

Существенно изменилось отношение к нарушению функций сфинктера Одди панкреатического типа. Данную патологию рассматривают как причину возникновения эпизодов панкреатита (рецидивирующий панкреатит). Установлено, что при панкреатитах разной этиологии давление в области панкреатической части сфинктера Одди повышается на 50–78% [4, 5]. Критерием диагностики этого расстройства является подтвержденный острый рецидивирующий панкреатит — эпизоды острого панкреатита (боли с повышением уровня амилазы или липазы более чем в 3 раза и объективные доказательства наличия панкреатита) при исключении другой этиологии заболевания (алкоголь, опиаты и др.) и отсутствии патологии билиарного тракта при использовании разных методов диагностики, включая эндоУЗИ, манометрию, эндоскопическую ретроградную панкреатикохолангиографию (ЭРПХГ). В отличие от предыдущих рекомендаций (Римские критерии II и III), в которых оно было отнесено фактически к референсным, ЭРПХГ не рекомендуется для широкого применения.

Таким образом, появление новых рекомендаций, несомненно, корректирует наши знания в области нарушений функции билиарного тракта.

Доцент Ю.О. Шульпекова: Действующее вещество препарата «Одестон» — гимекромон (синоним: 4-метил-умбеллиферон) — представляет собой гидроксипроизводное кумарины. Модифицированный 4-метил-умбеллиферон в форме гликозида, глюкуронида и терпеновых спиртов содержится во многих лекарственных растениях (любистоке — *Levisticum officinale*, ромашке — *Matricaria recutita*, анисе — *Pimpinélla anísum*, кориандре — *Coriándrum sátiuum*), но особенно им богаты зонтичные растения.

Гимекромон не проявляет свойств антикоагулянта, является холеретиком и спазмолитиком. В Европе он зарегистрирован как препарат для лечения дискинезии желчных путей, эффективность и безопасность гимекромона доказаны в ряде исследований. Показана способность гимекромона купировать билиарную боль, диспептические явления, увеличивать холерез, оказывать спазмолитическое действие на сфинктер Одди в отсутствие сокращения ЖП [6, 7].

Гимекромон всасывается в тонкой кишке и по воротной вене поступает в печень, где захватывается переносчиком органических анионов гепатоцитов (*organic anions transporting pump*,

ОАТР). Наличие гидроксильной группы в структуре 4-метил-умбеллиферона дает ему преимущество в связывании с ОАТР и ускоряет перенос в цитоплазму, что объясняет низкую системную биодоступность препарата (<3%) [8]. В гепатоцитах 90% гимекромона претерпевает конъюгацию с глюкуроновой кислотой, затем происходит его экскреция в желчь, сопряженная с секрецией Na^+ , K^+ , бикарбонатов и пассивным транспортом воды: таким образом проявляется холеретический эффект препарата. Этот процесс опосредован мультиспецифическим транспортером органических анионов (canalicular multispecific organic anion transporter, cMOAT). Гидроксильная группа в молекуле гимекромона ускоряет его связывание, выведение в желчь, обеспечивая таким образом выраженный холерез [9]. Препарат не усиливает синтез желчных кислот [10].

Для лечения дискинезии желчных путей препарат применяют в дозах 800–1200 мг/сут. Случай самого длительного непрерывного приема гимекромона в дозе 400 мг 3 раза в день в течение 3 мес для лечения дискинезии желчных путей описан в работе Е. Trabucchi и соавт. [11]. Доказана хорошая переносимость препарата.

Спазмолитическое действие гимекромона можно объяснить прямым миотропным влиянием на гладкую мускулатуру, свойственным кумариновым производным, которые расслабляют гладкую мускулатуру сосудов, бронхов, ЖКТ, мочевых путей даже в условиях спазма, вызванного ацетилхолином, адреналином, хлоридом бария. Эти действия препарата связывают с влиянием на концентрацию оксида азота и циклического аденоzin- и гуанозинмонофосфата (цАМФ, цГМФ), которые снижают концентрацию Ca^{2+} в клетке [12–17].

В связи с тем что гимекромон практически не проникает в системный кровоток, а концентрируется в желчи, его спазмолитическое действие выражено именно в отношении билиарных сфинктеров. Препарат не стимулирует сокращение ЖП [12].

Получены данные, согласно которым гимекромон также проявляет противовоспалительное действие [6].

Доктор медицинских наук Э.Я. Селезнева и профессор Д.С. Бордин: У части пациентов с билиарным сладжем на фоне лечения препаратами УДХК сохраняются симптомы билиарной диспепсии, что, вероятно, может быть связано с нарушениями моторной функции билиарного тракта, которые не купируются препаратами УДХК.

Логично предположить, что добавление к УДХК препарата, оказывающего селективное спазмолитическое действие на сфинктерный аппарат и влияющего на моторную функцию желчных путей, позволит купировать боль и достичь лучших результатов лечения, улучшить самочувствие и повысить качество жизни больных.

В связи с этим на клинической базе МКНПЦ проводят исследование с целью оценки клинических преимуществ сочетанной терапии УДХК со спазмолитиком у больных с билиарным сладжем 2-го типа (эхонеоднородная желчь с наличием сгустков). В исследование планируют включить 60 пациентов, в данный момент в нем принимают участие 43 пациента, которые методом случайного отбора разделены на две группы: пациентам из 1-й группы проводят монотерапию УДХК в дозе 12–15 мг/кг в сутки в течение 4 нед, из 2-й – комбинированную терапию УДХК в дозе 12–15 мг/кг в сутки с гимекромоном в течение 4 нед.

На фоне проводимой терапии более значительное уменьшение выраженности симптомов билиарной диспепсии (боль в правом подреберье, горечь во рту, тошнота) отмечено во 2-й группе больных (УДХК + гимекромон [Одестон]). Особое внимание обращает на себя уменьшение интенсивности боли в правом подреберье после еды, обусловленное спазмолитическим эффектом Одестона.

При оценке динамики качества жизни (Опросник SF-36) на фоне лечения в 1-й группе больных отмечено достоверное повышение показателей по шкалам социального функционирования, жизнеспособности, самооценки психического здоровья (настроения). Во 2-й группе (комбинированная терапия) также наблюдалась выраженная положительная динамика показателей по шкалам социального функционирования и жизнеспособности. В обеих группах установлено улучшение показателей по шкале соматической боли (bodily pain, BP). При этом межгрупповые различия были недостоверными. Отмечена выраженная положительная динамика самочувствия по *визуально-аналоговой шкале* (ВАШ) на фоне лечения ($p<0,01$), сопоставимая в обеих группах.

Согласно результатам лабораторных исследований (общий и биохимический анализ крови), до и после лечения патологических изменений в обеих группах не выявлено, что доказывает безопасность проводимой терапии.

При изучении *сократительной функции желчного пузыря* (СФЖП) ее достоверного изменения в обеих группах не выявлено: в 1-й группе (УДХК) СФЖП составила $66,59\pm16,88\%$ до лечения и $68,85\pm15,47\%$ после него ($p=0,33$), во 2-й группе (УДХК + Одестон) – $73,91\pm12,15$ и $71,80\pm15,41\%$ соответственно ($p=0,31$). Следовательно, под влиянием комбинированной терапии (УДХК + Одестон) СФЖП не повышается, что свидетельствует о ее безопасности при *желчнокаменной болезни* (ЖКБ).

При изучении содержимого ЖП по результатам эхографического исследования переход билиарного сладжа в I стадию был отмечен в обеих группах у 33% больных. Что касается остальных больных, улучшение характеристик содержимого ЖП (уменьшение количества сгустков, взвеси,

слоя эхогенной желчи) в 1-й группе зафиксировано у 48%, во 2-й — у 62%.

Таким образом, предварительные результаты исследования позволяют предположить, что при билиарном сладже 2-го типа более эффективно сочетание УДХК с Одестоном.

Доцент А.В. Охлобыстин: Образование билиарного сладжа — очень распространённая патология. По данным литературы, частота выявления билиарного сладжа в общей популяции лиц, у которых отсутствует ЖКБ, составляет 1,7–4%, среди лиц, предъявляющих жалобы на нарушение функций органов пищеварения, — 7–8%, среди больных с диспепсией билиарного типа — 24,4–55%. С точки зрения современной концепции патогенеза ЖКБ, билиарный сладж рассматривают как предстадию формирования камней в ЖП. В то же время роль билиарного сладжа в развитии патологии поджелудочной железы не вполне ясна. Даже статистика диагностики сладжа при идиопатическом остром панкреатите варьирует в очень широких пределах — от 7 до 66% больных [18–20]. Результаты манометрии *главного панкреатического протока* (ГПП) и сфинктера Одди свидетельствуют о том, что частота сокращений сфинктера Одди у больных идиопатическим хроническим панкреатитом — ХП (ладж) и билиарным ХП (холецистолитаз) была достоверно выше, чем в контрольной группе, при этом отмечалась корреляция между давлением в ГПП и моторикой сфинктера Одди. На основании этого был сделан вывод, что при идиопатическом и билиарном ХП существует дисфункция сфинктера Одди, которая определяет более высокое протоковое давление [21]. В проспективном исследовании, в ходе которого в течение 10 лет проводили наблюдение за пациентами со сладжем ЖП, установлена более высокая частота эпизодов не только билиарной колики и острого холецистита, но и острого панкреатита по сравнению с таковой у пациентов без сладжа [22].

В исследовании, в котором проводили оценку эффективности гимекромона (препарат «Одестон» производства компании «Адамет») при билиарной патологии по результатам УЗ-холецистографии, выполненному в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова в 2000 г. с участием пациентов с воспалительными заболеваниями билиарного тракта (1-я группа), ЖКБ (2-я группа) и дисфункцией желчных путей с гипертонусом сфинктера Одди (3-я группа), получен выраженный эффект у большинства больных первых двух групп и у всех пациентов, входивших в 3-ю группу. У больных отмечена нормализация сократительной способности ЖП и тонуса сфинктера Одди, уменьшение УЗ-признаков воспаления. Провокаций желчных

колик у пациентов с ЖКБ не наблюдалось, токсические эффекты отсутствовали [23].

В 2016 г. проведено обследование пациентов многопрофильного специализированного стационара, в ходе которого оценивали частоту выявления билиарного сладжа, сочетания его различных форм и достоверных признаков ХП (по Кембриджской классификации). Скрининговая часть исследования включала анализ более 5000 протоков трансабдоминального и эндоскопического УЗИ и КТ пациентов, которым был установлен диагноз «панкреатит», с целью выявления признаков ХП, по крайней мере лёгкой степени.

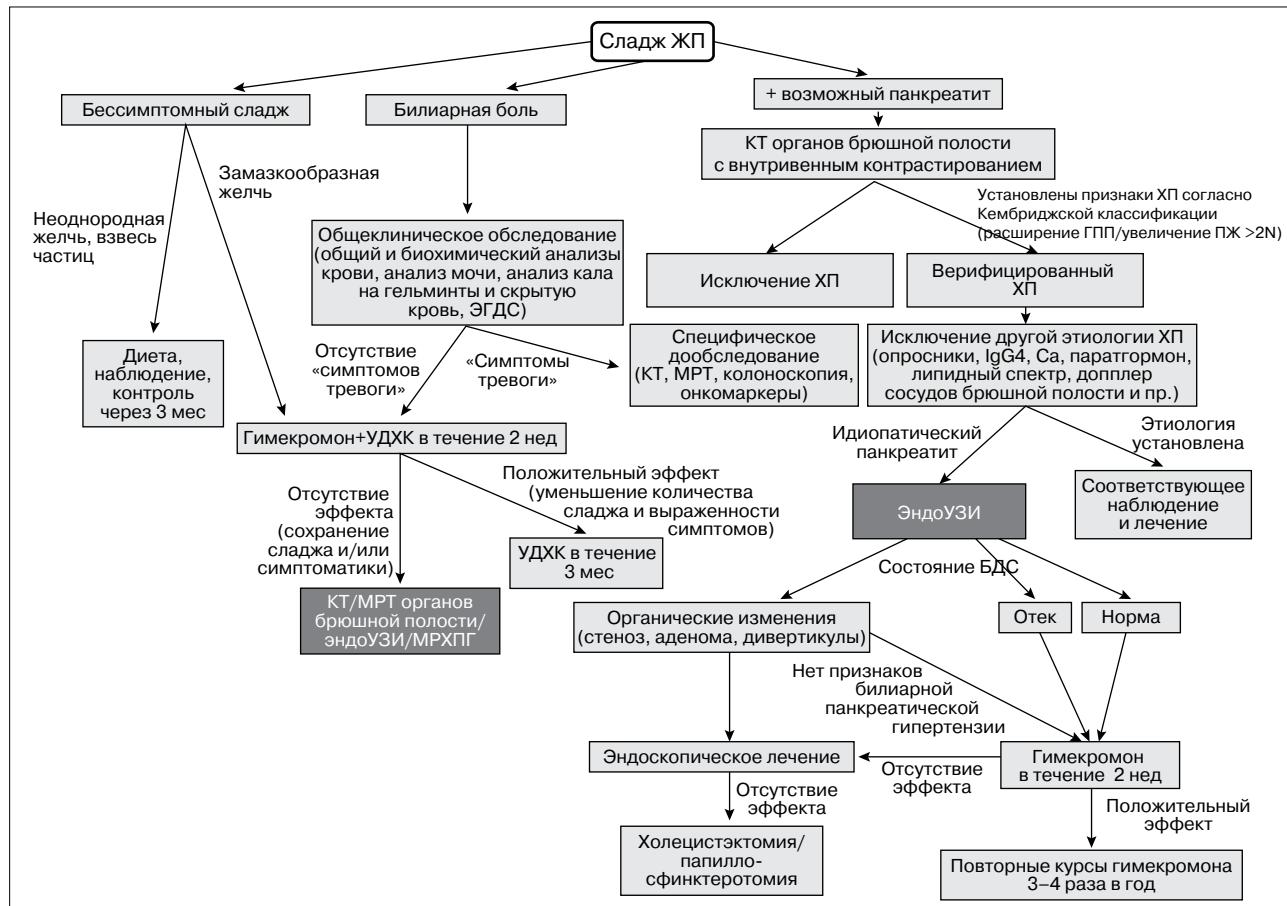
Признаки билиарного сладжа по данным УЗИ были обнаружены у 85% больных из различных отделений Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Частота выявления билиарного сладжа в целом (без учета его формы) достоверно не различалась у пациентов с ХП (78%) и без такового (87%). При анализе различных форм сладжа было установлено, что чаще всего определяют эхонеоднородную желчь со сгустками (91,3%), существенно реже — взвесь гиперэхогенных частиц (6,6%) и замазкообразную желчь (2,1%). При обнаружении замазкообразной желчи достоверно чаще выявляли признаки ХП (33,3%), чем при определении неоднородной желчи (7,7%) и взвеси частиц (1,7%).

В последующее исследование эффективности гимекромона были включены пациенты с признаками ХП и сладжем ЖП (сохраненный ЖП и отсутствие холецистолитиаза), не получающие препараты, влияющие на моторику ЖП. Всего в исследование включены 23 пациента (13 мужчин и 10 женщин), средний возраст которых $53,6 \pm 3,4$ года (от 24 до 77 лет). При проведении эндоУЗИ изменения *большого дуоденального сосочка* (БДС) обнаружены у 88% больных: отек у 43%, дивертикулы у 14%, фиброз у 14%.

Достоверное улучшение клинической картины констатировали по следующим показателям: боль в животе, тошнота, чувство тяжести в животе и вздутие живота. У большинства пациентов купирование боли в животе было достигнуто в сроки до 6 дней, у всех — до 8 дней. Большинство пациентов были удовлетворены лечением. В 2 случаях в связи с послабляющим эффектом препарата (что можно объяснить активным опорожнением ЖП) исследование было прекращено раньше намеченного срока, после отмены препарата стул у пациентов нормализовался.

По данным Опросника SF-36 отмечено достоверное улучшение по шкале соматической боли (BP) с $57,3 \pm 17,7$ до $76,1 \pm 22,0$ баллов.

Согласно результатам лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови), достоверной динамики показателей после лече-



Алгоритм ведения пациентов со сладжем ЖП. МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография Algorithm of patient management with gallbladder sludge

ния по сравнению с исходными не выявлено, что доказывает безопасность проведенной терапии.

УЗИ показало достоверное улучшение состояния содержимого ЖП: более чем у 60% больных после курса терапии содержимое ЖП было однородным. По результатам УЗ-холецистографии отмечено увеличение частоты сокращения ЖП: доля больных с пониженной сократимостью уменьшилась с 39 до 26%, с нормальной — увеличилась с 43 до 53%.

Таким образом, билиарный сладж, в том числе недиагностированный при рутинном обследовании, может быть одним из факторов развития ХП. Гимекромон (Одестон) хорошо переносят больные, он безопасен, быстро нормализует моторную функцию билиарного тракта, тонус сфинктеров и купирует симптоматику у больных с ХП и сладжем ЖП. Необходима оценка состояния больных в отдалённые сроки на фоне проведения повторных курсов терапии гимекромоном.

При ведении пациентов со сладжем ЖП следует учитывать наличие эпизодов желчной колики в анамнезе, факторов риска развития ЖКБ, форму сладжа (развитие холецистолитиаза наиболее вероятно при замазкообразной желчи), оценивать ответ на диетотерапию. Затем решают вопрос

о проведении литолитической терапии и/или выполнении холецистэктомии у пациентов с калькулезным холециститом. При выявлении признаков поражения ЖП требуется их строгая оценка по Кембриджской системе, при необходимости проводят дообследование больного (КТ/МРТ органов брюшной полости). При верификации ХП у пациентов со сладжем ЖП, предъявляющих жалобы на боль в животе, необходимо выполнить эндоУЗИ панкреатобилиарной зоны для установления показаний к выполнению эндоскопической операции. В то же время отсутствие органических изменений в органах брюшной полости, за исключением сладжа ЖП, у пациентов с хронической болью в животе может свидетельствовать о нарушении функции ЖП. В таком случае нужно провести рутинное скрининговое обследование (*эндоскопическая гастродуоденоскопия* – ЭГДС, колоноскопия, исследования для исключения целиакии, кишечных инфекций) и решить вопрос о ведении пациента совместно с психотерапевтом или психиатром.

Решение коллегии экспертов:

Алгоритм ведения пациентов со сладжем ЖП должен быть максимально простым и ориенти-

рован на врача общей практики. При выявлении сладжа ЖП у пациента, предъявляющего жалобы на боль в правом подреберье, необходимо провести общеклиническое обследование (общий и биохимический анализы крови, анализы мочи и кала, ЭГДС) для исключения других клинически значимых заболеваний (опухоли, острый холецистит, панкреатит). При отсутствии других изменений, кроме сладжа, показано проведение начального курса терапии гимекромоном в сочетании с препаратом УДХК в течение 2 нед с последующей оценкой его эффективности по клинической картине и результатам УЗИ. При положительном ответе на первичный курс терапии продолжают лечение УДХК в течение 3 мес.

Пациентам с бессимптомным сладжем при наличии замазкообразной желчи (что определяет высокий риск развития как ЖКБ, так

и билиарного панкреатита) также показано проведение первичного курса терапии гимекромоном и УДХК. Другие формы бессимптомного сладжа обычно являются показанием к диетотерапии и динамическому наблюдению за больным (УЗИ через 3 мес), при сохранении билиарного сладжа проводят терапию УДХК. При выявлении УЗ-признаков, характерных для ХП (например, расширение ГПП или значительное увеличение ПЖ, кисты, кальцинаты), обязательна верификация диагноза с помощью КТ с внутривенным контрастированием. В качестве одного из базисных препаратов в этом случае нужно использовать селективные спазмолитики (например, гимекромон). Необходима также оценка показаний к эндоскопическому лечению (обычно с помощью эндоУЗИ).

Список литературы / Reference

1. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology* 2016 (DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033).
2. Goussous N., Kowdley G.C., Sardana N., Spiegler E., Cunningham S.C. Gallbladder dysfunction: how much longer will it be controversial? *Digestion* 2014;90(3):147-54.
3. Cotton P.B., Durkalski V., Romagnuolo J., Pauls Q., Fogel E., Tarnasky P. et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(20):2101-9.
4. Tarnasky P.R., Hoffman B., Aabakken L., Knapple W.L., Coyle W., Pineau B. et al. Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92(7):1125-9.
5. Devereaux B.M., Sherman S., Lehman G.A. Sphincter of Oddi (pancreatic) hypertension and recurrent pancreatitis. *Curr Gastroenterol Reports* 2002;4(2):153-9.
6. Nagy N., Kuipers H.F., Frymoyer A.R., Ishak H.D., Bollyky J.B., Wight T.N. et al. 4-methylumbelliferon treatment and hyaluronan inhibition as a therapeutic strategy in inflammation, autoimmunity, and cancer. *Front Immunol* 2015;6:123.
7. Abate A., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A. et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Under Exp Clin Res* 2001; 27(5-6):223-31.
8. Garrett E.R., Venitz J. Comparisons of detections, stabilities, and kinetics of degradation of hymecromone and its glucuronide and sulfate metabolites. *J Pharm Sci* 1994;83(1):115-6.
9. Takeda S., Aburada M. The choleric mechanism of coumarin compounds and phenolic compounds. *J Pharmacobio-dynamics* 1981;4(9):724-34.
10. Tanayama S., Kanai Y. Studies on increased bile formation produced by polyoxybenzenes in rats. *Jap J Pharmacol* 1977;27(1):71-8.
11. Trabucchi E., Baratti C., Centemero A., Zuin M., Rizzitelli E., Colombo R. Controlled study of the effects of tiopramide on biliary dyskinesia. *Pharmatherapeutica* 1986;4(9):541-50.
12. Stacchino C., Spano R., Pettiti A. Spasmolytic activity of some 4-methylumbelliferon derivatives. *Bollettino Chim Farma* 1983;122(3):158-60.
13. Godfraind T., Lesne M. The uptake of cardiac glycosides by intestinal smooth muscle of the guinea-pig in relation to digitalis receptors. *Br J Pharmacol* 1970;38(2):345-52.
14. Leal L.K., Nechio M., Silveira E.R., Canuto K.M., Fontenele J.B., Ribeiro R.A. et al. Anti-inflammatory and smooth muscle relaxant activities of the hydroalcoholic extract and chemical constituents from Amburana cearensis A C Smith. *Phytother Res* 2003;17(4):335-40.
15. Hoult J.R., Paya M. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential. *Gen Pharmacol* 1996; 27(4):713-22.
16. Najmanova I., Dosedel M., Hrdina R., Anzenbacher P., Filipsky T., Riha M. et al. Cardiovascular effects of coumarins besides their antioxidant activity. *Curr Top Med Chem* 2015; 15(9):830-49.
17. Hoffmann R.M., Schwarz G., Pohl C., Ziegenhagen D.J., Kruis W. [Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility]. *Dtsch Med Wschr* 2005;130(34-35):1938-43 (DOI:10.1055/s-2005-872606).
18. Venu R.P., Geenen J.E., Hogan W., Stone J., Johnson G.K., Soergel K. Idiopathic recurrent pancreatitis. An approach to diagnosis and treatment. *Dig Dis Sci* 1989; 34(1):56-60.
19. Lee S.P., Nicholls J.F., Park H.Z. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Eng J Med* 1992;326(9):589-93.
20. Ros E., Navarro S., Bru C., Garcia-Puges A., Valderrama R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101(6):1701-9.
21. Okazaki K., Yamamoto Y., Nishimori I., Nishioka T., Kagiyama S., Tamura S. et al. Motility of the sphincter of Oddi and pancreatic main ductal pressure in patients with alcoholic, gallstone-associated, and idiopathic chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1988; 83(8):820-6.
22. Lee Y.S., Kang B.K., Hwang I.K., Kim J., Hwang J.H. Long-term Outcomes of Symptomatic Gallbladder Sludge. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49(7):594-8.
23. Насонова С.В., Цветкова Л.И. Опыт применения Одестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2000; (3):87-90 [Nasonova S.V., Tsvetkova L.I. Odeston treatment experience at chronic gallbladder and biliary diseases. Ross z gastroenterol hepatol koloproktol 2000; (3):87-90].