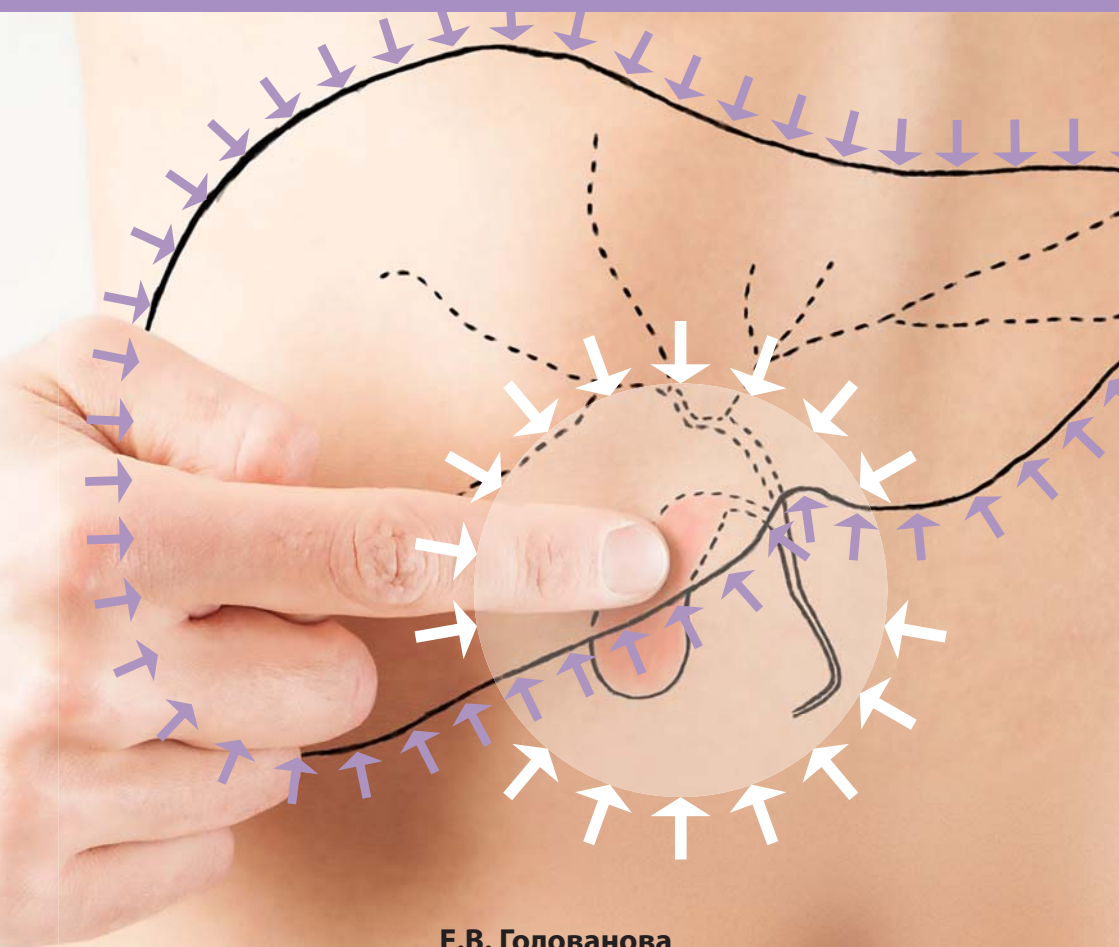




Е.В. Голованова

ПАТОЛОГИЯ

ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
И ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ

Е.В. Голованова

ПАТОЛОГИЯ
ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
И ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ

Пособие для врачей

Москва, 2020

УДК 616.361:612.015.39

ББК 54.135

Г61

Патология желчевыводящих путей и печени у больных с метаболическим синдромом: пособие для врачей. / Голованова Е.В. – М.: Прима Принт, 2020. – 64 с. ISBN 978-5-6044391-4-2.

Учебное пособие освещает актуальные вопросы диагностики и лечения патологии желчевыводящих путей у больных с метаболическим синдромом и сопутствующей патологией печени. Особое внимание уделено высокой распространенности и частой взаимосвязи данных патологий вследствие общих патогенетических звеньев. Коморбидность метаболических нарушений диктует необходимость активной диагностики различных сочетающихся расстройств на самых ранних стадиях и активную их коррекцию для снижения взаимных влияний и рисков прогрессирования патологий. Важно выбирать лекарственные препараты, которые обладают плеiotропными эффектами, чтобы избежать полипрагмазии и развития межлекарственных взаимодействий. В пособии представлены результаты клинических исследований, подтверждающие эффективность и плеiotропность действия таких препаратов, как псиллиум и урсодезоксихолевая кислота, применение которых позволяет скорректировать множественные метаболические нарушения, снизить риски развития ассоциированных (сердечно-сосудистых, онкологических и т. д.) заболеваний и таким образом увеличить продолжительность жизни больных.

Е.В. Голованова, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии МГМСУ имени А.И. Евдокимова (завкафедрой – академик РАН, профессор С.А. Бойцов).

УДК 616.361:612.015.39

ББК 54.135

ISBN 978-5-6044391-4-2

© Голованова Е.В., 2020 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
Метаболический синдром	6
Неалкогольная жировая болезнь печени.....	11
Патология желчевыводящих путей	20
Функциональные расстройства желчевыводящих путей (ЖВП).....	22
Функциональные расстройства желчного пузыря	25
Функциональные расстройства сфинктера Одди	28
Билиарная дисфункция: сопряженные расстройства	31
Органическая патология ЖВП.....	37
Хронический бескаменный холецистит	37
Билиарный сладж.....	38
Желчнокаменная болезнь.....	40
Ведение коморбидных больных с метаболическими расстройствами	41
Принципы лечения больных с метаболическим синдромом и НАЖБП	41
Лечение патологии ЖВП	45
Лечение билиарной дисфункции и билиарной боли	46
Консервативное лечение ЖКБ	48
Медикаментозная профилактика ЖКБ у больных с метаболическим синдромом	55
Показания к хирургическому лечению ЖКБ.....	56
Заключение	56
Список литературы.....	57

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ** – артериальная гипертензия
АЛТ – аланиновая трансаминаза
АСТ – аспарагиновая трансаминаза
БС – билиарный сладж
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДЖП – дисфункция желчного пузыря
ДПК – 12-ти перстная кишка
ДСО – дисфункция сфинктера Одди
ЖВП – желчевыводящие пути
ЖК – желчные кислоты
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЖП – желчный пузырь
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты
КТ – компьютерная томография
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
МКБ – международная классификация болезней 10-го пересмотра
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
НОГР – Научное общество гастроэнтерологов России
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОБ – объем бедер
ОТ – объем талии
РГА – Российская гастроэнтерологическая ассоциация
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
РНМОТ – Российское научное медицинское общество терапевтов

РХПГ – ретроградная холангиопанкреатография
СД2 – сахарный диабет 2-го типа
СЖК – свободные жирные кислоты
СО – сфинктер Одди
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФБР – функциональные билиарные расстройства
ХБХ – хронический бескаменный холецистит
ХС – общий холестерин
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
AASLD – Американская ассоциация по изучению заболеваний печени
EASLD – Европейская ассоциация по изучению заболеваний печени
FLI – индекс стеатоза печени
WGO – Всемирная гастроэнтерологическая организация

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) развивается как результат метаболических нарушений, имеющих общие звенья патогенеза. В результате множественных расстройств процессов обмена регистрируются многочисленные патологические состояния, являющиеся, с одной стороны, компонентами МС, с другой – самостоятельными нозологическими единицами. Наиболее распространенными и хорошо изученными из них являются: сахарный диабет 2-го типа (СД2), атерогенная дислипидемия, атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), патология желчевыводящих путей (ЖВП). Ключевая роль в патогенезе МС отводится уменьшению количества или снижению чувствительности инсулиновых рецепторов, то есть инсулинорезистентности (ИР), которая развивается преимущественно на фоне избыточного веса и ожирения и приво-

дит к прогрессирующим нарушениям углеводного и жирового обменов, дальнейшему отложению жира в органах, нарушению системы гемостаза и развитию хронического субклинического воспаления.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность МС находится в прямой зависимости от количества потребляемых калорий и прогрессивно нарастает в связи с неуклонным увеличением в популяции людей с избыточным весом и ожирением [1, 2].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Эпидемиология. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире зарегистрирована эпидемия метаболических расстройств [1, 2]. В целом метаболическим синдромом страдают от 15 до 41% мировой популяции. При этом ожирение регистрируется в среднем у 13% населения планеты (11% мужчин и 13% женщин), в России эта цифра составляет 25%; избыточный вес имеется более чем у 39% населения мира (38% мужчин и 40% женщин), в России – у 55% [3, 4].

Неалкогольная жировая болезнь печени встречается при МС примерно в 60% случаев и является независимым фактором риска прогрессирования метаболических нарушений и высокой смертности от них [5, 6]. Еще одной актуальной патологией, ассоциированной с МС, является патология ЖВП. По частоте нарушений реологических свойств желчи, являющихся одной из основных причин развития билиарной патологии, патология ЖВП не уступает распространенности атеросклероза. По данным статистических исследований, частота выявления билиарной патологии в популяции прогрессивно увеличивается каждые 10 лет и в среднем составляет 30-40% в возрасте старше 60 лет [7]. Таким образом, являясь следствием метаболических расстройств, патология ЖВП часто сочетается с НАЖБП и МС, поэтому чрезвычайно важно выбрать лечебную тактику, позволяющую добиться улучшения процессов обмена с целью улучшения состояния поражен-

ных органов с применением минимального количества лекарственных препаратов для исключения полипрагмазии и снижения риска побочных эффектов лечения.

Метаболические заболевания имеют общие патогенетические механизмы, а именно нарушение жирового и углеводного обмена [8, 9]. Соответственно, факторы риска развития и прогрессирования этих патологических состояний аналогичны: это прежде всего ожирение, дислипидемия, сахарный диабет. Это обуславливает высокую частоту коморбидности данной патологии (то есть сочетания заболеваний, объединенных общими звеньями патогенеза), что подтверждается зарубежными и отечественными исследованиями.

В свою очередь, общность патогенетических механизмов предопределяет общность терапевтических подходов к ведению пациентов с сочетанием НАЖБП и патологии ЖВП.

Определение. Метаболический синдром – это комплекс взаимосвязанных нарушений обмена углеводов, липидов, жиров, механизмов регуляции артериального давления и функции эндотелия. Согласно Российскому консенсусу по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации (2013) основным критерием диагностики МС является ожирение, под которым понимают чрезмерное отложение жира в организме и увеличение массы жировой ткани вплоть до возникновения негативного ее эффекта на здоровье [10]. В клинической практике ожирение диагностируют при увеличении объема талии (ОТ) у женщин более 80 см, у мужчин – более 94 см. Для диагностики ожирения применяют также расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = m/h^2$ [кг/м²], где m – масса тела, h – рост в см. Полученные значения индекса дают возможность оценить наличие и степень ожирения (табл. 1).

При выявлении ожирения необходимо оценить наличие других (дополнительных) критериев МС. К ним относятся:

- артериальная гипертензия с уровнем АД $\geq 130/80$ мм рт. ст.;
- повышение уровня ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л;

- повышение уровня ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л;
- снижение концентрации ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин;
- гипергликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л;
- нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – глюкоза в плазме крови через два часа после проведения теста нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л.

Таблица 1. Оценка наличия и степени выраженности ожирения по ИМТ

ИМТ $< 18,5$	Дефицит веса
ИМТ $18,5 - 25,0$	Нормальный вес
ИМТ $25,0 - 30,0$	Избыточный вес
ИМТ $30,0 - 35,0$	Ожирение I степени
ИМТ $35,0 - 40,0$	Ожирение II степени
ИМТ $> 40,0$	Ожирение III степени

Метаболический синдром диагностируют при сочетании ожирения с двумя и более дополнительными критериями.

Патогенез метаболического синдрома. Ключевыми факторами развития основного признака МС – ожирения – являются высококалорийное питание, малоподвижный образ жизни, неблагоприятные экологические факторы и генетическая предрасположенность [11]. Прогрессивно нарастающее количество жира в адипоцитах сопровождается нарушением гормонального фона, а именно: с одной стороны, увеличивается количество лептина, регулирующего аппетит (в данной ситуации в сторону его повышения), с другой стороны, снижается количество адипонектина, необходимого для расщепления излишков жира. Таким образом, количество жировой ткани прогрессивно увеличивается, ее токсичные метаболиты вызывают дисфункцию митохондрий, которая способствует синтезу и высвобождению большого количества провоспалительных факторов (интерлейкинов, цитокинов, фак-

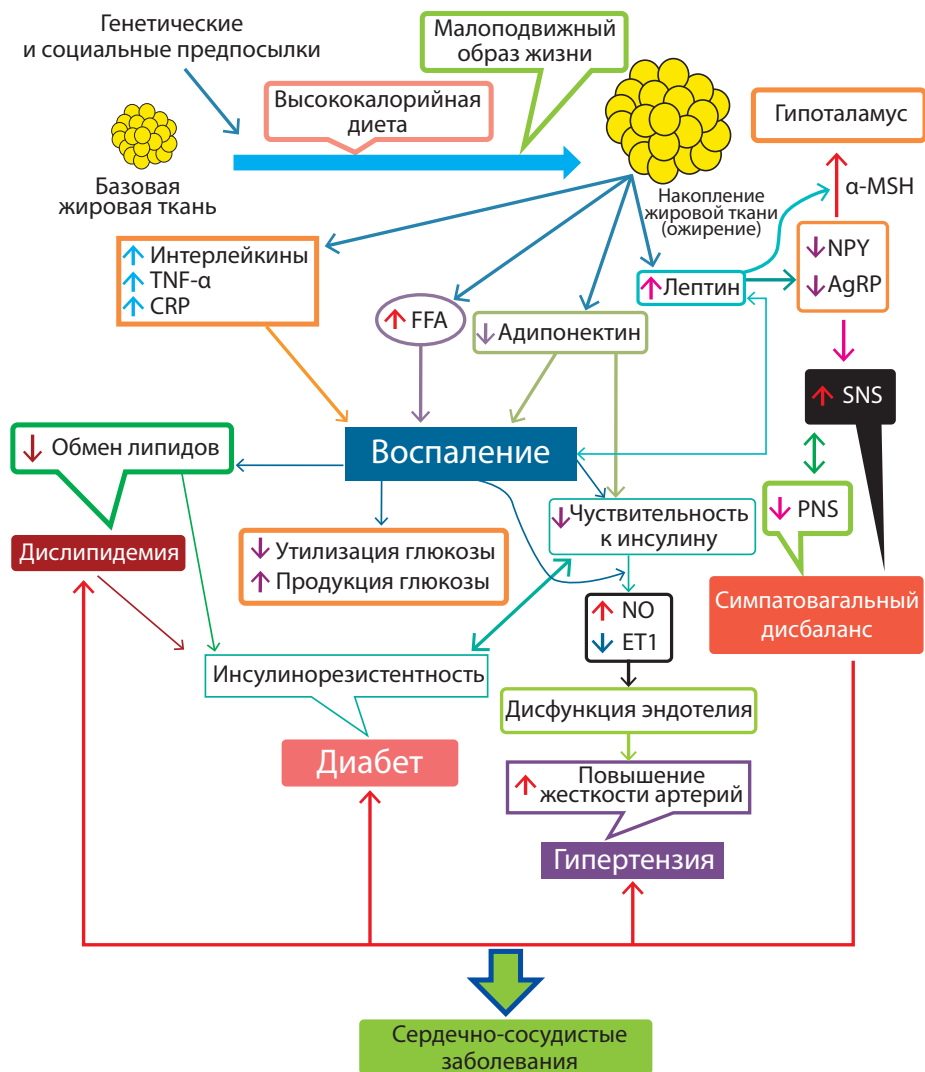
торов роста). В свою очередь, нарушение функций митохондрий, в частности по окислению свободных жирных кислот, сопровождается их окислением в других органеллах (пероксисомах, лизосомах) и образованию большого количества свободных кислородных радикалов (рис. 1).

В этих условиях развивается хроническое системное воспаление, приводящее к развитию дислипидемии, прогрессированию инсулинорезистентности и сахарному диабету, артериальной гипертензии и жировой болезни печени [12]. Таким образом, невозможно представить изолированно развившееся метаболическое нарушение в одном органе. Этим объясняется такая высокая частота сочетаний метаболических нарушений и их взаимное влияние друг на друга. Необходимо обратить внимание на очень высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний практически при любом метаболическом заболевании, а при их сочетании риск существенно увеличивается, поскольку каждая из имеющих патологий отягощает друг друга.

Коморбидность метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени и патологии ЖВП. Метаболический синдром и патология ЖВП имеют общие патогенетические механизмы, и прежде всего, это нарушение жирового и углеводного обмена. Соответственно, факторы риска развития и прогрессирования этих патологических состояний аналогичны: это прежде всего ожирение, дислипидемия, сахарный диабет, НАЖБП. Этим и обусловлена высокая частота коморбидности (сочетания) этих патологий, что подтверждается зарубежными и отечественными исследованиями.

Так, в одном из российских эпидемиологических исследований [13] выявлено, что в среднем у больных с МС более чем в 61% случаев имеется НАЖБП, в 35% случаев встречается билиарная дисфункция, примерно в 29% случаев – неосложненная желчнокаменная болезнь (ЖКБ), у 11% – удален желчный пузырь по поводу холецистолитиаза (табл. 2).

Рисунок 1. Патогенез метаболического синдрома. (Адаптировано из: Jagadeeswaran Indumathy et al. Sympathovagal imbalance in obesity: Cardiovascular perspectives. Int. Journ. Of Clin. and Health Phys. 23 Jul 2014. DOI: 10.4103/2348-8093.137398)



Примечания: SNS – симпатическая нервная система; PNS – парасимпатическая нервная система; NPY – нейропептид Y; AgRP – пептид AGRP; NO – монооксид азота; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; ET-1 – эндотелин-1; CRP – С-реактивный белок; α-MSH – α-меланокортин стимулирующий гормон; FFA – свободные жирные кислоты.

Таблица 2. Распространенность патологии ЖВП и НАЖБП у больных МС в России [13]

Заболевание	n (%)	Мужчины/женщины
Дискинезия желчевыводящих путей	92 (35,1)	46/46
ЖКБ неосложненная	78 (29,8)	30/48
Постхолецистэктомический синдром	30 (11,5)	11/19
НАЖБП	162 (61,8)	83/79

Среди факторов риска МС и НАЖБП в России наиболее часто выявляли ожирение (преимущественно абдоминальное – до 56%) и дислипидемию (преимущественно гиперхолестеринемия – до 68%). Что касается факторов риска патологии ЖВП, в том числе ЖКБ, то наряду с такими известными и важными факторами, как наследственность, женский пол, прием контрацептивов, сахарный диабет, огромную роль играют также наличие ожирения, несбалансированное питание с низким содержанием пищевых волокон и сопутствующая гипертриглицеридемия [13]. Эти данные подтверждают общность патогенетических механизмов патологии билиарной системы и МС. В свою очередь, общность патогенетических механизмов предопределяет общность терапевтических подходов к ведению пациентов с МС и патологией ЖВП.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Определение. Одним из важнейших факторов риска развития патологии ЖВП при МС является неалкогольная жировая болезнь печени – заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жира в гепатоцитах вследствие инсулинорезистентности (ИР) у лиц, не злоупотребляющих алкоголем [14, 15, 16]. Критериями диагностики являются: наличие жира более чем в 5% гепатоцитов (по результатам гистологического исследования), плотность жировой фракции > 5,6% (по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии) или увеличение доли жира

в печени при количественной оценке соотношения жира и воды методом магнитно-резонансной томографии (МРТ). Распространенность НАЖБП в мире прогрессивно увеличивается и в настоящее время в среднем составляет около 25%, в Европе колеблется от 17 до 46%, в РФ, по данным на 2014 год, – 37,1% (из них в 75,6% случаев определялся стеатоз, в 24,4% – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)).

Патогенез НАЖБП. Основным патогенетическим звеном патологии, как и МС, является инсулинорезистентность. Нарушение количества и/или изменение чувствительности инсулиновых рецепторов сопровождается нарушением углеводного и жирового обменов, увеличением количества свободных жирных кислот (СЖК), которые не могут утилизироваться обычным путем упаковки в липопротеиды низкой плотности (ЛПОН) для вывода из печени и откладываются в печени в виде жировых вакуолей, содержащих триглицериды (ТГ) – таким образом развивается стеатоз. Одним из ключевых патогенетических факторов трансформации стеатоза в стеатогепатит (НАСГ) при НАЖБП является митохондриальная дисфункция, которая обусловлена липотоксичностью (вследствие токсического действия метаболитов жировой ткани) и сопровождается образованием большого количества свободных кислородных радикалов [17, 18, 19]. Развивающееся при этом усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ) способствует развитию окислительного стресса и воспаления с последующей стимуляцией синтеза соединительной ткани в избыточных количествах. Таким образом, ключевыми факторами в патогенезе прогрессирования НАЖБП являются ИР, оксидативный стресс, воспалительный каскад, активация фиброгенеза [20, 21, 22].

Естественное течение НАЖБП включает стадии стеатоза, стеатогепатита, фиброза и цирроза печени. Все чаще встречаются описания случаев развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в исходе НАЖБП. Высокая актуальность заболевания обусловлена в том числе тем, что данная патология является независимым предиктором множества заболеваний, таких как ГЦК, сахарный диабет 2-го типа (СД2), артериальная гипертензия (АГ), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), желчнокаменная болезнь [23, 24].

Диагностика НАЖБП включает сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, интерпретацию результатов инструментальных и лабораторных исследований.

Клиническая картина чаще всего бессимптомна и складывается из проявлений метаболических нарушений: ожирение, гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия. Специфических клинических проявлений НАЖБП не существует. Из неспецифических симптомов возможно наличие повышенной утомляемости, дискомфорта или ноющей боли в области правого подреберья за счет увеличения печени или сопутствующей билиарной патологии. При осмотре на стадии стеатоза и стеатогепатита может быть выявлена гепатомегалия и уплотнение ткани печени вследствие накопления в ней жира, на стадии цирроза печени – характерные признаки цирроза (желтушность кожных покровов, отечно-асцитический синдром, проявления геморрагического синдрома в виде гематом или геморрагий различного калибра и т.п.).

Инструментальные (визуализирующие) методы диагностики применяются прежде всего для выявления избыточного жира в печени. С этой целью применяются ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) [18, 25, 26, 27]. Европейские эксперты пришли к выводу, что на настоящий момент наиболее достоверным и высокочувствительным и специфичным методом для скрининга НАЖБП является УЗИ. Также высокоспецифичным является МРТ, КТ признана низкоспецифичным методом и не рекомендуется для скрининга [26].

УЗИ – признаки НАЖБП включают умеренное увеличение размеров печени, диффузную гиперэхогенность паренхимы печени («яркая белая печень»), неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, дистальное «затухание» эхосигнала (рис. 2). КТ – признаки НАЖБП – снижение рентгеноплотности печени, при этом рентгеноплотность печени ниже рентгеноплотности селезенки, а плотность внутripеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен выше плотности печени (рис. 3). При проведении МРТ у больных НАЖБП определяются очаги сниженной интенсивности сигнала (рис. 4).

Рисунок 2. УЗИ – картина жировой инфильтрации печени

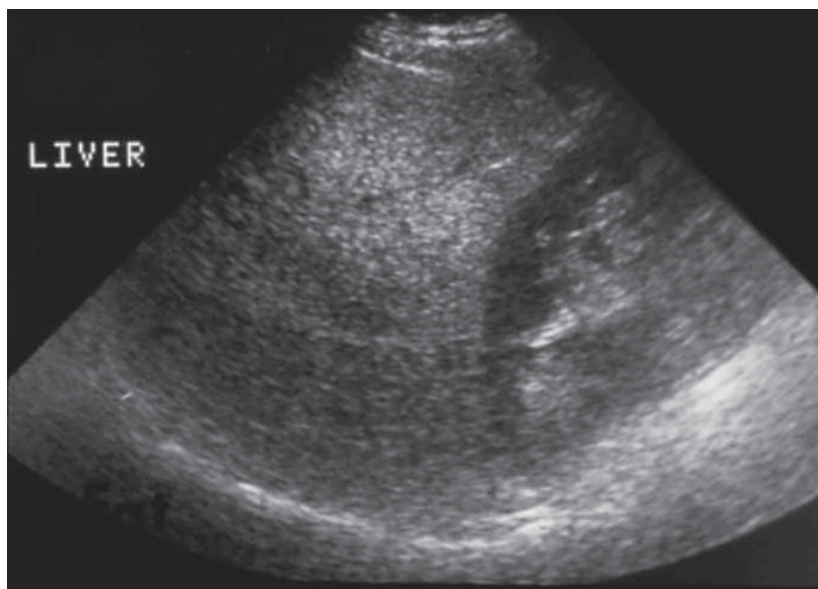


Рисунок 3. КТ – картина жировой инфильтрации печени

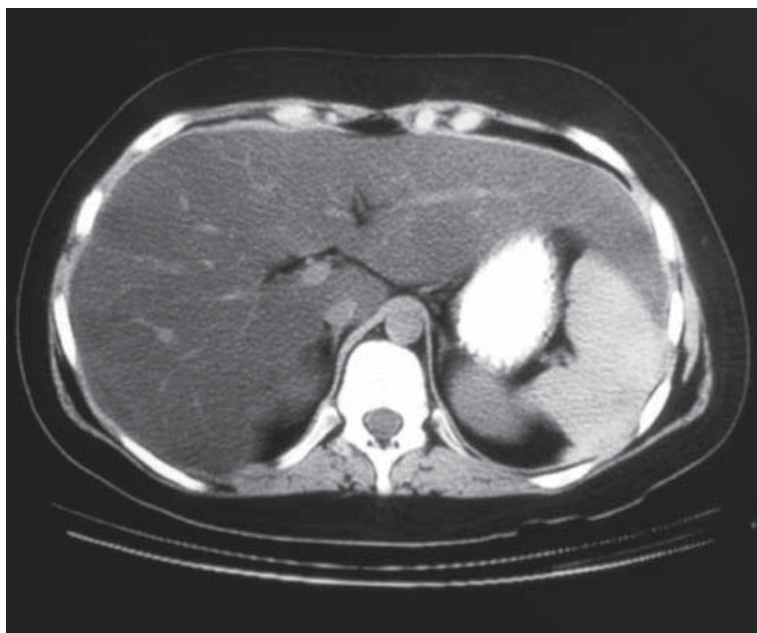
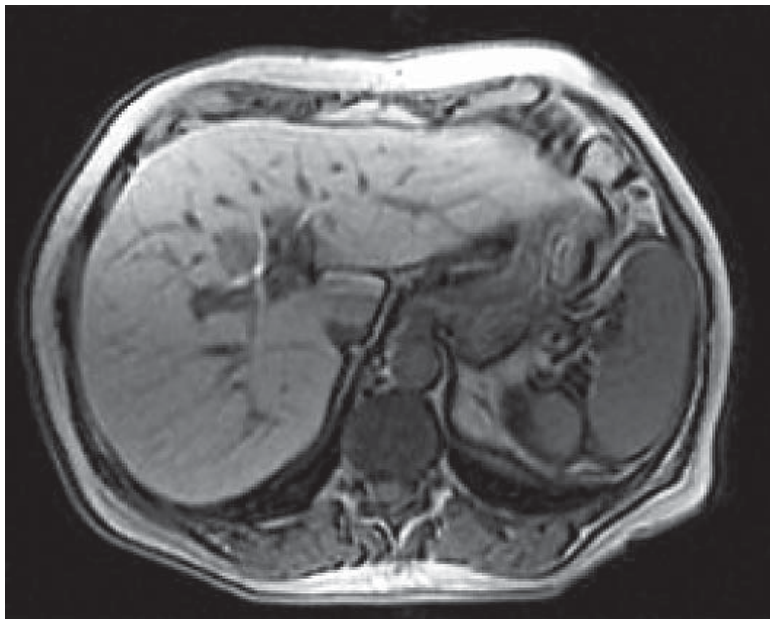


Рисунок 4. МРТ – картина жировой инфильтрации печени



Все эти визуализирующие методы не позволяют дифференцировать стеатоз от стеатогепатита.

Лабораторные исследования позволяют выявить наличие воспаления в печени (НАСГ), которое характеризуется наличием цитолитического синдрома с преобладанием аланиновой трансаминазы (АЛТ), а также повышением уровня гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) до 2-3 верхних границ нормальных значений, реже возможно повышение билирубина и/или щелочной фосфатазы (ЩФ) [18, 27].

Важным и необходимым аспектом в диагностике НАЖБП – определение наличия и степени выраженности **фиброза печени**. В международных исследованиях последних лет доказано, что только степень фиброза является главным прогностическим фактором прогрессирования повреждения печени при НАЖБП. Коэффициент смертности больных НАЖБП от всех причин и причин, ассоциированных с поражением печени, напрямую достоверно коррелирует с гистологическим индексом фиброза [28, 29]. Международные и российские эксперты рекомендуют при-

менение неинвазивных методов, в частности гематологических тестов и транзиентной фиброэластометрии. Гематологические тесты (фибромакс, фибротест и т.п.) основаны на определении сывороточных маркеров фиброза и дальнейшем расчете индекса фиброза по специальным формулам. Достоверность таких определений наиболее высока для продвинутых стадий цирроза. В сочетании с этими тестами транзиентная фиброэластометрия (показатели которой также наиболее информативны при выраженных стадиях фиброза) повышает достоверность полученных результатов и позволяет безопасно и многократно в динамике оценивать степень фиброза у больных НАЖБП [18, 25, 26, 27].

Специально для больных НАЖБП разработана **шкала определения фиброза (NAFLD – fibrosis score)**, широко применяющаяся в реальной практике и клинических исследованиях и доступная онлайн по адресу: <http://naflscore.com> (рис. 5).

Рисунок 5. Шкала определения фиброза печени при НАЖБП (NAFLD- fibrosis score)

Age (years)	45	Возраст (лет)
BMI (kg/m ²)	33	ИМТ (кг/м ²)
IGF/diabetes	☒	Инсулинорезистентность/ сахарный диабет
AST	43	АСТ
ALT	65	АЛТ
Platelets (x10 ⁹ /l)	250	Тромбоциты (x10 ⁹ /л)
Albumin (g/l)	42	Альбумин (г/л)
Score	 -1.145 	

Для интерпретации результатов используется оценка полученного значения:

- $< -1,455$ – предиктор отсутствия выраженного фиброза (F0-F2);
- $-1,455-0,675$ – серая зона;
- $> 0,675$ – предиктор выраженного фиброза (F3-F4).

«Золотым стандартом» диагностики НАЖБП является **морфологическое исследование ткани печени**, позволяющее визуально, а также качественно и количественно определить выраженность стеатоза, воспаления и фиброза. Однако, в связи с инвазивностью метода, возможным развитием осложнений, выраженной зависимостью результатов от опыта специалиста, забирающего материал, а также морфолога, изучающего биоптат, в настоящее время пункционная биопсия печени при НАЖБП показана только в случаях, когда невозможно установить диагноз другими доступными методами [23, 25, 26, 27, 30].

Необходимо выделить ключевые моменты диагностики НАЖБП:

1. Исключение этанолового фактора и выявление факторов «вторичной» НАЖБП. С этой целью проводится опрос больного или ближайших родственников (в том числе с помощью специализированных опросников CAGE и AUDIT для выявления алкогольной зависимости), определение лабораторных маркеров злоупотребления алкоголем (уровня сывороточной ГГТП, АСТ, соотношения АСТ/АЛТ, среднего объема эритроцитов, уровня триглицеридов, углеводдефицитного трансферрина), определение алкогольного стеатоза с помощью диагностической панели «ФиброМакс» (Аш-Тест). Согласно современным международным стандартам, максимально допустимой дозой алкоголя для диагностики НАЖБП у мужчин является не более 210 мл чистого этанола в неделю, у женщин – не более 140 мл в неделю [23].
2. Выявление и оценка степени стеатоза с помощью визуализирующих методов исследования, среди которых наиболее часто используется ультразвуковое исследование (УЗИ) в связи с его доступностью, информативностью и высокой специфичностью и чувствительностью. В неясных случаях проводится маг-

нитнорезонансная (МРТ) томография или МР-спектроскопия, позволяющая количественно оценить наличие триглицеридов в печени.

3. Оценка присутствия и степени выраженности воспаления в печени (НАСГ) проводится преимущественно лабораторным определением основных показателей венозной крови для выявления синдрома цитолиза (АЛТ, АСТ), холестаза (ЩФ, ГГТП), печеночно-клеточной недостаточности (билирубин, общий белок, альбумин, показатели свертывания крови). При возможности используется определение уровней гормонов (адипонектина – снижается при НАСГ), провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа – повышается при НАСГ), а также неинвазивные методы (фибротесты, фибромакс, транзитная фиброэластометрия). «Золотым стандартом» диагностики является морфологическое исследование ткани печени в неясных случаях.
4. Оценка наличия и степени инсулинорезистентности проводится с использованием следующей формулы: **HOMA-IR (HOMeostasis Model Assesment)**; формула расчета – $I0 \times G0 / 22,5$, где $I0$ – уровень инсулина натощак, мкМЕ/мл, $G0$ – уровень глюкозы натощак, ммоль/л. Критерий наличия инсулинорезистентности – значение HOMA-IR $\geq 2,7$, степень выраженности ИР напрямую коррелирует со значением показателя. Этот показатель используется для первичной диагностики и как критерий эффективности лечения.

По данным эпидемиологических наблюдений последних лет, **смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при НАЖБП** увеличена как минимум в два раза, причем достоверных отличий в показателях смертности на разных стадиях НАЖБП (стеатоз и стеатогепатит) не получено [31, 32, 33]. Это диктует необходимость активного выявления больных с НАЖБП в группах риска (пациенты с ожирением, МС, СД 2-го типа, патологией ЖВП). С этой целью международными экспертами предложен диагностический алгоритм (рис. 6).

Рисунок 6. Алгоритм активного выявления НАЖБП в группах риска [26]

Диагностический алгоритм при подозрении на НАЖБП
(EASL-EASD-EASO, 2016 г.)



EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of NAFLD, 2016

Определение предикторов высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуется всем больным НАЖБП на любой стадии патологии.

К ним относятся:

- индекс стеатоза печени $FLI = (e^{0,953 \times \log_e(TG)} + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \log_e(ГГТП) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745) / (1 + e^{0,953 \times \log_e(TG)} + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \log_e(ГГТП) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745) \times 100$, где ТГ – триглицериды, ИМТ – индекс массы тела, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ОТ – окружность талии (при значении 30-60 риск высокий!);
- увеличение толщины эпикардального жира, изменение показателей ремоделирования миокарда (толщина задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки, масса миокарда левого желудочка);

- увеличение толщины комплекса интима-медиа;
- удлинение комплекса QT.

Кроме этого, необходимо выявить или исключить коморбидные состояния, в том числе патологию ЖВП (билиарная дисфункция, билиарный сладж, конкременты в желчном пузыре), которая чрезвычайно часто имеется у этой категории пациентов.

ПАТОЛОГИЯ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

В экономически развитых странах частота заболеваний билиарной системы составляет примерно 10-15% населения и неуклонно увеличивается с возрастом. Частота выявления патологии ЖВП у лиц старше 60 лет составляет в среднем около 40% [7, 34, 35].

Хорошо изучены **факторы риска** патологии ЖВП [36-39]:

- возраст (частота выявления ЖКБ у пожилых лиц в европейских странах достигает 30-40%, максимальная частота ЖКБ регистрируется в возрасте 40-69 лет);
- женский пол (риск у женщин примерно в 2-3 раза выше из-за влияния эстрогенов на литогенный потенциал желчи (в возрасте 30-39 лет соотношение риска развития ЖКБ у женщин и мужчин составляет 2,9:1, в возрасте 40-49 лет – 1,6:1, в возрасте 50-59 лет – 1,2:1);
- беременность (вероятность образования конкрементов в желчном пузыре увеличивается в 10-11 раз): билиарный сладж образуется у 20-30% беременных, камни – у 5-12%, возможны случаи спонтанного растворения камней после родов;
- заместительная гормональная терапия в период постменопаузы увеличивает риск развития ЖКБ примерно в 3,7 раз;
- прием эстрогенов является фактором риска у лиц обоих полов;
- отягощенная наследственность по ЖКБ повышает риск в 4-5 раз;
- ожирение, гипертриглицеридемия, НАЖБП (ЖКБ выявляют примерно у 20% больных с метаболическим синдромом);
- сахарный диабет повышает риск примерно в 3 раза;
- цирроз печени повышает риск до 10 раз;

- применение лекарственных средств, влияющих на концентрацию холестерина в желчи, моторику желчных путей или способных к кристаллизации в желчи (цефтриаксон, фибраты, соматостатин);
- быстрое похудание и бариатрические операции сопровождаются вероятностью развития ЖКБ более чем в 30% случаев;
- поражение терминальных отделов подвздошной кишки (целиакия, болезнь Крона);
- продолжительное полное парентеральное питание.

Таким образом, МС является одним из важных факторов риска развития и последующего прогрессирования патологии ЖВП, поэтому у больных с МС необходимо активно диагностировать не только СД 2-го типа, НАЖБП, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), но и билиарную патологию. Активная тактика позволит снизить риск формирования конкрементов в желчном пузыре и уменьшить частоту оперативных вмешательств у ряда больных.

В патогенезе заболеваний ЖВП основная роль принадлежит:

- нарушению моторной функции любого из отделов ЖВП (желчного пузыря, протоков, сфинктеров и прежде всего сфинктера Одди);
- нарушению секреции и оттока желчи на любом уровне, включая нарушение синтеза желчных кислот в печени.

Выделяют следующие **заболевания билиарной системы:**

- функциональные расстройства (билиарные дисфункции);
- хронический бескаменный холецистит;
- билиарный сладж (БС);
- желчнокаменная болезнь (ЖКБ);
- постхолецистэктомический синдром.

Целесообразно рассматривать заболевания ЖВП как этапы прогрессирования патологии от билиарной дисфункции до образования конкрементов в желчном пузыре, что диктует необходимость диагностики патологии на самых ранних стадиях, то есть на стадии функциональных билиарных расстройств.

Функциональные расстройства желчевыводящих путей (ЖВП)

Функциональные нарушения билиарного тракта – комплекс клинических симптомов, развившихся в результате моторно-тонических дисфункций желчного пузыря и/или сфинктерного аппарата желчных путей [36, 37]. Встречаются чаще у молодых людей (25-42 года) со значительным преобладанием женщин над мужчинами (2-3:1), что объясняется повышенным содержанием у женщин эстрогенов, повышающих литогенность желчи.

В основе патогенеза билиарных дисфункций лежат расстройства моторной функции. В нормальных физиологических условиях прием пищи и поступление ее в двенадцатиперстную кишку (ДПК) сопровождается сокращением желчного пузыря, синхронным снижением тонуса сфинктера Одди и поступлением желчи в ДПК. Между приемами пищи ЖП расслабляется и заполняется желчью, а тонус сфинктера Одди повышается, предотвращая истечение желчи в ДПК. Таким образом, сфинктеру Одди принадлежит решающая роль в создании градиента давления для поступления желчи в желчный пузырь из печеночных протоков и общего желчного протока [41].

Синхронизированную последовательность сокращения и расслабления желчного пузыря и сфинктера Одди обеспечивает тесная связь парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы, а также эндокринная система (гормональная регуляция). Так, одна из главных ролей в регулировании синхронной деятельности гладкой мускулатуры ЖП и сфинктера Одди принадлежит холецистокинину (ХЦК) – гастроинтестинальному гормону, стимулирующему сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди. Слизистая оболочка ЖП, в свою очередь, вырабатывает антагонист ХЦК – гормон антихолецистокинин, который регулирует расслабление ЖП и повышение тонуса сфинктера Одди в межпищеварительный период. Удаление ЖП приводит к прекращению продукции антихолецистокинина, поэтому ХЦК действует дольше, что создает условия для развития моторных нарушений сфинктера Одди с преобладанием спазма [41].

Классификация билиарных дисфункций. Функциональные расстройства билиарного тракта классифицируют по этиологии, локализации и функциональному состоянию (табл. 3) [36, 37].

Таблица 3. Классификация функциональных расстройств ЖВП

По этиологии	а. Первичные б. Вторичные (на фоне других заболеваний) – 85-90%
По локализации	а. Дисфункция желчного пузыря б. Дисфункция сфинктера Одди (ДСО)
По функциональному состоянию	а. Гиперфункция б. Гипофункция

Первичные функциональные расстройства ЖВП диагностируются примерно в 10-15% случаев и обусловлены снижением сократительной функции ЖП вследствие различных причин (уменьшение мышечной массы, снижение чувствительности рецепторного аппарата к нейрогуморальной стимуляции). Врожденный или приобретенный вследствие воспалительных, дистрофических и метаболических нарушений дефицит рецепторов также может стать одной из причин первичных расстройств моторной функции. Вторичные функциональные нарушения билиарного тракта обусловлены изменениями гормонального фона при различных состояниях (предменструальный синдром, беременность, системные заболевания, сахарный диабет, хронические заболевания печени, органическая патология ЖВП), а также оперативными вмешательствами на органах ЖКТ (холецистэктомия, резекция желудка и др.).

Таким образом, среди причин вторичных функциональных расстройств фигурируют как естественные состояния (беременность), так и самые разнообразные заболевания: системные (диабет, амилоидоз, системная красная волчанка), заболевания ЖКТ (ЖКБ, гепатит, цирроз печени, язвенная болезнь, дуоденит, глютенная энтеропатия и т.д.). Прием некоторых лекарственных препаратов, снижающих тонус гладкой мускулатуры ЖКТ (нитраты, антагонисты кальция, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, нестероидные противовоспалительные препараты, седативные, снотворные средства и др.), также может стать причиной нарушения моторной функции ЖВП.

Диагностика функциональных расстройств ЖВП. В 2016 году в Римском консенсусе IV пересмотра были сформулированы критерии диагностики функциональных нарушений ЖВП. Основным критерием является **типичная билиарная боль**, под которой понимают эпизоды боли в эпигастрии / правом подреберье, соответствующая следующим признакам [42]:

- стойкая и длительная (более 30 минут);
- рецидивирующая (с различной частотой);
- интенсивная и нарушающая повседневную активность пациента, поэтому вынуждает обращаться за медицинской помощью;
- присутствует активно в последние 3 месяца перед обращением к врачу при общей продолжительности не менее 6 месяцев.

При этом болевой синдром не должен иметь:

- явной связи с моторикой кишечника (исключение синдрома раздраженного кишечника);
- существенной положительной динамики при изменении положения тела (исключение патологии опорно-двигательного аппарата);
- положительной динамики от применения антацидов (исключение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)).

Дополнительные критерии – сопутствующие тошнота и рвота, типичная иррадиация в правую подлопаточную область и/или спину, нарушение ночного сна.

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей (2018 г.) в свою очередь выделяют два типа функциональных расстройств: функциональное расстройство желчного пузыря и функциональное расстройство сфинктера Одди (только у больных с холецистэктомией в анамнезе) [37]. Европейская классификация более расширенная и выделяет билиарную боль и собственно функциональное расстройство ЖВП. При этом функциональное пузырное расстройство желчного пузыря и расстройство сфинктера Одди по билиарному типу относят к категории билиарной боли (табл. 4) [42].

Таблица 4. Классификация функциональных расстройств ЖВП (Римские критерии IV, 2016 г.) [42]

Е. Расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди	Е1. Билиарная боль	Е1а. Функциональное билиарное расстройство
		Е1b. Функциональное расстройство сфинктера Одди по билиарному типу
	Е2. Функциональное расстройство сфинктера Одди по панкреатическому типу	

Расстройства моторной функции желчного пузыря и сфинктера Одди дифференцируются по наличию или отсутствию изменений в биохимическом анализе крови и результатам инструментальных исследований (табл. 5).

Функциональные расстройства желчного пузыря

Выделяют две основные формы нарушения моторной функции ЖВП: гипомоторную и гипермоторную. Характер дискинезии не является постоянным, так как описаны трансформации гиперкинетического типа дискинезии в гипокинетический и наоборот, а также их чередование [43, 44]. Характер болевого синдрома и сопутствующая симптоматика различается при разных формах дискинезии и может служить дополнительным клиническим признаком для дифференциального диагноза (табл. 6).

Диагностика и дифференциальная диагностика патологии желчного пузыря:

1. Сбор анамнеза, оценка клинических проявлений, физикальное обследование.

Для дисфункции ЖП по гипокинетическому типу характерны тупые ноющие боли, чувство давления и/или распираания в правом подреберье, с возможной иррадиацией в спину и под правую лопатку, усиливающиеся после приема пищи и погрешности в диете (острая, жирная, жареная, мучная пища). Вторым по частоте является диспепсический синдром (тошнота, чувство тяжести и переполнения в верхних отделах живота, горечь во рту),

Таблица 5. Критерии диагностики функциональных расстройств желчевыводящих путей

Критерий	Функциональное расстройство желчного пузыря	Дисфункция сфинктера Одди по билиарному типу	Дисфункция сфинктера Одди по панкреатическому типу
Типичная билиарная боль	ДА	ДА	ДА
Повышение сывороточных уровней печеночных ферментов и/или расширение протоков	НЕТ	ДА	НЕТ
Повышение сывороточных уровней липазы/амилазы	НЕТ	НЕТ	ДА
Признаки острого панкреатита по данным визуализирующих методов	НЕТ	НЕТ	ДА
Отклонения по данным манометрии сфинктера Одди	НЕТ	ДА	ДА
Отсутствие конкрементов и других структурных изменений в желчных протоках	ДА	ДА	ДА
Отсутствие органических изменений по данным эндо-УЗИ	ДА	ДА	ДА
Наличие всех признаков в течение последних 3 месяцев при условии появления первых симптомов в последние 6 месяцев	ДА	ДА	ДА

Таблица 6. Клиническая симптоматика при различных формах нарушения моторной функции ЖВП

Симптомы	Гипермоторная дисфункция	Гипомоторная дисфункция
Симптомы со стороны билиарной системы	Спастическая боль в правом подреберье Тошнота	Тяжесть в правом подреберье Ноющая боль после еды Тошнота
Симптомы со стороны нижних отделов ЖКТ	Эпизоды диареи	Запоры Метеоризм

сопутствующие метеоризм и запоры. В группу риска входят больные с метаболическим синдромом, особенно лица женского пола с избыточной массой тела. При пальпации имеется умеренная болезненность в месте пересечения наружного края правой прямой мышцы живота с нижним краем печени (проекция ЖП), при выраженной гипотонии и увеличении размеров органа можно пропальпировать дно ЖП. Существенная положительная динамика отмечается на фоне приема холеретиков, холекинетиков, проведения дуоденального зондирования или тюбажей [7, 45, 46].

Дисфункция желчного пузыря по гиперкинетическому типу характеризуется приступообразной кратковременной болью спастического характера, локализующейся преимущественно в правом подреберье, усиливается при глубоком вдохе, иррадирует чаще всего в спину, под правую лопатку, правое плечо. Характерным признаком является самостоятельное купирование болей или быстрое исчезновение после приема спазмолитиков и/или седативных средств. Больные указывают на связь появления приступа боли со стрессовыми ситуациями, хроническими психоэмоциональными перегрузками, погрешностями в диете, курением. В части случаев больные не могут точно указать причину появления болей. На высоте приступа при пальпации отмечается различной степени болезненность в проекции ЖП без симптомов раздражения брюшины [7, 45, 46].

2. Лабораторная диагностика. У больных с функциональной дискинезией отсутствуют сывороточные признаки системного воспаления (лейкоцитоз, повышение СОЭ, повышение уровня белков острой фазы), биохимические показатели в сыворотке крови не имеют существенных отклонений от нормы (печеночные пробы, билирубин, ферменты поджелудочной железы).

3. Инструментальная диагностика. Высокочувствительным и достоверным методом выявления патологии желчевыводящих путей является ультразвуковое исследование (УЗИ). Среди преимуществ данного метода по сравнению с остальными методами – неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки, высокая информативность, возможность неоднократного использо-

вания для динамического наблюдения, наилучшее соотношение затраты/результаты среди всех методов получения изображения. УЗИ желчевыводящих путей дает возможность определить размеры желчного пузыря, измерить ширину желчных протоков и толщину их стенки, выявить конкременты в пузыре, сладж, полипы и т.д. [7, 37, 42].

У здорового человека размеры желчного пузыря натощак в поперечнике не превышают 3 см, в длиннике – 8-10 см, но могут значительно варьировать. Ультразвуковыми признаками воспаления (холецистита) являются: утолщение стенки более 3 мм, ее размытость, уплотнение структуры, неровность контуров ЖП и их деформация, ультразвуковой симптом Мерфи (болезненность при надавливании датчиком).

УЗИ также является методом выбора для исследования сократительной функции ЖП. Исследование осуществляется следующим образом: натощак проводят измерения максимальных продольного, поперечного и диагонального положений акустической тени ЖП и вычисляется объем органа натощак. Повторное определение размеров и объема желчного пузыря проводится после желчегонного завтрака (два сырых яичных желтка или 200 мл 10% сливок) в течение 120 минут с 15 минутным интервалом (то есть через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 минут). Функция ЖП считается нормальной при сокращении органа на 1/2-2/3 исходного объема в течение 30-45 минут и возвращение к первоначальным размерам к концу исследования. При сокращении ЖП менее чем на 1/2 говорят о гипомоторной (гипокинетической) дискинезии, а сокращение более чем на 2/3 расценивается как гипермоторная (гиперкинетическая) дискинезия.

Функциональные расстройства сфинктера Одди

Дисфункция (в форме дискинезии или стеноза) сфинктера Одди представляет собой одну из наиболее часто встречающихся форм так называемых постхолецистэктомических расстройств, развивающихся примерно у 20% больных после удаления желчного пузыря [7, 37, 47]. В отсутствие желчного пузыря функцию депони-

рования желчи отчасти берет на себя общий желчный проток, что приводит к расстройствам двигательной активности сфинктера с нарушением выведения желчи и/или панкреатического секрета, при этом отсутствуют органические структурные изменения (например, стеноз).

Диагностика и дифференциальная диагностика патологии сфинктера Одди

1. Сбор анамнеза, оценка клинических проявлений, физикальное обследование.

Типичным **клиническим проявлением ДСО** является боль преимущественно в эпигастральной области, чаще приступообразная и длительная (продолжительность боли может достигать нескольких часов, не исключено длительное персистирование болевого синдрома), с возможной иррадиацией в левые отделы грудной клетки. Болевой приступ развивается чаще всего через 2-3 ч после употребления жирной, жареной пищи, иногда может быть спровоцирован чрезмерными эмоциональными нагрузками. Боль может купироваться препаратами, расслабляющими гладкомышечную мускулатуру (в том числе ЖВП), например нитроглицерином. Одним из клинических проявлений дисфункции сфинктера Одди может быть рецидивирующий панкреатит невыясненной этиологии (идиопатический) [36, 37, 41, 42].

2. Лабораторная диагностика ДСО. Непосредственно во время приступа боли или вскоре после него возможно повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы, билирубина, кратковременное повышение активности липазы/амилазы в крови и моче (табл. 5). Характерно достаточно быстрое снижение уровней повышенных биохимических показателей, ассоциированное с быстрым снижением выраженности болевого синдрома или его полной регрессией.

3. Инструментальная диагностика ДСО. На фоне временных нарушений оттока желчи и панкреатического секрета у больных ДСО могут определяться преходящее расширение холедоха и/или панкреатического протока визуализирующими методами. Неко-

торые авторы рассматривают *УЗИ со стимуляцией пищей, богатой жирами (или введением холецистокинина или секретина)*, как скрининговый тест для выявления признаков дисфункции сфинктера Одди. Расширение желчного протока (диаметр измеряют с интервалом в 15 мин. в течение 1 ч после употребления жирной пищи или введения холецистокинина) на 2 мм и более указывает на нарушение эвакуации желчи, преходящее расширение панкреатического протока после введения секретина – на нарушение выведения панкреатического сока. *Эндоскопическое УЗИ со стимуляцией секретин*ом позволяет выявить не только расширение протоков, но и микролиты и опухоли в зоне сфинктера. *Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МР-ХПГ) со стимуляцией секретин*ом существенно безопаснее, чем инвазивные методы, и при этом обеспечивает хорошую визуализацию протоков. *Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)* позволяет прицельно осмотреть фатеров сосочек и контрастировать протоки, однако процедура сопряжена с высоким риском осложнений (острый панкреатит развивается с частотой до 24%), поэтому выполняется только в специализированных центрах, где ее можно дополнить при необходимости эндоскопической ультрасонографией, манометрией сфинктера и эндоскопическим хирургическим вмешательством. «Золотым стандартом» диагностики ДСО является *прямая эндоскопическая манометрия*, дающая возможность измерить базальное давление в сфинктере (в норме не превышает 40 мм рт. ст.) и зарегистрировать периодические сокращения (в норме в это время давление в сфинктере не должно превышать 240 мм рт. ст., а частота сокращений не должна быть более 10 в минуту). Кроме этого, при манометрии можно провести исследование с холецистокинином с целью дифференциации этиологического типа ДСО: при функциональной дисфункции более характерны тахиоддия, парадоксальный ответ на введение холецистокинина и эффект расслабления после введения глюкагона или нитратов, для стеноза типично изолированное повышение базального давления. Показания к проведению эндоскопической манометрии обычно определяет хирург после оценки достоверности

проведенных ранее обследований и эффективности лечения спазмолитиками, поскольку процедура технически достаточно сложна и имеется высокий риск осложнений [43, 45, 46].

Билиарная дисфункция: сопряженные расстройства

Наряду с болевым синдромом, функциональные расстройства моторной функции билиарного тракта сопровождаются серьезными нарушениями функционирования сопряженных органов, вследствие чего развиваются нарушения пищеварения и сопутствующая патология (рис. 7).

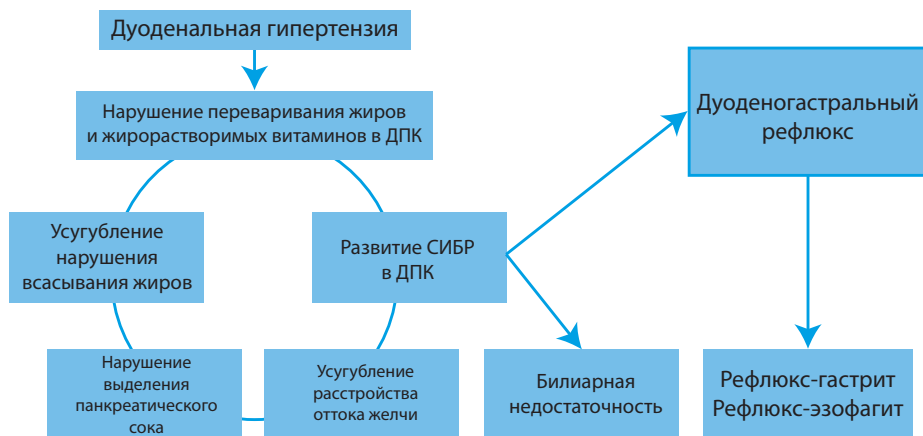
Рисунок 7. Каскад патологических процессов при функциональных расстройствах билиарного тракта



Повышение тонуса сфинктеров билиарной системы и нарушение скоординированного поступления желчи в ДПК сопровождается билиарной недостаточностью, а дефицит желчных кислот провоцирует нарушение их обмена, снижает активацию кишечных ферментов, провоцирует нарушение микробного биоценоза с развитием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР). В свою очередь, СИБР приводит к дуоденальной гипертензии, расстройствам местных регуляторных механизмов и последующему развитию воспалительных и моторных изменений в верхних и нижних отделах пищеварительного тракта [44, 47, 48]. Хорошо известно, что дуоденальная

гипертензия и СИБР способствуют развитию дуоденогастрального рефлюкса с последующим развитием рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита (рис. 8).

Рисунок 8. Каскад патологических процессов, развивающихся вследствие дуоденальной гипертензии [44]



Дефицит желчи (желчных кислот) замедляет перистальтику кишечника, вследствие чего возможно развитие и/или усугубление хронических запоров. И, напротив, в случае недостаточности сфинктера Одди после удаления желчного пузыря, повышенное давление (более 300-350 мм вод. ст.) в общем желчном протоке при отсутствии резервуара для желчи создает условия для постоянного поступления желчных кислот в кишечник и развития холонгенной диареи [45-48]. Нарушение сократительной (эвакуаторной) функции ЖП сопровождается также изменением биохимического состава и литогенности желчи, что становится фактором риска и триггером для формирования желчнокаменной болезни и воспалительных заболеваний желчных путей. Наконец, СИБР и дуоденальная гипертензия приводят к нарушениям процессов пищеварения и всасывания.

Таким образом, понятно, что, помимо проявлений собственно моторных нарушений ЖВП, у больных могут быть жалобы, связанные с вовлечением в патологический процесс пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы, а также

ряд симптомов, свидетельствующих о нарушении метаболизма желчных кислот в кишечнике (диспепсический синдром). Основная роль в развитии этих нарушений принадлежит изменению состава кишечной микрофлоры.

Метаболизм желчных кислот в кишечнике и синдром избыточного бактериального роста. В организме здорового человека постоянно происходит трансформация и транспорт желчных кислот (ЖК) – энтерогепатическая циркуляция. Известно, что первичные ЖК синтезируются из холестерина в печени, экскретируются в желчь в виде конъюгатов с глицином или таурином, а затем по желчевыводящим путям поступают в желчный пузырь, где и накапливаются. Основной пул желчных кислот в норме находится в желчном пузыре, из которого желчные кислоты в составе желчи поступают в двенадцатиперстную кишку после рефлексорного сокращения пузыря после стимуляции пищей (рис. 9).

Активное всасывание желчных кислот происходит в подвздошном отделе тонкой кишки, а пассивная абсорбция осуществляется в кишечнике за счет градиента концентрации желчных кислот. Токсичные свободные желчные кислоты (составляющие примерно 15% от всего количества желчных кислот, всосавшихся в кровь) в гепатоцитах конъюгируются с глицином или таурином и уже в виде конъюгатов вновь поступают в желчь. Подобная энтерогепатическая циркуляция в организме здорового человека совершается от 2 до 6 раз в сутки в зависимости от режима питания. После деконъюгации 10-15% от всех поступивших в кишечник желчных кислот подвергаются последующей трансформации с участием ферментов микрофлоры кишечника в нижних отделах тонкой кишки в процессах окисления и восстановления (рис. 10). На следующем этапе желчные кислоты с током portalной крови вновь попадают в печень, которая абсорбирует до 99% ЖК из portalной крови и только совсем небольшое их количество (около 1%) попадает в периферическую кровь [7, 17, 34, 39, 40].

Рисунок 9. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот в организме человека

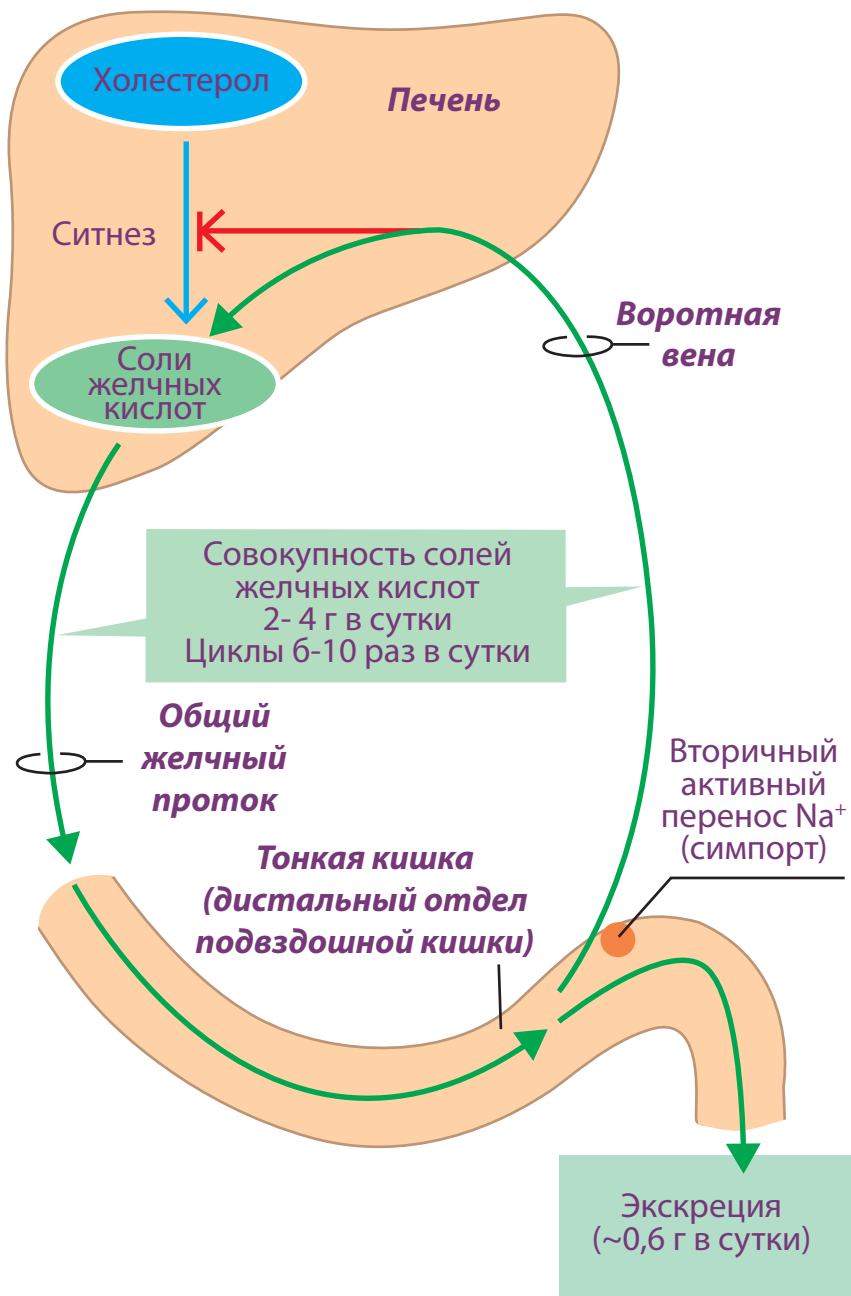
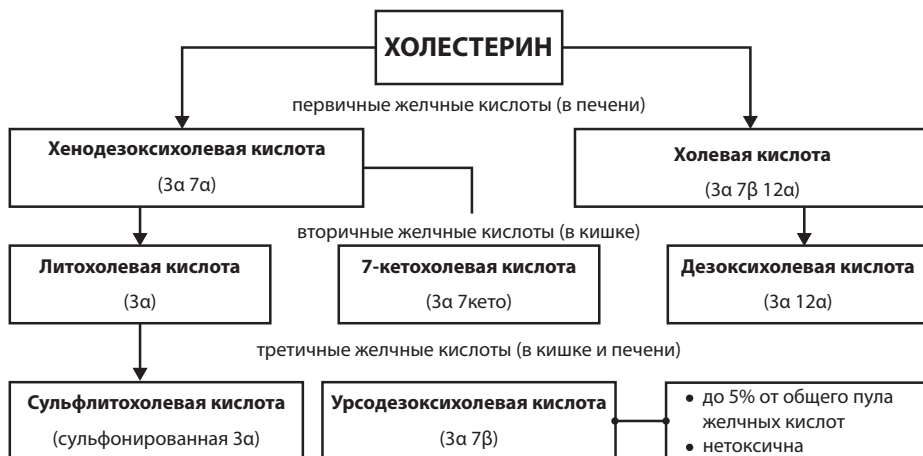


Рисунок 10. Схема образования и трансформации желчных кислот у человека



Роль микрофлоры кишечника в обмене желчных кислот

В норме невсосавшаяся в дистальных отделах подвздошной кишки конъюгированная холевая кислота подвергается деконъюгации микробной холеглицингидролазой и дегидроксилированию при участии 7-альфа-дегидроксилазы в толстой кишке. При этом образуется дезоксихолевая кислота, которая затем связывается с пищевыми волокнами и выводится из организма. Не вызывает сомнений, что при нарушении микробиоценоза кишечника неконъюгированные желчные кислоты оказывают выраженное повреждающее действие на эпителиоциты.

Необходимо также учитывать непосредственное повреждающее (детергентное) действие ЖК на слизистую оболочку ЖКТ, которое реализуется путем сольбилизации липидов мембран клеток поверхностного эпителия и проникновения растворимых желчных кислот в эпителиальные клетки [7, 36, 37, 44, 48]. При этом внутриклеточные концентрации желчных кислот могут в 8 раз превосходить их внеклеточные концентрации, что способствует повышению проницаемости мембран клеток, их разрушению, повреждению межклеточных контактов и в итоге к гибели клетки.

Известно, что под действием желчных кислот снижается количество фосфолипидов в мембранах клеток, а также теряется гидрофобность слизи. В исследованиях показано, что зрелые и незрелые бокаловидные клетки из ткани толстой кишки здорового человека под действием желчных кислот подвергаются апоптозу, при этом степень повреждающего действия ЖК зависит от их концентрации, продолжительности повреждающего действия ЖК (например, в рефлюктанте), степени их конъюгации.

Обмен желчных кислот, в свою очередь, зависит от pH в просвете кишечника: при повышении значений pH дезоксихолевая кислота ионизируется и хорошо всасывается в толстой кишке, а при снижении – выводится. Повышение pH в толстой кишке сопровождается повышением активности ферментов, приводящих к синтезу дезоксихолевой кислоты, ее растворимости и всасыванию и, как следствие, повышению в крови уровня желчных кислот, холестерина и триглицеридов. Установлено, что конъюгированные ЖК оказывают цитотоксическое воздействие при низких значениях pH, а неконъюгированные – при pH, равном 5-8.

В свою очередь, уровень pH в кишечнике в значительной степени регулируется кишечной микрофлорой. Образование короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в процессе жизнедеятельности микроорганизмов кишечника сопровождается снижением pH, что необходимо для обеспечения колонизационной резистентности кишечника, а также для детоксикации образовавшегося в толстой кишке в процессе микробного метаболизма белков и аминокислот аммиака путем образования ионов аммония. Кроме этого, КЖК принимают важное участие в регуляции кишечной моторики и обеспечении энергетических потребностей колоноцитов [48].

Физиологическая микрофлора и нормально функционирующие эпителиоциты кишечника являются составляющими слизистого барьера, состоящего из слизи, молекул секреторного IgA, индигенной флоры и ее метаболитов. Эта сложная специфическая преэпителиальная структура в виде биопленки (микробиологического барьера) защищает слизистую оболочку кишечника от действия

бактериальных и других токсинов физической и химической природы, в том числе от токсичных гидрофобных желчных кислот.

Таким образом, очевидны взаимосвязи между патологией ЖВП и состоянием микробиоценоза кишечника. Нарушение деконъюгации желчных кислот в условиях билиарной недостаточности у больных с патологией ЖВП приводит к нарушению нормального физиологического соотношения вторичных и третичных ЖК, поэтому моторные расстройства билиарного тракта рассматриваются в качестве одной из важнейших причин развития СИБР [39, 40, 43]. В свою очередь, дисбаланс микрофлоры при патологии ЖП нарушает процессы энтерогепатической циркуляции ЖК и приводит к повышению пула токсичных ЖК и снижению защиты клеток кишечника.

Органическая патология ЖВП

Хронический бескаменный холецистит

Одной из причин развития **хронического бескаменного холецистита (ХБХ)** может стать вовремя нескорректированная билиарная дисфункция с наличием моторных нарушений, развитием выраженных нарушений микрофлоры кишечника и нарушений процессов пищеварения.

Патогенез хронического бескаменного холецистита. На фоне моторно-эвакуаторных нарушений билиарной системы, которая сопровождается нарушением выделения желчи, ее застоем и повышением литогенности (снижением текучести), происходит снижение бактерицидных свойств желчи и легко присоединяется бактериальная инфекция, вызывая воспаление стенки ЖП [7, 17].

Клинические проявления. Течение ХБХ характеризуется периодическими обострениями и ремиссиями. Основные клинические проявления: боль или умеренная болезненность или чувство тяжести в правом подреберье после еды, особенно при приеме жирной, жареной пищи. Характерны диспепсические расстройства в виде тошноты, отрыжки воздухом, горечи во рту.

Диагностика хронического бескаменного холецистита

- 1. Сбор анамнеза, оценка жалоб, физикальный осмотр.** Характерны жалобы на боли и диспепсию, болезненность в правом подреберье и/или эпигастрии.
- 2. Лабораторная диагностика.** Биохимическое исследование крови может выявить повышение активности ферментов: аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), а также билирубина. При выраженном воспалении в клиническом анализе крови возможно появление признаков системного воспаления (лейкоцитоз различной степени выраженности и ускорение СОЭ).
- 3. Инструментальная диагностика.** УЗИ желчного пузыря выявляет утолщение стенок ЖП, наличие густой желчи, билиарного сладжа, нарушения сократительной функции ЖП [7].

Билиарный сладж

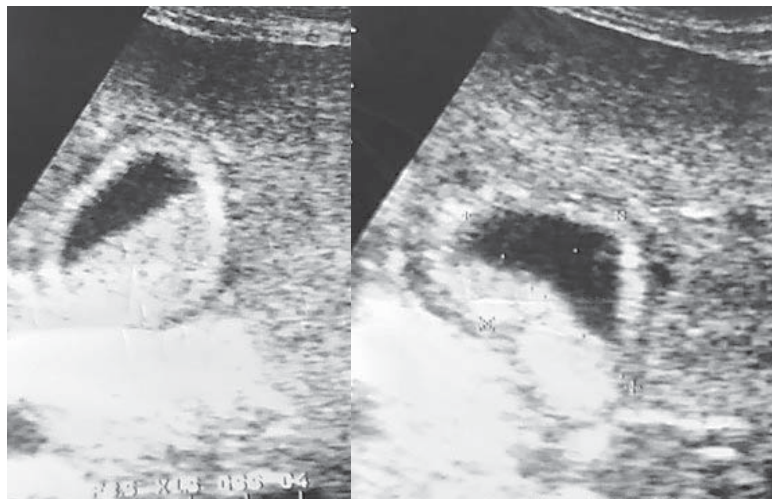
Определение. Билиарный сладж представляет собой слой слизистого материала, состоящего из кристаллов холестерина (ХС) (лецитин-ХС, моногидрат-ХС), билирубината кальция и муцинового геля, который синтезируется слизистой желчного пузыря [49].

Распространенность БС среди здорового населения не превышает 5-10%, при патологии билиарного тракта достигает 24-74% [37, 49].

Патогенез билиарного сладжа (БС). Билиарная дисфункция создает условия для нарушения физико-химического состава желчи и прогрессирования процессов литогенеза, что приводит к сгущению желчи, слипанию (нуклеации) компонентов желчи, формированию осадка и постепенному формированию билиарного сладжа. Условиями формирования БС является нарушение баланса между выработкой и деградацией муцина в желчи, перенасыщенной холестерином и билирубинатом кальция.

Диагностика билиарного сладжа осуществляется преимущественно методом ультразвукового исследования: БС определяется в виде осадка, взвеси или сгустка, находящимися чаще всего в наиболее низко расположенной части ЖП (рис. 11).

Рисунок 11. Сладж в желчном пузыре



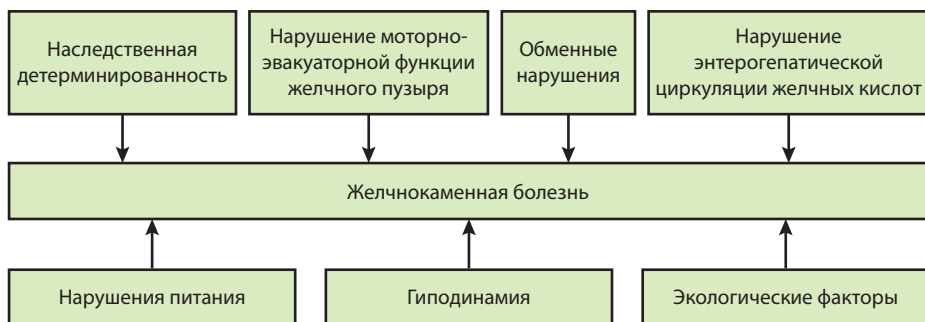
Выделяют три УЗИ-типа (стадии) БС: микролитиаз (мелкие, до 4-5 мм, гиперэхогенные включения без акустической тени (т.н. «хлопья»), выявляемые при перемене положения тела больного), сгустки замазкообразной желчи, сочетание микролитиаза с густой желчью [49].

Клинические проявления БС – боль и/или тяжесть в правом подреберье, горечь во рту, метеоризм. Однако довольно часто БС существует бессимптомно и является диагностической находкой при проведении УЗИ органов брюшной полости.

Прогноз и исходы БС. Наблюдения зарубежных экспертов показали, что в течение 2 лет сладж примерно в 18% случаев исчезает, в 60% – персистирует (исчезает и появляется вновь), в 14% – образуются желчные камни, в 6% случаев были зафиксированы приступы билиарной колики [34].

Таким образом, не вызывает сомнений важная роль активного выявления и раннего лечения БС с целью предотвращения образования конкрементов в желчном пузыре [38, 49]. Особенно большое значение это имеет у больных с билиарной дисфункцией и факторами риска ЖКБ (рис. 12), среди которых нарушения питания, малоподвижный образ жизни, обменные нарушения, метаболический синдром.

Рисунок 12. Факторы риска образования конкрементов в желчном пузыре



Желчнокаменная болезнь

Эпидемиология ЖКБ соответствует высокой распространенности метаболических нарушений и МС. Согласно данным 6-го Всемирного конгресса гастроэнтерологов, до 10% населения мира страдает ЖКБ, в современных условиях каждое десятилетие число больных увеличивается примерно в 2 раза, что также соответствует темпам роста числа лиц с избыточным весом, ожирением и метаболическим синдромом [38]. У женщин ЖКБ встречается в 2-3 раза чаще, чем у мужчин, а у лиц пожилого возраста частота патологии возрастает до 40%.

Классификация ЖКБ. Согласно актуальной классификации ЖКБ, густая неоднородная желчь и БС относятся к I стадии ЖКБ – предкаменной (табл. 7).

Клиническая картина ЖКБ. Типичный симптом – **желчная колика**, под которой понимают интенсивную боль в правом подреберье [34, 35]. Основной причиной этой боли является вклинение камня в шейку ЖП или его попадание в пузырный/общий желчный проток с развитием обструкции просвета, рефлексорного спазма и повышения внутрипросветного давления. В типичных случаях желчная колика развивается через 1-1,5 ч после погрешностей в диете (употребления жирных, жареных блюд или непривычно большого объема пищи после длительного ограничения), боль носит постоянный характер (то есть неприступообразная), а интенсивность распирающей по характеру боли

Таблица 7. Классификация ЖКБ (Ильченко А.А.) [38]

Стадии ЖКБ	Клинические признаки
I стадия – предкаменная	Густая неоднородная желчь Билиарный сладж (с наличием микролитов, с наличием замазкообразной желчи или сочетание замазкообразной желчи с микролитами)
II стадия – формирование желчных камней	А. По локализации (в желчном пузыре, общем желчном протоке, печеночных протоках) Б. По количеству конкрементов (одиночные, многочисленные) В. По составу (холестериновые «до 90% всех камней, локализуются в ЖП, содержат более 50% ХС», пигментные, смешанные) Г. По клиническому течению: – Латентное течение – С клиническими симптомами (болевая форма, диспептическая форма, форма с масками других заболеваний)
III стадия – хронический рецидивирующий калькулезный холецистит	Рецидивирующее воспаление стенки желчного пузыря, обусловленное наличием конкрементов
IV стадия – осложнения	Перфорация, эмпиема, пролежень, флегмона, гангрена, желчный перитонит

быстро нарастает, достигая «плато». При продолжительности боли более 6 часов, появлении температурной реакции, признаков раздражения брюшины (тошнота, рвота, усиление болей при сотрясении, желтуха) необходимо подумать о развитии **острого холецистита** (результата длительной обструкции шейки). К тяжелым осложнениям, требующим хирургического вмешательства, относятся развивающиеся на фоне острого холецистита **эмпиема, гангрена, перфорация ЖП, желчный перитонит**.

ВЕДЕНИЕ КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Принципы лечения больных с метаболическим синдромом и НАЖБП

Лечение МС и НАЖБП должно начинаться с общих рекомендаций по коррекции диетического режима и применению физических нагрузок с целью коррекции избыточного веса [18, 23, 26, 27, 50, 51, 52]. Прежде всего рекомендуется **плавное снижение веса** путем увеличения в рационе овощей, фруктов, рыбы и морепродуктов (т.н. средиземноморская диета), ограничивая при этом животный жир и высококалорийную пищу. Овощи и фрукты, являясь низкокалорийной пищей, одновременно являются источниками пищевых волокон, которые, разбухая в просвете желудка, снижают чувство голода. Положительные изменения в липидном обмене на фоне снижения массы тела (особенно выраженные при снижении массы тела на 10% и более от исходной) и **повышения в рационе доли пищевых волокон** сопровождаются уменьшением количества жировой ткани и снижением выраженности системного воспаления, что сопровождается уменьшением выраженности метаболических расстройств. Так, при уменьшении количества жира в печени снижается риск развития воспаления (НАСГ) и прогрессирования фиброза [53]. Соответственно, снижается риск развития печеночных осложнений, коморбидности и смертности. При наличии гиперлипидемии проводится коррекция данных нарушений (псиллиум (Мукофальк), омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, статины), больным с наличием предиабета с целью снижения инсулинорезистентности и профилактики развития СД 2-го типа назначается метформин, а больным с уже имеющимся СД проводится антидиабетическая терапия с участием эндокринолога. Больные с артериальной гипертензией, атеросклерозом нуждаются в наблюдении и лечении кардиологом.

У коморбидных пациентов следует обратить внимание на препараты, обладающие множественными терапевтическими эффектами. Их применение дает возможность уменьшить количество принимаемых препаратов при эффективном воздействии на метаболические расстройства.

Одним из таких препаратов является псиллиум (Мукофальк). В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и метаанализах показаны терапевтические эффекты псиллиума, как источ-

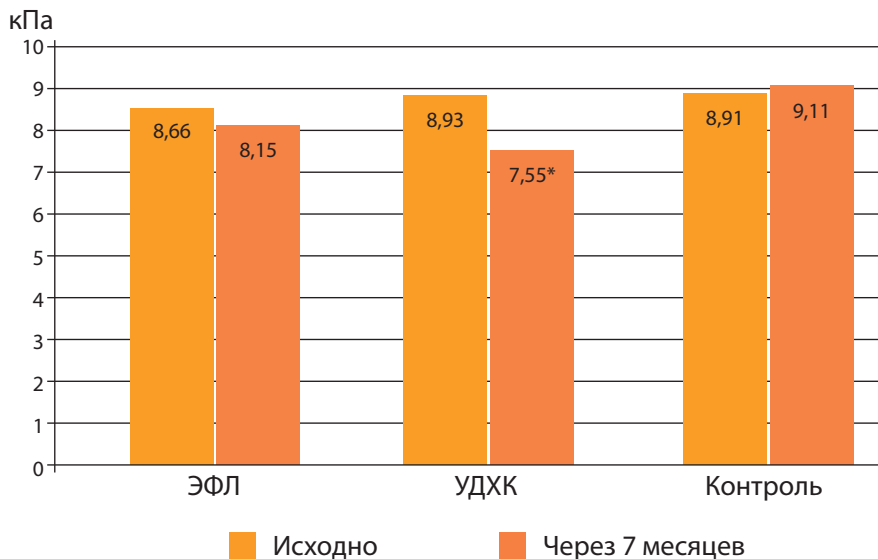
ника пищевых волокон, у больных с МС и НАЖБП: снижение веса за счет снижения аппетита и улучшения переносимости низкокалорийной диеты, снижение уровня холестерина, нормализация липидного спектра [54-57]. Согласно инструкции к препарату псиллиум (Мукофальк) рекомендуется для снижения уровня ХС больным с легкой и умеренной степенью нарушений липидного обмена. Кроме этого, для псиллиума выявлен антидиабетический эффект у больных с предиабетом и СД 2-го типа. К плейотропным эффектам псиллиума при метаболических расстройствах также относится нормализующее моторику и микрофлору кишечника действие.

Пациентам с НАЖБП на стадии стеатогепатита необходимо уменьшить воспаление и замедлить прогрессирование фиброобразования. В качестве антиоксиданта рекомендуется прием витамина Е в дозе 400-800 мг в сутки курсом не более 3 месяцев непрерывного приема (**больным без СД и цирроза печени**) [23]. При наличии цитолитического синдрома в случае отсутствия эффекта от диетических мероприятий, применяют препараты различных фармакологических групп, улучшающие функцию печени. В частности, применяется урсодезоксихолевая кислота (УДХК-Урсофальк), которая при хронических заболеваниях печени (ХЗП) показала противовоспалительный, антиоксидантный, антиапоптотический, антифибротический эффекты [58, 59].

Эффективность Урсофалька в регрессии фиброза печени была показана в исследовании И.В. Маева на больных с алкогольной болезнью печени (АБП). В работе проводилась оценка динамики средних значений эхоплотности печеночной паренхимы по данным непрямой эластометрии на фоне терапии эссенциальными фосфолипидами (ЭФЛ) или препаратом УДХК (Урсофальк). Полученные результаты сравнивались также с показателями больных контрольной группы. В проспективное открытое сравнительное рандомизированное исследование было включено 128 больных алкогольным гепатитом в сочетании с фиброзом печени стадии F0-F3 (по METAVIR): I группа (n=45) – ЭФЛ, II группа (n=51) – УДХК (Урсофальк), III группа (n=32) – контроль. Через 7 месяцев лечения отмечено достоверное ($p<0,05$) снижение уровня плотности

печени у больных, получавших Урсофальк, в сравнении с исходными значениями, с больными групп сравнения и контроля (рис. 13) [58].

Рисунок 13. Динамика плотности печени (кПа) на фоне применения ЭФЛ и Урсофалька [58]

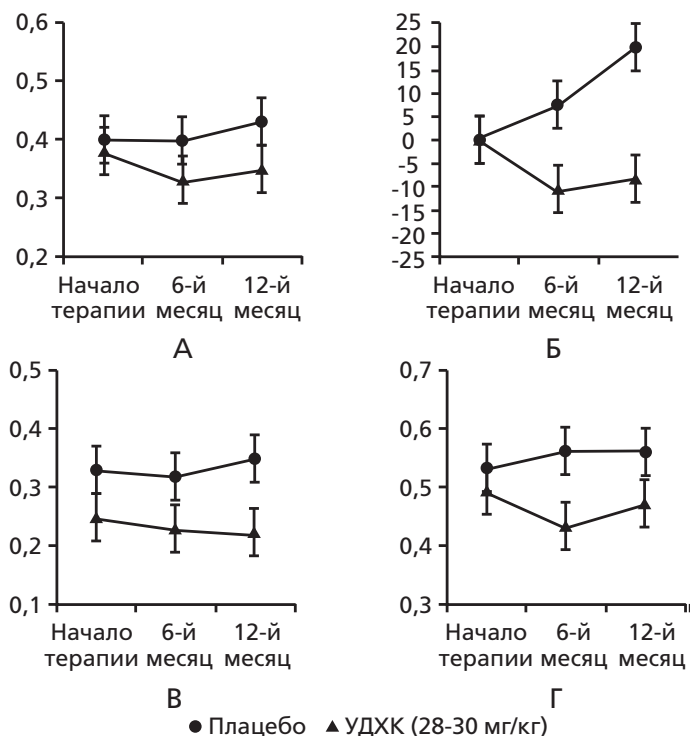


В 2011 году были опубликованы результаты плацебо-контролируемого исследования Ratziu V. et al., продемонстрировавшие положительные эффекты высоких доз УДХК (Урсофальк – 28-30 мг/кг/сутки) на состояние печени и показатели углеводного обмена у больных с НАСГ и сахарным диабетом 2-го типа или нарушением толерантности к глюкозе [59]. Так, на фоне приема Урсофалька в течение года отмечено снижение прогрессирования фиброза в печени по данным FibroTest в сравнении с плацебо (рис. 14).

Через год приема высоких доз Урсофалька в этом исследовании отмечено существенное снижение сывороточного уровня глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина, что в целом привело к снижению индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) на 20%, результаты были достоверны по сравнению с исходными показателями [59]. Это позволяет сделать заключение о том, что Урсофальк является препаратом многоцеле-

вой терапии, поскольку имеет множественные плеiotропные эффекты, столь необходимые при лечении коморбидных больных МС и НАЖБП.

Рисунок 14. Снижение прогрессирования фиброза печени по данным FibroTest на фоне приема Урсофалька 28-30 мг/кг/сутки в сравнении с плацебо [59]



Изменения значений FibroTest во время терапии:

А – абсолютное среднее изменение; Б – относительное среднее изменение;

В – абсолютное среднее изменение у пациентов с фиброзом на этапе отбора;

Г – абсолютное среднее изменение у пациентов без фиброза на этапе отбора.

Лечение патологии ЖВП

Лечение больных с патологией ЖВП начинается с диетических рекомендаций, аналогичных рекомендациям при МС и НАЖБП. Снижение массы тела и нормализация липидного спектра сопровождается снижением литогенности желчи и уменьшением выраженности клинических проявлений заболеваний ЖВП [60]. Боль-

ным с патологией ЖВП и избыточным весом также рекомендуется увеличение количества пищевых волокон в рационе питания.

Лечение билиарной дисфункции и билиарной боли

Цель лечения – восстановление тока желчи и устранение боли. Зарубежные и отечественные эксперты для купирования болевого синдрома рекомендуют миотропные спазмолитики, показавшие свою эффективность в РКИ и метаанализах, а для снижения литогенности желчи и улучшения ее пассажа – холеретики, холекинетики, урсодезоксихолевую кислоту (табл. 8) [7, 35, 36, 37, 39, 42].

Среди спазмолитиков предпочтение рекомендуется отдавать миотропным, их применение снижает риск системных побочных эффектов и способствует получению максимального эффекта. Однако, для нормализации функции ЖВП недостаточно применения только спазмолитиков, поскольку они не могут нормализовать биохимический состав желчи и мало эффективны при гипомоторных дискинезиях. Поэтому рекомендуется проводить комплексное лечение с применением препаратов, улучшающих состав желчи и уменьшающих ее литогенность (УДХК-Урсофальк) [37, 42, 61]. Антидепрессанты применяются в случае отсутствия эффекта от проводимой терапии после консультации психоневролога.

Необходимо отметить, что УДХК (Урсофальк) является базовым препаратом при патологии ЖВП за счет выраженного положительного влияния на физико-биохимические характеристики желчи, нарушение которых является патогенетическим звеном развития заболеваний билиарного тракта, способствуя возникновению моторных расстройств, нарушению оттока желчи и опосредованному литогенезу.

Хорошо изучены многочисленные положительные эффекты УДХК на состав желчи, которые являются основой для применения препарата при патологии ЖВП:

Холеретический эффект:

- УДХК захватывает рецепторы в подвздошной кишке, конкурируя с токсичными ЖК и таким образом вытесняя их;

Таблица 8. Лечение функционального расстройства и билиарной боли (Римские критерии IV, 2016) [42]

Восстановление оттока желчи при документированном наличии гипертензии СО и неэффективности лечения спазмолитиками	Эндоскопическая папиллосфинктеротомия
Купирование боли	Блокаторы кальциевых каналов Нитраты Миотропные спазмолитики (по требованию или курсами) Гиосцин Гимекромон Тримебутин Урсодезоксихолевая кислота
Нормализация физико-химических свойств желчи	Урсодезоксихолевая кислота (уровень доказательности 3, степень рекомендаций – С)
Восстановление моторики желчного пузыря	Артишока экстракт
Нормализация нарушенной висцеральной чувствительности и восстановление регулирующей функции центральной нервной системы	Трициклические антидепрессанты (уровень доказательности 3, степень рекомендаций – С) Методы психологической поддержки

- УДХК активирует Са-зависимую α-протеинкиназу и стимулирует экзоцитоз в гепатоцитах;
- УДХК усиливает выведение гидрофобных ЖК в кишечник за счет стимуляции бикарбонатного холереза.

Гипохолестеринемический эффект УДХК заключается в:

- снижении всасывания холестерина в кишечнике;
- снижении синтеза холестерина в печени;
- снижении экскреции холестерина в желчь.

Литолитический эффект лежит в основе применения УДХК для профилактики и лечения ЖКБ и реализуется за счет:

- снижения литогенности желчи;
- стимуляции выхода холестерина из камней в желчь;
- предупреждения образования камней.

В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (2018) по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей отмечено, что УДХК оказывает еще и **противовоспалительный эффект**, что сопровождается уменьшением в том числе и болевого синдрома, обусловленного билиарной дисфункцией. Этот эффект препарата объясняется снижением литогенности желчи, а также снижением активности циклооксигеназы-2 и перекисного окисления липидов, что способствует восстановлению чувствительности желчного пузыря к холецистокинину и нормализации его моторной функции [37, 42]. Применение УДХК при патологии ЖВП имеет широкий спектр показаний: билиарная дисфункция, билиарный сладж, литолитическая терапия ЖКБ при отсутствии противопоказаний и соответствии критериям получения достаточно высокой эффективности данного метода.

Для купирования болевого синдрома при билиарной дисфункции УДХК назначается в дозе 10 мг/кг веса в сутки в комбинации со спазмолитиками. Для растворения билиарного сладжа и для профилактики образования желчных конкрементов у больных групп риска УДХК назначается в качестве основного препарата (монотерапия) или в сочетании с холекинетиками (артишока экстракт) или миотропными спазмолитиками (при наличии спазма СО).

При выявлении признаков холецистита (воспаления) по показаниям применяются антибактериальные препараты.

Консервативное лечение ЖКБ

УДХК применяется для растворения билиарного сладжа при наличии симптомов, а также для снижения риска формирования желчных конкрементов [37, 62]. Растворение уже имеющихся в желчном пузыре конкрементов (литолитическая медикаментозная терапия) требует длительного приема УДХК (6 мес. – 2 года), при этом частичное растворение достигается у 40-60% больных, полное – у 33-50%. В последующем в 50% случаев в течение 5 лет может возникать рецидив камнеобразования, поэтому требуется длительная поддерживающая терапия УДХК в меньших дозах больным с факторами риска образования БС и конкрементов. Для получения максимального эффекта следует тщательно подбирать больного с целью получения максимального эффекта (до 80%) [63].

Критерии отбора больных для успешной литолитической терапии:

- холестериновые (рентгенонегативные, мягкие) камни;
- диаметр конкремента не более 10 мм;
- нормальная сократительная функция ЖП;
- просвет ЖП не должен быть заполнен камнями более чем на половину;
- проходимость пузырного протока сохранена;
- плотность конкрементов не более 100 единиц Хаумсфилда (по данным КТ).

При соответствии пациента данным критериям назначается УДХК (10 мг/кг в сутки, вся доза однократно на ночь) до растворения на 6-18 месяцев, под динамическим УЗИ-контролем состояния содержимого желчного пузыря. При отсутствии положительной динамики через 3 месяца лечение отменяют как неэффективное и направляют больного к хирургу. При успешном литолизе рекомендуется длительная поддерживающая терапия УДХК в дозе 250-500 мг/сутки сроком не менее 12 месяцев [64].

Если принято решение о проведении медикаментозного литолиза, важно выбрать препарат, создающий максимальную концентрацию УДХК в желчи, и назначить его в доказанной эффективной дозе на достаточный срок.

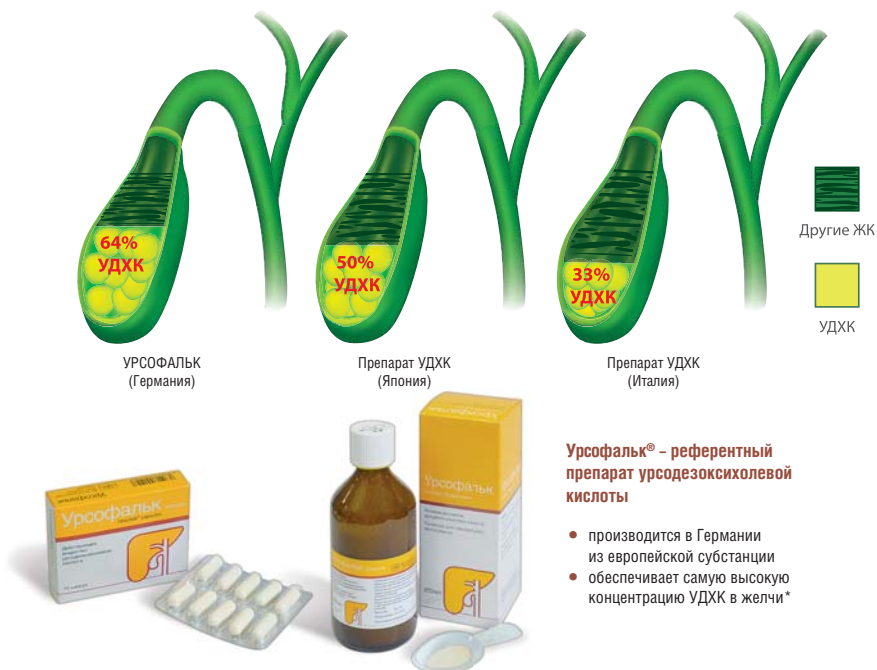
В исследованиях показано, что таким препаратом является Урсофальк, являющийся референтным препаратом УДХК в России, Европейском союзе и США. Урсофальк позволяет достичь самого высокого содержания УДХК в желчном пузыре (64%) в сравнении с препаратами УДХК других производителей, что приводит к максимальной клинической эффективности (рис. 15).

В исследованиях хорошо изучены эффективные дозы и сроки максимального накопления УДХК в желчи при приеме Урсофалька (Stiehl et al., 1980).

УДХК является физиологическим метаболитом и безопасна в широком диапазоне терапевтических доз, однако показано, что максимальный уровень УДХК в желчи при приеме Урсофалька дости-

гается уже через 3 месяца, когда проводится первичная оценка эффективности литолитической терапии (рис. 16).

Рисунок 15. Содержание УДХК в пузырной желчи после приема одинаковых доз (15 мг/кг/сутки) биоэквивалентных препаратов УДХК



* По Stiechl et al. Gastroenterology 1980; 79:1192-8; Angelin et al. Eur J Clin Invest 1986; 16:169-77; Nakagawa et al. Hepatology 1990; 12:322-34

Кроме этого, увеличение дозы до 15 мг/кг по сравнению с дозой 10 мг/кг не приводит к увеличению концентрации УДХК в желчи, соответственно, для литолитической терапии доза Урсофалька 10 мг/кг достаточна, поскольку обеспечивает максимальный эффект (рис. 17).

Таким образом, уже к 3-ему месяцу терапии Урсофальком в дозе 10 мг/кг достигается максимальная и физиологически предельно возможная концентрация УДХК в желчном пузыре (64%)

Высокая эффективность Урсофалька в описанных дозах в сравнении с другими препаратами УДХК показана и в клинических исследованиях. Так, в одном из российских исследований через 3 месяца эффективность растворения билиарного сладжа при при-

Рисунок 16. Концентрация УДХК через 3 месяца приема Урсофалька (Stiehl et al., 1980)

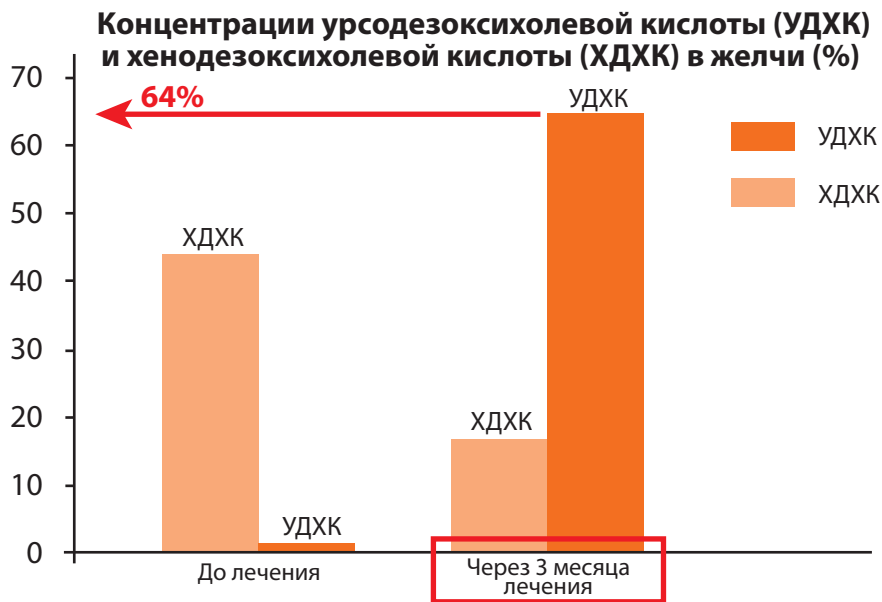
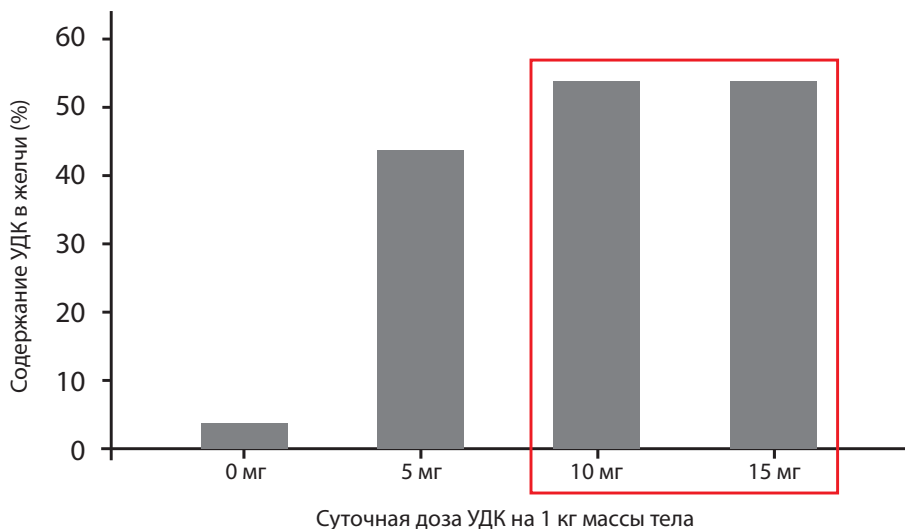
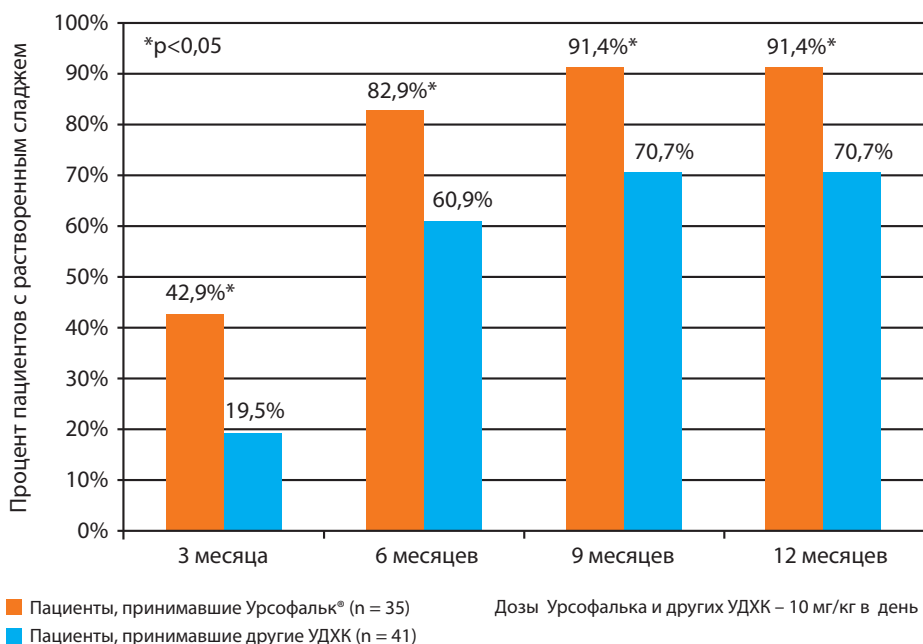


Рисунок 17. Содержание УДХК в желчи в зависимости от дозы Урсофалька (Stiehl et al., 1980)



еме Урсофалька составила около 43% и была в два раза выше, чем при применении других УДХК. При этом статистически достоверная разница в эффективности между Урсофальком и другими УДХК сохранялась на протяжении всего времени наблюдения [62]. Максимальная эффективность Урсофалька была достигнута к 9 месяцу терапии и составляла 91%, других УДХК – только 71% (рис. 18).

Рисунок 18. Эффективность Урсофалька в лечении билиарного сладжа в сравнении с другими препаратами УДХК [62]



Профилактика образования конкрементов после успешного медикаментозного литолиза и у больных с билиарным сладжем складывается из следующих рекомендаций:

- снижение массы тела;
- отказ от приема эстрогенов и фибратов;
- исключение длительных периодов голодания;
- частый прием пищи (каждые 3-4 часа);
- прием жидкостей не менее 1,5 л в день;
- после растворения конкрементов по данным УЗИ длительный прием УДХК.

Рисунок 19. Рандомизированные контролируемые исследования, включенные в метаанализ [65]

Trial	Country	Patients (n)	Intervention (dose/day)	Intervention duration (wk)	Follow-up (wk)	Baseline weight (kg)	Mean weight lost (kg)	Percentage weight lost	Dropouts (excluding withdrawals)	Main inclusion criteria
Broomfield ²³	USA	23	VLCD + 1200 mg UDCA,	16	19	106	21	20	5	Obese
		22	VLCD + 1300 mg aspirin,			98	25	26	8	
		23	VLCD + placebo			106	21	20	4	
De Filippo ⁴³	Italy	20	LCD + 600 mg UDCA,	16	16	105	10	10	0	Obese
		20	LCD + placebo			101	8	8	0	
Festi ⁴⁸	Italy	16	VLCD + high-fat,	12	12 ^a	115	20	17	5	Obese
		16	VLCD + low-fat			110	19	17	5	
Gebhard ³⁵	USA	7	LCD + high-fat,	12	12 ^a	114	25	22	0	Obese
		6	VLCD + low-fat			105	23	22	0	
Marks ²⁶	USA	16	VLCD + 1200 mg UDCA,	12	12	100	10 ^b	10	20 ^c	Obese
		15	VLCD + 1600 mg ibuprofen,			110	11 ^b	10		
		16	VLCD + placebo			114	11 ^b	10		
Mendez-Sanchez ³⁶	Mexico	14	LCD + 1200 mg UDCA,	6	6	80	6	8	4 ^c	Obese
		14	LCD + 11.3 g omega-3 fatty acids,			84	7	8		
		14	LCD + placebo			82	6	7		
Miller ⁴⁷	Austria	76	500 mg UDCA,	24	96	136	50	37	12	Obese
		76	Placebo			136	51	38	16	(after bariatric surgery)
Moran ^{44,45}	Mexico	18	LCD + 750 mg UDCA,	8	8	90	6	7	0	Obese
		18	LCD + 15 g fiber			86	6	7	0	
Shiffman ²⁵	USA	742	VLCD + 300/600/1200 mg UDCA,	16	16	128	25	20	255 ^c	Obese
		255	VLCD + placebo			129	24	19		
Sugerman ²⁴	USA	231	300/600/1200 mg UDCA,	24	24 ^d	137	40	29	72 ^c	Obese
		74	Placebo			144	38	26		(after bariatric surgery)
Williams ⁴⁶	Canada	44	10 mg/kg UDCA,	Up to 72	Up to 72	—	40	—	6	Obese
		42	Placebo				43	0		(after bariatric surgery)
Worobetz ⁴⁹	Canada	13	1000 mg UDCA,	12	12	147	25	17	3	Obese
		16	Placebo			143	29	20	2	(after bariatric surgery)
Wudel ²⁷	USA	20	600 mg UDCA,	24	48	159	48	28	5	Obese
		20	600 mg ibuprofen,						9	(after bariatric surgery)
		20	Placebo							

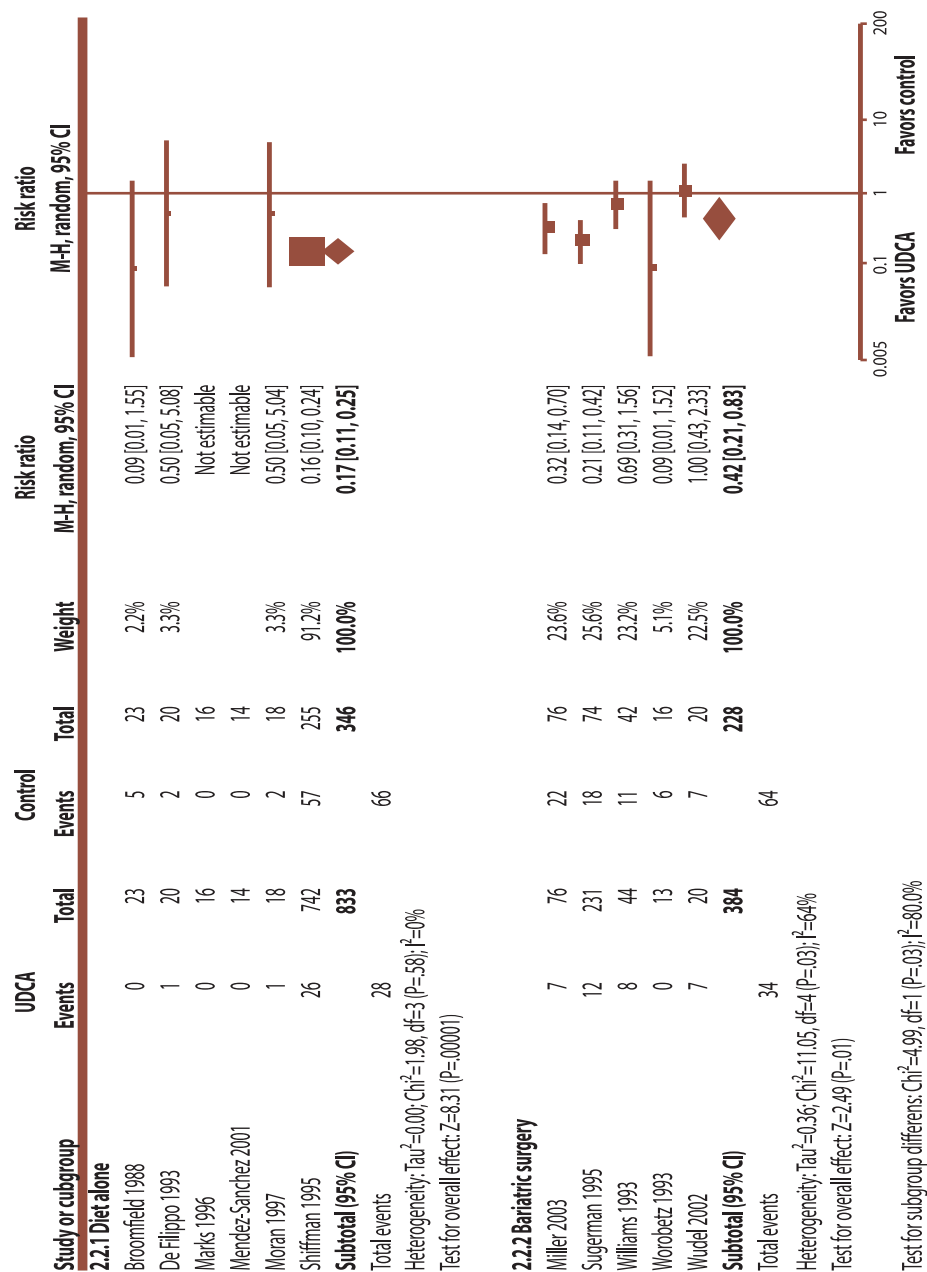
^aThe entire study duration was 24 weeks; however, only the first 12 weeks were included in this systematic review because this was the weight loss phase.

^bWeight loss reported only for the 6-week time point.

^cReported no significant difference between groups.

^d54 patients were followed up for 48 weeks, but only data from the 24-week time point are included.

Рисунок 20. Эффективность УДХК в профилактике образования камней ЖВП у больных на диете и после бариатрических операций [65]



Медикаментозная профилактика ЖКБ у больных с метаболическим синдромом

Медикаментозная профилактика ЖКБ, в том числе с применением УДХК (Урсофальк), в общей популяции, согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL), не рекомендуется (слабая рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества). Здоровый образ жизни и характер питания, регулярная физическая активность и поддержание идеальной массы тела могут способствовать предупреждению образования холестериновых камней желчного пузыря и камней желчных путей с клиническими проявлениями (слабые рекомендации, основанные на доказательствах низкого качества) [35]. Однако отмечены ситуации, при которых может быть рекомендован временный прием УДХК (не менее 500 мг в день до стабилизации массы тела). Это актуально при быстром снижении массы тела (например, при соблюдении очень низкокалорийной диеты, после бариатрической операции), полностью парентеральном питании, после резекции желудка, при циррозе печени, сахарном диабете, ожирении [35].

Эффективность УДХК для профилактики камнеобразования показана в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (Sugerman et al., 1999). Пациенты с ожирением и наложением обходного желудочного анастомоза (n=233) в целях снижения массы тела показали достоверно меньшую частоту формирования конкрементов на фоне приема УДХК в сравнении с плацебо.

В 2014 году опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа по изучению эффективности диет и УДХК в профилактике образования конкрементов в желчном пузыре (рис. 19) [65]. Длительность диеты составляла от 3 до 6 месяцев, применялись два вида диет: LCD – низкокалорийная диета (900-1679 ккал/день) и VLCD – очень низкокалорийная диета (<800 ккал/день).

Метаанализ показал, что прием УДХК оказывает профилактический эффект на образование конкрементов у пациентов на низкокалорийной диете и после бариатрической хирургии (рис. 20). При этом профилактическое действие УДХК было более выраженным у паци-

ентов на низкокалорийной диете (процент пациентов с образованием камней в основной и контрольной группах 28% и 9% соответственно), чем после бариатрической хирургии (19% и 3%).

Показания к хирургическому лечению ЖКБ

При отсутствии возможностей проведения литолитической терапии больной должен наблюдаться совместно с хирургом для своевременного направления его на оперативное пособие. Российские и европейские эксперты сходятся в том, что холецистэктомия не показана при бессимптомной ЖКБ и полипах желчного пузыря менее 5 мм [34, 35].

Показания к холецистэктомии:

- симптоматическое течение ЖКБ;
- «фарфоровый» (кальцифицированный) желчный пузырь даже при отсутствии симптомов;
- полипы более 1 см или при сочетании с камнями даже без симптомов;
- бессимптомное камненосительство и наличие полипов желчного пузыря 6-10 мм с признаками роста;
- больные с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) и полипами независимо от размера и наличия симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, больной с МС, НАЖБП и патологией ЖВП является коморбидным, так как патогенетические механизмы сочетающихся патологий идентичны. В связи с этим частота сочетания этих заболеваний чрезвычайно велика, что приводит к повышенному риску прогрессирования каждого из них и снижению продолжительности жизни за счет риска развития ССЗ и повышенной смертности от последних. У больного с впервые обнаруженной НАЖБП необходимо активно выявлять патологию ЖВП и другие метаболические расстройства. С другой стороны, у больных с патологией ЖВП высокие риски развития жировой болезни печени и метаболического синдрома.

При выработке тактики ведения такого больного первым шагом является нормализация (или существенное снижение) массы тела, липидного и жирового обмена. С этой целью назначается соответствующая диета и физические упражнения. Назначенные пациенту пищевые волокна благоприятно действуют на липидный обмен, способствуют снижению веса за счет наполнения желудка и снижения аппетита, улучшают функциональное состояние ЖВП и печени. Применение УДХК (Урсофальк) с целью нормализации моторной функции ЖВП также благоприятным образом воздействует на состояние печени, препятствуя развитию НАСГ и цирроза печени. Применение препаратов, воздействующих одновременно на патогенетические звенья ЖВП и НАЖБП (мультицелестная терапия) у коморбидного больного будет способствовать эффективному лечению сочетанной патологии и предотвращению прогрессирования заболеваний и осложнений.

Таким образом, УДХК (Урсофальк) является базисным препаратом для лечения коморбидных больных с патологией ЖВП и метаболическим синдромом.

Необходимо отметить, что у больного МС с патологией ЖВП и сопутствующей НАЖБП прием УДХК будет положительно воздействовать и на состояние печени, снижая выраженность воспаления и риск развития фиброза. В свою очередь, снижение выраженности НАЖП будет уменьшать риск развития ИР и в целом риски прогрессирования МС. Влияние высоких доз УДХК (Урсофальк) (25-30 мг/кг в сутки) на снижение ИР было продемонстрировано в исследовании Ратцу в 2011 году [59].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. "BMI classification". World Health Organization. <http://apps.who.int/bmi> – доступ от 14.11.17.
2. "Obesity and overweight Fact sheet N°311". WHO. January 2015. Retrieved 2 February 2016.
3. Соболева Н.П. с соавт. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточ-

- ной массы тела и ожирения. Российский медицинский журнал. Москва. – 2014. – №4. – С. 3-14.
4. Отчет Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН за 2013 год (англ.) 78. FAO.org. Проверено 19 февраля 2015.
 5. Castro-Martínez M.G. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in subjects with metabolic syndrome. *Cir Cir.* 2012 Mar-Apr; 80(2): 128-33.
 6. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/overweight_adolescents/en/Overweight and obesity.
 7. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей. – 2-е изд., переработ. И доп. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». – 2011. – 880 с.
 8. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009 Mar 28; 373(9669): 1083-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
 9. Finucane M.M. et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011; 377: 557-5672.
 10. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации (2013).
 11. Ervin R.B. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report* 2009; 13: 1-7.
 12. Jagadeeswaran Indumathy et al. Sympathovagal imbalance in obesity: Cardiovascular perspectives. *Int. Journ. Of Clin. and Health Phys.* 23 Jul 2014. DOI: 10.4103/2348-8093.137398.
 13. Маев И.В., Цуканов В.В., Лукичева Э.В., Самсонов А.А., Васютин А.В., Никушкина И.Н. Распространенность, патогенез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени. *Фарматека.* 2011; (12): 12–5. (Maev I.V., Tsukanov V.V., Lukicheva E.V., Samsonov A.A., Vasyutin A.V., Nikushkina I.N. [Prevalence, pathogenesis and principles of treatment of nonalcoholic fatty

- liver disease]. Farmateka. 2011; (12): 12-5. Russian).
14. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // РЖГГК. – 2015. – № 6. – С. 31-41.
 15. Byrne D. NAFLD: A multisystem disease, *Journal of Hepatology* 2015 vol. 62 j S47-S64.
 16. Dawn M. Torres. Характеристика, диагностика и лечение неалкогольной болезни печени. Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2012. – 515. – С.192-209.
 17. Герок В., Блюм Е.Х. Заболевания печени и желчевыделительной системы. М., «МЕДпресс-информ». – 2009. – 199 с.
 18. Ивашкин В.Т. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – №2. – С. 24-42.
 19. Kotronen A. et al. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Jan; 28(1): 27-38.
 20. Long Wang, Jinghui Guo and Jianping Lu. Risk factor compositions of nonalcoholic fatty liver disease change with body mass index in males and females *Oncotarget.* 2016 Jun 14; 7(24).
 21. Macut D. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance and lipid accumulation product in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2016; 31: 1347-53.
 22. Mark Benedict et al. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review, *World J Hepatol.* 2017 Jun 8; 9(16): 715-732.
 23. Naga Chalasani, Zobair Younossi, Joel E. Lavine, Michael Charlton, Kenneth Cusi, Mary Rinella, Stephen A. Harrison, Elizabeth M. Brunt and Arun J. Sanyal The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases PRACTICE GUIDANCE | *HEPATOLOGY*, VOL. 67, NO. 1, 2018 328-357.
 24. NahumMendez-Sanchezetal.CurrentConceptsinthePathogenesis

- of Nonalcoholic Fatty liver Disease. *Liver International*. 2007; 27(4): 423-433.
25. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 2015; 1 (63): 237-264.
 26. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
 27. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия), Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – №2 (138). – С. 22-37.
 28. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34(3): 274-85. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
 29. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence and Outcomes // *Hepatology*. 2015. doi: 10.1002/hep.28431.
 30. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреева Д.Н. и др. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени // *Consilium Medicum*. – 2015. – № 8. – С. 20-27.
 31. Friedrich-Rust M. et al. Severity of coronary artery disease is associated with non-alcoholic fatty liver disease: A single-blinded prospective mono-center study. *PLoS One*. 2017 Oct 26; 12(10): e0186720.
 32. Jagadeeswaran Indumathy et al. Sympathovagal imbalance in obesity: Cardiovascular perspectives. *Int. Journ. Of Clin. and Health Phys*. 23 Jul 2014. DOI: 10.4103/2348-8093.137398.
 33. Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus *Nat Rev Endocrinol*.
 34. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоци-

- ации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни // РЖГГК. – 2016. – №3.
35. Клинические рекомендации EASL по профилактике, диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Journal of Hepatology*. – 2016. – Т. 65. – С. 146-181.
36. Ардатская М.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта: проблемы диагностики и лечения // Фарматека. – 2012. – №2. – С. 71-77.
37. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2018; 28(3): 63-80.
38. Ильченко А. А. Классификация желчнокаменной болезни // *Тер. арх.* – 2004. – № 2. – С. 75-79.
39. Ильченко А. А. Тактика ведения больного с постхолецистэктомическим синдромом // *Гастроэнтерология*. – 2009. – №2. – С. 26-28.
40. Маев И.В., Самсонов А.А. *Болезни двенадцатиперстной кишки*. М., МЕДпресс-информ. – 2005. – 512 с.
41. Короткевич А.Г., Ефремова О.Р., Леонтьев А.С. и др. Дисфункция сфинктера Одди в структуре осложнений лапароскопической холецистэктомии // *Эндоскопическая хирургия*. – 2010. – №2. – С. 26-33.
42. Leung P.S. (ed.), *The Gastrointestinal System: Gastrointestinal, Nutritional and Hepatobiliary Physiology*, © Springer ScienceC-Business Media Dordrecht 2014.
43. Махов В.М., Гапеева М.Б. Дискинетический синдром при патологии билиарного тракта // *РМЖ*. – 2011. – №17. – С. 1080.
44. Мехтиев С.Н, Мехтиева О.А. Функциональные расстройства желчного пузыря в практике терапевта. *Consilium Medicum*. 2017; 8.1: 35-41.
45. Панцырев Ю.М., Шаповальянц С.Г., Чернякевич С.А и др. Функциональные расстройства сфинктера Одди после холецистэктомии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии*

- и колопроктологии. – 2011. – № 3. – С. 28-34.
46. Упницкий А.А. Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди: общие принципы диагностики и лечения // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – 2010. – № 1. – С. 30-34.
47. Маев И.В., Выучнова Е.С., Левченко О.Б. Дисфункция билиарного тракта: от патогенеза к выбору оптимальной терапии // РМЖ. – 2011. – №28. – С. 1736; http://www.rmj.ru/articles_7990.htm.
48. Лялюкова Е.А., Ливзан М.А. Дисфункция сфинктера Одди и синдром избыточного бактериального роста в кишечнике // Лечащий врач. – 2013. – № 1.
49. Ильченко А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа. – http://www.rmj.ru/articles_7391.htm.
50. Spengler et al. Recommendations for Diagnosis, Referral for Liver Biopsy, and Treatment of NAFLD and NASH. Mayo Clin Proc. 2015 Sep; 90(9): 1233-1246.
51. Rushad Patell et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Obesity. J Clin Diagn Res. 2014 Jan; 8(1): 62-66.
52. Yang K.C. et al. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Metabolic Syndrome Independently of Central Obesity and Insulin Resistance. Sci. Rep. 6, 27034; doi: 10.1038/srep27034 (2016).
53. Seung-Hoi Koo. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanism for the hepatic steatosis. Clin. Mol. Hepatol. 2013; 19(3): 210-215.
54. Gibb R.D., McRorie J.W. Jr., Russell D.A., Hasselblad V., D'Alessio D.A. Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: a meta-analysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus. Am J Clin Nutr. 2015 Dec; 102(6): 1604-14.
55. Moreyra A.E., Wilson A.C., Koraym A. Effect of Combining Psyllium Fiber With Simvastatin in Lowering Cholesterol. Arch Intern Med. 2005; 165: 1161-1166.
56. Anderson J.W. et al. Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophilic mucilloid for hypercholesterolemic men. Arch Intern Med. 1988 Feb; 148(2): 292-6.

57. Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Андреев Д.Н. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом. // Лечащий врач. – 2016. – № 4.
58. Маев И.В., Еремин М.Н., Каракозов А.Г. и др. Динамика фиброгенеза печени у больных хроническим алкогольным гепатитом при длительной монотерапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты или эссенциальными фосфолипидами. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 4: 3-14.
59. Ratziu V. et al. A randomized controlled trial of high dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // J. Hepatol. – 2011.
60. Koller T. et al. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. Scand J Gastroenterol. 2012 Feb; 47(2): 197-203.
61. Ильченко А.А. Терапия при дисфункциях билиарного тракта. Трудный пациент. – 2005. – №3.
62. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., Лосева М.Э., Марченко О.Г. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. Лечащий врач. – 2019. – №4.
63. Сковрцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ткаченко Е.И. Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике. – Москва, 2013.
64. Tazuma S., Takikawa H. Bile Acids in Gastroenterology. Springer, 2017.
65. Stokes C.S., Gluud L.L., Casper M., Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Jul; 12(7): 1090-1100.

Е.В. Голованова

ПАТОЛОГИЯ
ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
И ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ

Пособие для врачей

Сдано в набор 03.05.2020

Подписано в печать 29.05.2020

Бумага мелованная, 115 г

Гарнитура Myriad Pro. Печать офсетная

Тираж 7000 экз. Заказ ДФ330

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

