

---

---

## В помощь практическому врачу

---

---

УДК 616.366 – 003.7

DOI 10.52246/1606-8157\_2024\_29\_4\_48

### **ДИСФУНКЦИЯ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ С БИЛИАРНЫМ СЛАДЖЕМ КАК НАЧАЛЬНАЯ СТАДИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

**М. А. Ледянкина\***, marialedyankina@yandex.ru,

**М. В. Пачкунова**, кандидат медицинских наук, marinapachkunova@mail.ru,

**Н. В. Яльцева**, доктор медицинских наук, yaltzewa@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» 150000, Россия, г. Ярославль,  
ул. Революционная, д. 5

**РЕЗЮМЕ** Билиарный сладж (БС) – это состояние, характеризующееся неоднородностью желчи, наличием в желчном пузыре взвеси микрочастиц, замазкообразной желчи. БС приводит к развитию желчнокаменной болезни (ЖКБ), наиболее успешно поддающейся терапии. Во всем мире наблюдается увеличение числа пациентов с ЖКБ, что делает актуальным диагностику этого заболевания на ранней стадии и позволяет своевременно назначать лечение. Учитывая, что ЖКБ часто протекает бессимптомно, необходимо активное выявление пациентов, особенно при наличии факторов риска развития заболевания. Вместе с тем четких, конкретных и общепринятых схем терапии пациентов с БС пока так и не разработано. В основе медикаментозного лечения лежат препараты урсодезоксихолевой кислоты, артишока полевого, спазмолитики. Важная роль отводится немедикаментозным методам лечения, включающим диету, терапию минеральными водами, физиотерапию, лечебную физкультуру. Обзор наиболее важных источников литературы позволит врачам осознанно подходить к терапии этой стадии ЖКБ.

**Ключевые слова:** билиарный тракт, желчный пузырь, билиарный сладж, урсодезоксихолевая кислота, артишок полевой, мебеверина гидрохлорид, дисбиоз.

#### **DYSFUNCTION OF THE BILIARY TRACT WITH BILIARY SLUDGE AS AN INITIAL STAGE OF CHOLELITHIASIS**

**M. A. Ledyankina, M. V. Pachkunova, N. V. Yal'tzewa**

**ABSTRACT** Biliary sludge is a condition characterized by inhomogeneous bile and a suspension of microparticles in the gallbladder. Biliary sludge is the initial stage of cholelithiasis, which is most successfully respond to treatment. There is an increase in the number of patients with cholelithiasis all over the world. The latter makes it urgent to reveal the disease at the stage of biliary sludge and to prescribe therapy early. It will significantly reduce the cost of subsequent surgical treatment of the disease and possible postoperative complications. The drug therapy of biliary sludge is based on ursodeoxycholic acid and artichoke preparations as well as antispasmodics. Non-drug methods of treatment also play an important role and include diet, mineral water therapy, physiotherapy, and physical therapy. A review of the most important literature sources will allow doctors to consciously approach such a stage of the gallstone disease therapy.

**Keywords:** biliary tract, gallbladder, biliary sludge, ursodeoxycholic acid, artichoke, mebeverine hydrochloride, dysbiosis.

Билиарный сладж – это состояние, характеризующееся неоднородностью желчи, а в желчном пузыре (ЖП) имеется взвесь гиперэхогенных частиц, сгустки замазкообразной желчи или их сочетание. БС возникает при осаждении растворенных в желчи веществ [6, 16]. Образование БС можно рассматривать как начальную стадию ЖКБ, одной из распространенных патологий, которой страдает около 15 % населения в мире [8, 15].

Успехи в исследовании процессов желчеобразования и желчевыведения, анализе факторов риска, способствующих формированию БС, позволили разработать научную базу для создания действенных методов коррекции нарушенного состава желчи, а доступность ультразвуковой диагностики (УЗИ) БС открыла возможность для первичной и вторичной профилактики ЖКБ.

В большинстве случаев ЖКБ протекает бессимптомно и диагностируется уже на поздней стадии (образования камней), когда медикаментозное лечение практически неэффективно [5].

По данным эпидемиологических исследований, число пациентов с ЖКБ в мире каждое десятилетие увеличивается, как минимум, вдвое. Ежегодно в мире выполняется около 1,5 млн холецистэктомий (ХЭ), из них на США приходится 400–500 тыс., на Россию – 250–300 тыс. В настоящее время ХЭ по числу оперативных вмешательств занимает после аппендэктомии второе место в мире [11, 12]. Сумма затрат на оперативное лечение больных с ЖКБ в США составляет 65 миллиардов долларов [16].

Таким образом, активное выявление факторов риска развития ЖКБ и своевременно начатая терапия на стадии БС – экономически целесообразное решение, позволяющее снизить затраты на лечение заболевания и избежать потенциального хирургического вмешательства.

### **Основные аспекты образования литогенной желчи**

Желчь образуется клетками печени в объеме от 600 до 1500 мл/сут. Холерез – процесс образования желчи – происходит непрерывно. В состав желчи помимо воды входят желчные кислоты (ЖК), пигменты (в основном билирубин), жиры, холестерин, фосфолипиды и различные соли. Первичные желчные кислоты синтезируются из

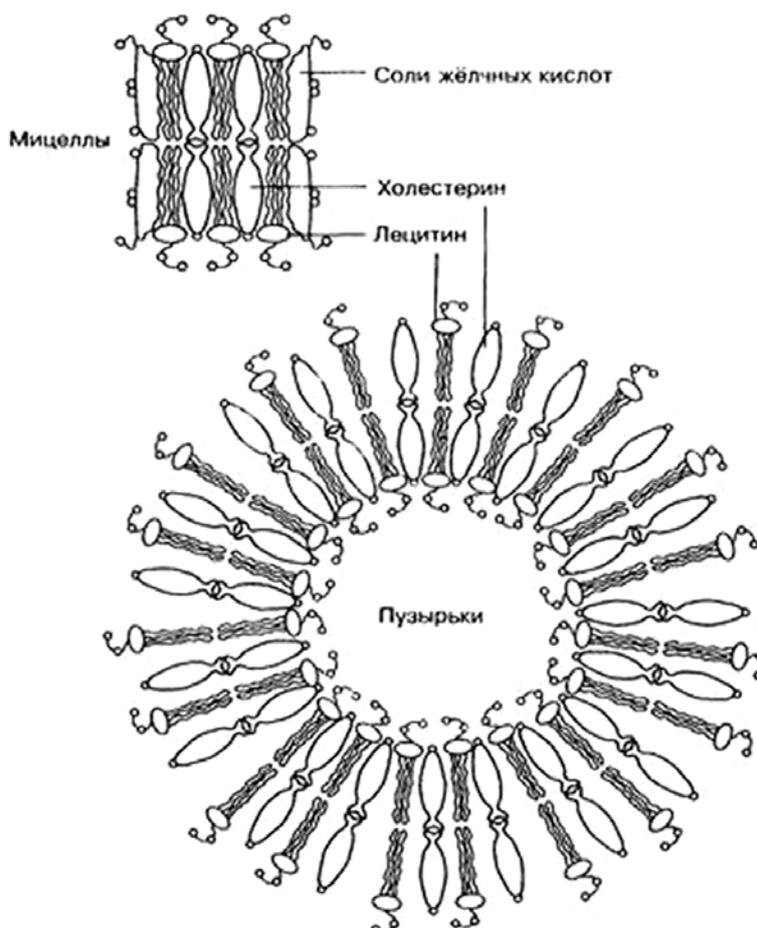
холестерина в клетках печени. К ним относят гепатотоксичные и плохо растворимые в воде кислоты, такие как хенодезоксихолевая, холевая. С течением времени происходит их конъюгация с глицином (преимущественно) и таурином, в результате чего образуются гликохолевые и таурохолевые кислоты. Они водорастворимы и нетоксичны [29, 33]. Холестерин и лецитин также синтезируются в гепатоцитах и группируются в виде везикул, так как являются абсолютно водонерастворимыми. В везикулах они формируют двойной молекулярный слой, где гидрофобные группы направлены внутрь, а гидрофильные – к воде. В норме желчь образует мицеллярный раствор. Внутренний слой сложных мицелл представлен холестерином и фосфолипидами, а наружный – ЖК. Для правильного образования мицелл необходимо, чтобы содержание ЖК было в 10 раз выше, чем уровень холестерина. Такое строение позволяет избежать осаждения компонентов желчи. Нарушение правильного соотношения холестерина, ЖК и фосфолипидов может приводить к изменению структуры мицелл и повышению литогенных свойств желчи (*рис.*).

Желчь из печени поступает в ЖП, там происходит ее концентрирование благодаря всасыванию в его стенку части воды. Основные свойства желчи как пищеварительного секрета зависят от содержания ЖК.

Содержание ЖК в организме составляет около 3 г и в зависимости от приема пищи рециркулирует от 4 до 12 раз в сутки.

При попадании ЖК в подвздошную кишку под влиянием микробиоты происходит отщепление от них аминокислот таурина и глицина (деконъюгация). Далее происходит их всасывание и перемещение по воротной вене в гепатоциты, где вновь происходит конъюгация и включение компонентов в состав желчи [14, 31]. 5–10 % объема ЖК, не всосавшихся в кишке, выводится с калом.

В толстой кишке под влиянием 7 $\alpha$ -дегидроксилазы грамположительных анаэробных бактерий, таких как клостридии, эубактерии, из невсосавшихся первичных ЖК образуются вторичные (литохолевая, дезоксихолевая), которые попадают в печень и вновь конъюгируются в гепатоцитах [31].



**Рис.** Строение мицеллы

В настоящее время большое значение в регулировании энтерогепатической циркуляции ЖК уделяется микробиоте кишечника [33]. У 100 % больных ЖКБ при посеве кала выявляются дисбиотические нарушения. У большинства пациентов отмечается снижение количества лактобактерий – менее  $10^7$  КОЕ/г у 40,9 % больных в стадии БС. Одновременно с этим выявляется увеличение доли лактозонегативных и гемолитических кишечных палочек (до 28,6 и 18,2 % соответственно) на фоне уменьшения уровня полноценных кишечных палочек и роста количества анаэробов (некоторых штаммов родов бактероидов, клостридий, эубактерий) [30].

В обычных условиях желчь стерильна главным образом за счет антибактериального действия ЖК. При снижении функции ЖП, дисфункции сфинктера Одди (СО) антибактериальные качества желчи снижаются. Данные условия, особенно сопровождающиеся дуоденальной гипертензией, способствуют проникновению бактерий из двенадцатиперстной кишки, ми-

нуя СО, в желчевыводящие пути [17, 30]. При этом бактерии становятся факторами наступления нуклеации, что приводит к формированию пигментных и холестериновых камней в ЖП. Патогенная микрофлора, полученная из ЖП пациентов, страдающих холециститом и ЖКБ, представлена условно-патогенными энтеробактериями, кишечными палочками, стрепто- и стафилококками, брюшнотифозными палочками, простейшими микроорганизмами (лямблиями) [11]. Отмечается преобладание аэробной флоры над анаэробной. Однако именно анаэробы, а также грамположительные микроорганизмы (стафилококки, пневмококки) чувствительны к антибактериальному действию желчи, в то время как грамотрицательные бактерии (кишечная палочка, шигеллы, сальмонеллы) более устойчивы к ее воздействию [29, 30, 36].

Снижение бактерицидных свойств желчи способствует развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и дисбиоза толстой кишки. В этих условиях деконъюгация ЖК воз-

никает раньше, чем в норме, в проксимальном отделе тонкой кишки, ЖК быстрее попадают в клетки печени, вследствие чего по принципу «обратной связи» уменьшается их синтез в гепатоцитах с последующим снижением концентрации в просвете кишечника. Это приводит к прогрессированию СИБР. Результатом является повышенный синтез эндотоксинов с поступлением их в печень, избыточная абсорбция холестерина и липидов и развитие системного воспаления. Ферменты и эндотоксины бактерий в совокупности с токсичными ЖК деструктивно воздействуют на эпителий кишечника, повреждая его и нарушая моторно-эвакуаторную функцию этого органа. Увеличивается время транзита по кишечнику, что усиливает образование дезоксихолевой, литохолевой и 7-кетолитохолевой кислот под действием бактерий [30].

Таким образом, в ЖП изменяется соотношение уровня конъюгированных и деконъюгированных ЖК, повышается содержание вторичных ЖК, холестерина, что создает условия для образования камней [7, 19].

Можно утверждать, что литогенная желчь образуется в результате действия ряда факторов:

1. Перенасыщения желчи холестерином. Однако это условие является недостаточным без других факторов, поскольку времени нахождения желчи недостаточно для того, чтобы произошло оседание и последующий рост кристаллов холестерина.
2. Нуклеации кристаллов моногидрата холестерина. Слияние пузырьков образует жидкие кристаллы, которые затем превращаются в твердые [10, 11].
3. Снижения моторики желчевыводящих путей вследствие гиперсекреции холестерина, уменьшения чувствительности к холецистокинину и/или автономной нейропатии [10, 13].
4. Повышения секреции муцина в ЖП на фоне увеличения пула вторичных ЖК и гиперсекреции холестерина. Дефицит солей ЖК и фосфолипидов не позволяет формироваться полноценным мицеллам. Это способствует быстрому формированию кристаллов холестерина и образованию камней.
5. Действия кишечных факторов. Дисбиоз кишечника приводит к нарушению энтерогепа-

тической циркуляции ЖК, а уменьшение их поступления в кишечник усугубляет дисбиоз. Поскольку кишечные бактерии осуществляют биотрансформацию ЖК и регулируют их метаболизм, то измененная микробиота кишечника может быть причиной и следствием изменения соотношения уровня ЖК и образования камней. Значение имеют также повышенное всасывание холестерина и нарушение перистальтики кишечника.

### **Факторы риска развития билиарного сладжа как начальной стадии желчнокаменной болезни**

К факторам риска развития ЖКБ относят [5, 13, 21, 24, 26]:

1. Принадлежность к женскому полу. Отличия в заболеваемости ЖКБ у мужчин и женщин появляются после полового созревания, следовательно, следует предположить воздействие женских половых гормонов на изменение биохимического состава желчи. Известно, что в период менопаузы происходит изменение гормонального профиля, который приводит к снижению сократительной способности ЖП. С возрастом различие в заболеваемости ЖКБ у женщин и мужчин сглаживается, и после 50–59 лет соотношение составляет 1,2 : 1.
2. Беременность. Частые беременности и роды играют немаловажную роль в развитии холелитиаза, поскольку изменяют гормональный фон женщины, приводя к снижению сократительной функции ЖП в эти периоды.
3. Возраст. Выявлена четкая корреляция возникновения ЖКБ с возрастом. Наиболее часто заболевание регистрируется в возрасте 40–69 лет.
4. Отягощенная наследственность по ЖКБ, увеличение риска развития камней в пять и более раз.
5. Диетические факторы:
  - гиперлипидемия, «западный» тип питания, избыточная масса тела. По подтвержденным источникам, у 20 % людей с метаболическим синдромом возникает ЖКБ;
  - голодание, низкокалорийная диета с быстрой потерей веса, перенесенные бариатрические вмешательства вызывают камнеобразование в ЖП у 30 % пациентов;

– парентеральное питание за счет снижения сократительной способности ЖП и спазма СО.

6. Ряд заболеваний и состояний, таких как полипозная форма холестероза ЖП, воспалительные заболевания кишечника, цирроз печени, сахарный диабет, хронические запоры, папиллосфинктеротомия в анамнезе [21].

7. Лекарственная терапия (комбинированные оральные контрацептивы, фибраты, цефалоспорины). Зафиксировано выявление БС у женщин, принимающих гормональные контрацептивы. Основной причиной этого является повышение уровня эстрогенов в крови, которые усиливают всасывание холестерина в кишечнике и его секрецию в желчь.

8. Синдром Жильбера. В работе греческих ученых обнаружена взаимосвязь синдрома Жильбера с возникновением БС, а впоследствии – ЖКБ [35].

9. В настоящее время ведутся исследования, доказывающие связь нарушения микробиоты с формированием БС. Исследование азиатских коллег [37], опубликованное в 2023 году, выявило взаимосвязь нарушения кишечной микробиоты с риском развития ЖКБ. Анализ подгрупп показал более высокую частоту образования камней в ЖП у пациентов с *Helicobacter pylori*. Это может быть связано со способностью *Helicobacter pylori*, инфицирующей ЖП, нарушать его сократительную функцию, тем самым способствуя осаждению желчи.

Необходимо отметить, что в последние десятилетия регистрируется рост заболеваемости ЖКБ у детей и подростков, что связывают с неправильным питанием и, соответственно, появлением избыточной массы тела.

Мы провели работу, согласно которой получены собственные данные о факторах риска развития БС. Исследована группа из 35 человек: 27 женщин и 8 мужчин, средний возраст –  $50,4 \pm 1,3$  года. Для анализа и оценки факторов риска развития заболевания был разработан специальный опросник, в котором подробно оценивался анамнез жизни и заболевания, наследственная предрасположенность, сопутствующая патология, препараты, используемые для ее лечения, бариатрические операции, характер питания, наличие ожирения и прочие факторы риска развития БС, данные клинического и био-

химического анализов крови, инструментальных методов исследования – УЗИ органов брюшной полости (ОБП). По результатам анкетирования выявлены следующие факторы риска: 100 % – возраст после 45 лет у женщин, 100 % – существенные погрешности в питании (нарушение здорового питания), 95 % – сопутствующая патология (хронические заболевания печени: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, синдром Жильбера, сахарный диабет, воспалительные заболевания кишечника, системные заболевания), 90 % – наследственность, 15 % – прием глюкокортикостероидов по поводу сопутствующей патологии, 15 % – прием комбинированных оральных контрацептивов с лечебной и контрацептивной целями. 10 % женщин обратились после беременности и родов, 5 % пациентов после выполнения бариатрической операции и резкого снижения массы тела. Таким образом, в повседневной практике зачастую встречаются пациенты с комбинацией факторов риска развития БС, и наша задача – вовремя распознать заболевание и диагностировать.

### **Клинические проявления, диагностика, лечение и профилактика желчнокаменной болезни у пациентов с предкаменной стадией**

В обычных условиях БС может себя никак не проявлять и является случайной находкой.

Наличие клинической симптоматики и ее выраженность определяется типом сладжа. У 1/3 больных с замазкообразной желчью и микролитиазом клинических симптомов не будет. При сочетании сгустков эхонеоднородной желчи с микролитиазом во всех случаях отмечаются проявления билиарной дисфункции. Редко БС может приводить к желчной колике, холангиту, панкреатиту [6, 34]. Необходимо отметить, что у 75 % пациентов с идиопатическим панкреатитом обнаруживается БС [25].

Диагностическое исследование для обнаружения ранней стадии ЖКБ важно для своевременного лечения и предотвращения прогрессирования заболевания. При этом изменений в общепринятых лабораторных анализах, как правило, не обнаруживается. Однако может определяться увеличение содержания в крови холестерина.

Доступным и надежным методом, позволяющим диагностировать наличие БС, является УЗИ органов брюшной полости (УЗИ ОБП). Важно для клинической практики выделение нескольких типов сладжа:

1-й тип – микролитиаз – взвесь гиперэхогенных частиц, смещаемых при изменении положения тела и не дающих «акустической тени»;

2-й тип – замазкообразная желчь со сгустками;

3-й тип – комбинация сгустков замазкообразной желчи с микролитами [2, 21].

Всем пациентам с БС необходимо начинать лечение с выполнения общережимных моментов. Большое значение отводится диетотерапии. Принимать пищу нужно каждые 3–4 часа, избегать длительных периодов голодания. Не следует переедать, так как это приводит к повышению давления в двенадцатиперстной кишке, нарушению оттока желчи, может вызывать боли и диспептические явления.

В питании нужно ограничить насыщенные жиры (сыры, сливочное масло, жирные сливки и т. д.) и быстрые углеводы [1].

Основным лекарственным средством для лечения начальной стадии ЖКБ являются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [23].

УДХК обладает способностью тормозить процесс камнеобразования благодаря трем механизмам действия:

- уменьшение синтеза холестерина в печени в результате воздействия на КоА-редуктазу;
- снижение его всасывания в кишечнике;
- выравнивание равновесия желчные кислоты – холестерин вследствие нормализации образования сложных мицелл.

Все эти процессы приводят к снижению литогенности желчи [22].

В зависимости от формы БС, выраженности клиники определяется длительность лечения. Одно-двухмесячного курса УДХК будет достаточно при БС в виде взвеси. При 2-м и 3-м типе сладжа необходима более длительная терапия. Препараты УДХК применяются в дозировке 10–15 мг/кг массы тела один раз в сутки на ночь. После проведенного курса терапии назначается повторное УЗИ ОБП для оценки состояния желчи.

Для уменьшения болевого синдрома используются препараты со спазмолитическим действием. Хорошо изученным селективным миотропным спазмолитиком является мебеверин гидрохлорид, оказывающий блокирующее действие на быстрые натриевые каналы, вследствие чего прекращается мышечный спазм и купируется боль [23, 32].

В практике лечения БС используется высоко-селективный в отношении СО спазмолитик гимекромон. Препарат действует подобно холецистокинину, вызывая расслабление СО. Кроме того, гимекромон увеличивает образование желчи и при этом не снижает моторику ЖКТ в целом.

Комбинация УДХК и спазмолитика дает наиболее выраженный эффект. Это подтверждает исследование О. Н. Минушкина и др. [21]. На основании результатов исследования авторами показано, что для пациентов с 1-м типом БС дозировка УДХК составляет 10 мг/кг массы тела, а длительность терапии – один месяц. При наличии замазкообразной желчи или сочетанном типе сладжа авторы рекомендуют увеличить дозу УДХК до 15 мг/кг массы тела, а в ряде случаев – до 20 мг/кг массы тела, а также удлинить сроки лечения (три месяца и более) и комбинировать терапию УДХК с селективными спазмолитиками [21].

Поддерживающая терапия необходима после устранения БС для профилактики его повторного возникновения. УДХК применяется в дозе 5 мг/кг однократно на ночь в течение трех месяцев. Такие курсы необходимо проводить раз в полгода продолжительностью до нескольких лет [3].

После устранения БС пациентам необходимо регулярно, 2–3 раза в год, выполнять УЗИ ОБП и биохимическое исследование крови (уровень общего холестерина, маркеров цитолиза и холестаза печени).

Успешным в лечении БС в составе комбинированной терапии оказался артишок полевой. В исследовании И. В. Маева и др. [20] указано, что терапия данным препаратом в течение четырех недель по 2 таблетки три раза в день, в ста процентах случаев устраняет БС 1-го и 2-го типов по данным УЗИ ОБП. Препарат оказывает комплексное воздействие: увеличивает холерез и холекинез, повышает содержание ЖК в желчи,

снижает синтез холестерина в печени, нормализует моторику ЖП [20, 27].

Положительный эффект оказывает включение в комплексную терапию БС лечебной физкультуры, физиотерапии. Данные лечебно-профилактические мероприятия направлены на снижение литогенности желчи и улучшение моторики ЖП [22]. К таким методикам относят лечебную гимнастику, водолечение [9], аппаратную физиотерапию (низкочастотные импульсные токи, магнитные поля, инфракрасный лазер и др.).

Понимание механизмов камнеобразования в ЖП, уменьшение или устранение факторов риска, ранняя диагностика БС, эффективное лечение (достаточное по продолжительности, правильный подбор медикаментозной терапии), назначение поддерживающей терапии и контрольные мероприятия позволят предупредить переход БС в стадию камнеобразования. Такая тактика является экономически эффективным решением, существенно снижающим затраты на последующее лечение на стадии камнеобразования.

## ЛИТЕРАТУРА

- Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. Билиарный сладж: возможности консервативной терапии. *Лечебное дело*. 2016;3:14-20.
- Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Серкова М.Ю., Скворцова Т.Э., Селиверстов П.В., Шевяков М.А., Ситкин С.И. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия. *Терапевтический архив*. 2021;2:179-186 <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200638>.
- Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты. *Consilium Medicum*. 2008;7(6):460-463.
- Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю., Тронина Д.В., Сучкова Е.В., Ляпина М.В., Хохлачева Н.А. Желчнокаменная болезнь как возможное проявление системной патологии органов пищеварения. *Терапевтический архив*. 2015;2:54-58.
- Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика. *Архивъ внутренней медицины*. 2016;6(3):30-35. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-30-35>
- Гирса В.Н., Немцов Л.М. Билиарный сладж: клиническое значение и диагностика. *Вестник ВГМУ*. 2013;4.
- Григорьева И.Н., Романова Т.И. Основные факторы риска и качество жизни у больных желчнокаменной болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;4:21-25.
- Григорьева И.Н., Малютина С.К., Воевода М.И. Роль гиперлипидемии при желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;4:64-68.
- Ефименко Н.В., Кайсинова А.С., Федорова Т.Е., Ботвинева Л.А. Эффективность курортной терапии с применением питьевых минеральных вод эссентукского типа при лечении неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2015;92 (3):14-17.
- Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Билиарная патология у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008;6.
- Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. Москва: Атмосфера; 2006:416.
- Иванченкова Р.А., Атькова Е.Р. Основные вопросы патогенеза, диагностики, лечения хронических заболеваний желчного пузыря. *Практическое руководство для врачей*. Москва; 2012:32.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О. Клинические рекомендации гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;28(3):64-80
- Ильченко А.А. Желчные кислоты в норме и при патологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;4:3-13.
- Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. Москва: Анахарсис; 2006:226.
- Ильченко А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа. *Российский медицинский журнал*. 2010;18:28.
- Ильченко А.А., Мечетина Т.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: этиология, патогенез, клинические проявления. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;5:99-108.
- Ильченко И.И., Делюкина О.В. Клинические аспекты билиарного сладжа. *Consilium Medicum*. 2007;9(7):23-32.
- Киселева Л. Г., Лосева Е. С., Попова М. М., Сазонова Ю.Н., Билиарная атрезия: клинический случай. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2023;28(2):49-52. [https://doi.org/10.52246/1606-8157\\_2023\\_28\\_2\\_49](https://doi.org/10.52246/1606-8157_2023_28_2_49).
- Котрова А.Д., Саладин К.А., Шишкин А.Н. Микробиота кишечника и энтерогепатическая циркуляция желчных кислот. *Здоровье – основа че-*

- ловческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2020;1:553-559.
21. Маев И.В., Дичева Д.Т., Бурагина Т.А. Диагностика и лечение билиарного сладжа у больных язвенной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007;4:69-72.
  22. Мишушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новоженова Е.В., Васильченко С.А., Гурова Н.Ю. Билиарный сладж: диагностика и лечение в условиях поликлиники. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;9.
  23. Мишушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новоженова Е.В. Билиарный сладж: решенные и нерешенные вопросы. *Медицинский совет*. 2018;14:90-95.
  24. Мишушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Шапошникова О.Ф. Урсодезоксихолевая кислота в лечении больных с билиарным сладжем. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;3:10-13.
  25. Мироджова С.Г. Влияние беременности на химический состав желчи и функциональное состояние желчного пузыря. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2001;XI(5);прил. 15: 94.
  26. Митькова В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. В 4 т. Т. 1. Москва: Видар; 1996:336.
  27. Никитин Ю.П., Григорьева И.Н. Женские половые гормоны и некоторые другие факторы в патогенезе желчнокаменной болезни. *Терапевтический архив*. 2005;2:89-92.
  28. Пономаренко Г.Н. Физиотерапия. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 140-154.
  29. Призенцов А.А., Лобанков В.М., Скуратов А.Г. Желчнокаменная болезнь: состояние проблемы. *Проблемы здоровья и экологии*. 2012;3(33).
  30. Рукосуева Т.В. Микробиологический аспект желчнокаменной болезни и ее осложнений воспалительного характера. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011;4-2.
  31. Таланова И.Е., Барсегян О.К., Малышкина А.И., Покровский Е.Ж., Шагина В.Н., Опыт ведения беременности и родов у пациентки с подпеченочной портальной гипертензией. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2023;28(2):53-56. [https://doi.org/10.52246/1606-8157\\_2023\\_28\\_2\\_53](https://doi.org/10.52246/1606-8157_2023_28_2_53).
  32. Хохлачева Н.А., Глазырина Н.Н., Лукашевич А.П., Вахрушев Я.М., Косарева Т.С. Роль микрофлоры кишечника в развитии желчнокаменной болезни (обзор литературы). *Архив в внутренней медицине*. 2020;1:31-37.
  33. Чернядьев С.А. Хирургические болезни: учебно-методическое пособие. Екатеринбург; 2018:20.
  34. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н. Современные подходы к терапии пациентов с билиарным сладжем: как подобрать оптимальную схему? *Медицинский алфавит*. 2019;1(6):5-12. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-6\(381\)-5-12](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-6(381)-5-12).
  35. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary sludge. *Annals of Internal medicine*. 1999;130(4):301-311. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-4-199902160-00016>.
  36. Tsezou A, Tzetis M, Giannatou E, Spanos I, Roma E, Fretzayas A, Kanavakis E, Kitsiou-Tzeli S. Gilbert syndrome as a predisposing factor for cholelithiasis risk in the Greek adult population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2009;Feb;13(1):143-146. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2008.0095>.
  37. Wang Y, Qi M, Qin C, Hong J. Role of the biliary microbiome in gallstone disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Dec;12(12):1193-1205. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1533812>.
  38. Wu S, Zhu W, Wang X, Zhao K, He B, Peng Z, Yang J. Relationship between different intestinal microflora and cholelithiasis: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*. 2023;46(11):4780-4782. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2023.05.091>.