

Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа

Л.И. Буторова¹, М.Д. Ардатская², М.А. Осадчук¹, А.Э. Дробышева³, Е.А. Загребина⁴, Н.Г. Кадникова⁵, М.А. Калашникова⁶, Е.И. Лукьянова⁷, Л.Н. Павлова⁸, Р.Г. Плавник⁹, Е.В. Саяутин¹, Т.Б. Топчий², С.Н. Трунова¹⁰, Е.М. Туяева¹, Н.Ю. Шустова⁴

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

³Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» (ЗНЦ РЖД «Медицина»), Москва, Россия;

⁴ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России», Москва, Россия;

⁵ФГБУЗ «Центральная клиническая больница восстановительного лечения» ФМБА России, дер. Голубое, Московская область, Россия;

⁶ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

⁷ГБУЗ «Городская поликлиника №201» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁸ООО «Медицинский центр "Аксис"», Зеленоград, Россия;

⁹ООО «ИЗОКАРБ», Москва, Россия;

¹⁰АО «Клиника К+31», Ярославль, Россия

Резюме

В клинической классификации желчнокаменной болезни билиарный сладж (БС) выделяется как предкаменная стадия. Препаратом с доказательной базой эффективного и безопасного воздействия на БС является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Для клинической практики остается важным вопросом терапевтическая эквивалентность разных препаратов УДХК.

Цель. Проведение сравнительного анализа эффективности применения препаратов УДХК – Урсофальк с другими препаратами УДХК – для лечения БС в фиксированной дозе 10 мг/кг массы тела.

Материал и методы. Группу наблюдения составили 225 пациентов с разными типами БС. В рандомизированных группах сравнение эффективности препаратов УДХК в растворении БС определялось по данным ультразвукового исследования желчного пузыря (ЖП). Для изучения влияния сравниваемых препаратов на сократительную функцию ЖП проводилась динамическая ультразвуковая холецистография по стандартизированной методике. При анализе влияния урсотерапии на клинические проявления БС оценивалась динамика синдрома билиарной боли и диспепсических расстройств.

Результаты. При сравнительном анализе эффективности препаратов УДХК на лизис БС с высокой степенью достоверности установлено преимущество Урсофалька: через 3 мес – у 80%, а через 6 мес терапии – у 95,65% пациентов выявлен регресс БС. В группе пациентов, принимавших другие УДХК, соответствующие показатели – 46,36 и 67,27%. Наибольшая эффективность урсотерапии продемонстрирована при варианте БС по типу взвеси гиперэхогенных частиц, наименьшая – при варианте по типу замазкообразной желчи в виде подвижных или фиксированных сгустков. При последнем варианте БС прослежена связь успешности лизиса с продолжением срока приема УДХК до 6 мес и предпочтительным выбором Урсофалька. Нормализация сократительной функции ЖП отмечена у пациентов, принимавших Урсофальк.

Заключение. С позиции терапевтической эффективности препаратом выбора для лечения БС, независимо от его типа, является Урсофальк, доказавший лучшую динамику литолиза БС, восстановления сократительной функции ЖП, купирования клинической симптоматики.

Ключевые слова: билиарный сладж, Урсофальк.

Для цитирования: Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А. и др. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. Терапевтический архив. 2020; 92 (8): 60–65. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000700

Comparative effectiveness of ursodeoxycholic acid preparations in the treatment of biliary sludge

L.I. Butorova¹, M.D. Ardatskaya², M.A. Osadchuk¹, A.E. Drobysheva³, E.A. Zagrebina⁴, N.G. Kadnikova⁵, M.A. Kalashnikova⁶, E.I. Lukyanova⁷, L.N. Pavlova⁸, R.G. Plavnik⁹, E.V. Sayutina¹, T.B. Topchiy², S.N. Trunova¹⁰, E.M. Tuayeva¹, N.U. Shustova¹⁰

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Central State Medical Academy, Moscow, Russia;

³Private Healthcare Institution "Central clinical hospital "RZD-Medicine" (NCC RZD "Medicine"), Moscow, Russia;

⁴Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia;

⁵Central Clinical Hospital for Rehabilitation Treatment, Goluboe village, Moscow region, Russia;

⁶Joint Hospital and Polyclinic, Moscow, Russia;

⁷City Polyclinic №201, Moscow, Russia;

⁸Axis Medical Center, Zelenograd, Russia;

⁹ISOCARB, Moscow, Russia;

¹⁰Clinic K+31, Yaroslavl, Russia

In the clinical classification of cholelithiasis, biliary sludge (BS) is distinguished as the pre-stone stage. Ursodeoxycholic acid (UDCA) is a drug with an evidence base for effective and safe effects on BS. The therapeutic equivalence of various UDCA drugs remains an important issue for clinical practice.

Aim. To conduct a comparative analysis of the effectiveness of the use of UDCA: Ursosalk with other UDCA drugs for the treatment of BS in a fixed dose of 10 mg/kg of body weight.

Material and methods. The observation group consisted of 225 patients with various types of BS. In randomized groups, the comparison of the effectiveness of UDCA drugs in the dissolution of BS was determined by the data of ultrasound of the gallbladder. Dynamic ultrasound cholecystography using a standardized technique was performed to study the effect of the compared drugs on the contractile function of

the liver. When analyzing the impact of ursotherapy on the clinical manifestations of BS, the dynamics of biliary pain syndrome and dyspeptic disorders were evaluated.

Results. A comparative analysis of the effectiveness of UDCA drugs for BS lysis with a high degree of confidence established the advantage of Ursolfalk: after 3 months in 80%, and after 6 months of therapy in 95.65% of patients, a regression of BS was detected. In the group of patients who took other UDCA, the corresponding indicators were 46.36% and 67.27%. The greatest effectiveness of ursotherapy was demonstrated in the BS variant by the type of suspension of hyperechogenic particles, the lowest in the variant by the type of putty-like bile in the form of mobile or fixed clots. In the last variant of BS, the relationship between the success of lysis with the extension of the UDCA intake period to 6 months and the preferred choice of Ursolfalk was traced. Normalization of the contractile function of the gallbladder was noted in patients who took Ursolfalk.

Conclusion. From the standpoint of therapeutic effectiveness, the drug of choice for the treatment of BS, regardless of its type, is Ursolfalk, which has proven the best dynamics of BS lysis, recovery of the contractile function of the gastrointestinal tract, and relief of clinical symptoms.

Keywords: biliary sludge, Ursolfalk.

For citation: Butorova L.I., Ardatskaya M.D., Osadchuk M.A., et al. Comparative effectiveness of ursodeoxycholic acid preparations in the treatment of biliary sludge. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (8): 60–65. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000700

БС – билиарный сладж
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ЖП – желчный пузырь
КО – коэффициент опорожнения
РФ – Российская Федерация

УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВ – фракция выброса
ХС – холестерин

Билиарный сладж (БС) входит в континуум желчнокаменной болезни (ЖКБ) и рассматривается как ступень, предшествующая формированию холестериновых камней.

Наличие БС является фактором риска не только прогрессирования процессов холелитиаза, но и развития острых и хронических воспалительных процессов в желчном пузыре (ЖП) и желчевыводящих путях, папиллита и стенозирования отверстия большого дуоденального сосочка, билиарного панкреатита; потенцирует формирование дисфункции сфинктера Одди после операции холецистэктомии. Анализ большинства наблюдений за пациентами с БС доказывает развитие осложнений примерно у 1/3 больных [1].

Однако до сих пор нет единого алгоритма по выявлению пациентов с БС, тактике их лечения и последующего наблюдения. В настоящее время единственным препаратом с всеслойной доказательной базой патогенетически обоснованного, клинически эффективного и безопасного воздействия на различные звенья билиарного литогенеза является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [2]. В Российской Федерации (РФ) наиболее распространенным европейским брендовым препаратом УДХК является немецкий препарат Урсофальк (Dr Falk Pharma GmbH).

Литолитические свойства терапевтических доз УДХК в отношении БС обусловлены, во-первых, снижением степени насыщения желчи холестерином – ХС (примерно на 40–60%) посредством уменьшения его абсорбции в кишечнике и понижения синтеза ХС в печени за счет ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы. Во-вторых, УДХК, благодаря высокой гидрофильности, увеличивает дисперсию ХС из сладжа с формированием жидкокристаллических структур, модулирует архитектуру и состав богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи, что приводит к снижению ее вязкости и улучшению оттока. Ключевую роль в реализации литолитического действия УДХК на БС играют быстрое достижение и поддержание концентрации УДХК в пузырной желчи [3, 4].

Дополнительный вклад в лечение билиарной патологии вносит восстановление сократимости ЖП в результате цитопротективного и противовоспалительного эффектов урсотерапии на мышечные клетки стенки ЖП. В экспериментальных работах показана способность УДХК к подавлению процессов перекисного окисления липидов и воспаления

(преимущественно за счет снижения уровня простагландина E_2 и каталазной активности, «инактивирования» повреждающего действия хенодесоксихолевой кислоты в мышечных клетках ЖП и повышения их чувствительности к холецистокинину) [5, 6].

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке РФ представлено достаточное количество препаратов УДХК. Но сложности восприятия информации о технологических специфических тонкостях получения действующего вещества на разных производствах, множество нюансов особенностей фармакокинетики, фармацевтической и биологической тождественности активной субстанции и, главное, отсутствие четких данных о сравнительной реальной терапевтической эквивалентности препаратов УДХК при лечении БС порождают неуверенность как у врачей, так и у пациентов в правильности выбора того или иного лекарственного средства.

Цель исследования – проведение сравнительной оценки терапевтической эффективности применения препаратов УДХК для лечения БС в фиксированной дозе 10 мг/кг массы тела в течение 6 мес. Для реализации поставленной цели изучено влияние референтного препарата УДХК – Урсофальк в сравнении с другими препаратами УДХК на лечение пациентов с БС в реальной клинической практике.

Основные задачи:

1. Сравнить действие препаратов УДХК: Урсофальк и другие УДХК – на регресс разных вариантов БС по данным ультразвукового исследования (УЗИ).
2. Сопоставить динамику клинической симптоматики БС (билиарной боли и симптомов билиарной диспепсии) при проведении лечения препаратом Урсофальк или другими УДХК.
3. Проанализировать воздействие препаратов УДХК на моторно-эвакуаторную функцию ЖП у пациентов с БС.

Материал и методы

Открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое проспективное исследование проводилось на базе поликлиник г. Москвы.

Группу наблюдения составили 225 пациентов, проходивших амбулаторное лечение УДХК, в возрасте от 20 до

65 лет с БС, верифицированным по данным УЗИ. В исследуемой группе больных определялись разные варианты БС: у 133 (59,11%) – в виде взвеси гиперэхогенных частиц, у 32 (14,22%) – неоднородная желчь с формированием уровня, у 60 (26,67%) – замазкообразная желчь в виде подвижных или фиксированных сгустков.

Больные рандомизированы на 2 группы: 1-я ($n=115$) – принимали Урсофальк 10 мг/кг всю дозу однократно на ночь, 2-я ($n=110$) – в тех же дозировке и режиме другие препараты УДХК. Пациенты двух групп сопоставимы по возрасту, полу, антропометрическим данным, УЗИ-характеристикам БС, клиническим проявлениям заболевания (табл. 1).

В исследование не включались больные с тяжелой сопутствующей патологией, острым или хроническим холециститом и панкреатитом, пептической язвой желудка и/или двенадцатиперстной кишки, функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта, беременные и кормящие грудью, а также при невозможности выполнения рекомендаций по диете или медикаментозной терапии. Критериями исключения из исследования являлись низкая приверженность лечению, зафиксированное нарушение лечебного режима, развитие осложнений БС, употребление алкоголя.

Всем больным проводили клиническое обследование, биохимическое исследование сыворотки крови, включающее определение аланин-, аспартатаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, билиру-

бина, общего белка, амилазы; общеклинический анализ крови, мочи и исследование кала, электрокардиографию, эзофагогастродуоденоскопию с осмотром парафатеральной зоны двенадцатиперстной кишки.

Эффективность препаратов УДХК в растворении БС определялась по данным УЗИ ЖП до лечения и на фоне терапии. В связи со сложностью количественного учета объема БС анализировалось число пациентов с полным разрешением складжа по результатам УЗИ через 3 и 6 мес терапии.

При сравнительном анализе влияния урсотерапии на клинические проявления БС у исследуемых пациентов оценивалась динамика синдрома билиарной боли и диспепсических расстройств (горечь в ротовой полости, тошнота, отрыжка). Степень выраженности синдромов билиарной боли и диспепсии учитывалась отдельно в баллах до начала терапии и через 3 и 6 мес лечения: 0 баллов – симптомов нет; 1 балл – симптом слабовыраженный с редкими эпизодами клинических проявлений, не нарушающих физической и умственной активности больного, не требующий приема лекарственных средств; 2 балла – симптом умеренно выраженный, существенно не нарушающий дневную активность больного, но заставляющий принимать лекарственные средства в порядке самопомощи; 3 балла – симптом выраженный, делающий невозможным выполнение обычной деятельности и требующий обращения к врачу.

Для изучения влияния УДХК на сократительную функцию ЖП исследуемым пациентам проводилась динамическая ультразвуковая холецистография по стандартизированной методике. Воздействие УДХК на холерез определялось путем сравнения показателей коэффициента опорожнения (КО) и фракции выброса (ФВ) ЖП до лечения и на фоне урсотерапии.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи компьютерной программы SPSS Statistics 17.0 для Windows. В случае нормального распределения количественные переменные описывались как среднее арифметическое значение и стандартное отклонение от среднего арифметического значения (m) – $M \pm m$. Для оценки полученных результатов использовались методы статистического анализа (t -критерий Стьюдента), различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты

При изучении влияния препаратов УДХК на БС в исследуемых группах пациентов ни одного случая прогрессирования или возникновения осложнений заболевания, отрицательной динамики сонографической картины желчи в виде усиления эхонеоднородности желчи, трансформации БС в конкременты БС не зафиксировано.

При сравнительном анализе эффективности препаратов УДХК на лизис БС с высокой степенью достоверности ($p < 0,01$) установлено преимущество Урсофалька: через 3 мес у 80%, а через 6 мес терапии – у 95,65% пациентов при УЗИ выявлен полный регресс БС. В группе пациентов, принимавших другие препараты УДХК, соответствующие показатели – 46,36 и 67,27%.

Наибольшая эффективность урсотерапии продемонстрирована в 1-й группе (Урсофальк) с вариантом БС по

Сведения об авторах:

Ардатская Мария Дмитриевна – д.м.н., проф. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА. ORCID: 0000-0001-8150-307X

Осадчук Михаил Алексеевич – д.м.н., проф., зав. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0485-6802

Дробышева Анна Эдуардовна – врач-гастроэнтеролог высшей квалификационной категории, НКЦ РЖД «Медицина». ORCID: 0000-0002-1131-9127

Загребина Екатерина Александровна – к.м.н., гастроэнтеролог, ФБУЗ ЛРЦ. ORCID: 0000-0002-9896-0012

Кадникова Наталья Григорьевна – зав. отд.-нием, врач-гастроэнтеролог ФГБУЗ ЦКБВЛ. ORCID: 0000-0002-8228-0522

Калашникова Марина Алексеевна – гастроэнтеролог, ФГБУ ОБП. ORCID: 0000-0003-2606-198X

Лукьянова Елена Ивановна – врач-гастроэнтеролог высшей квалификационной категории, внештатный специалист-гастроэнтеролог Зеленоградского округа г. Москвы, ГБУЗ ГП №201. ORCID: 0000-0002-4989-9964

Павлова Людмила Николаевна – врач-гастроэнтеролог высшей квалификационной категории, ООО МЦ «Аксис». ORCID: 0000-0001-8675-429X

Плавник Роман Генрихович – к.м.н., зам. ген. дир. по науке и внедрению ООО «ИЗОКАРБ». ORCID: 0000-0001-5448-8812

Саятина Елена Витальевна – к.м.н., ассистент каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-9611-5096

Топчий Татьяна Борисовна – к.м.н., доц. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА. ORCID: 0000-0003-4491-881X

Трунова Светлана Николаевна – врач-гастроэнтеролог АО «Клиника К+31». ORCID: 0000-0001-9523-9820

Туаева Елена Михайловна – к.м.н., ассистент каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6542-2277

Шустова Наталья Юрьевна – гастроэнтеролог, ФБУЗ ЛРЦ. ORCID: 0000-0001-9190-3982

Контактная информация:

Буторова Людмила Ивановна – к.м.н., доц. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(926)185-36-80; e-mail: ludmilabutorova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4689-2844

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n=225)

	1-я группа, Урсофальк (n=115)	2-я группа, другие препараты УДХК (n=110)
Средний возраст, лет	45,32	45,28
Женщины (n, %)	64 (55,7)	61 (55,5)
Средний индекс массы тела	29,1	29,2
Клинические проявления (n, %)		
• бессимптомное	25 (21,7)	24 (21,8)
• боль билиарного типа	35 (30,4)	34 (30,9)
• билиарная диспепсия	37 (32,2)	33 (30,0)
• билиарная боль + диспепсия	18 (15,7)	19 (17,3)
Характеристика билиарного сладжа (n, %)		
• взвесь гиперэхогенных частиц	68 (59,13)	65 (59,09)
• неоднородная желчь с формированием уровня	16 (13,91)	16 (14,55)
• замазкообразная желчь в виде подвижных или фиксированных сгустков	31 (26,96)	29 (26,36)

Таблица 2. Число пациентов с сохраненным БС через 3 и 6 мес терапии по результатам УЗИ

УЗИ-характеристики БС	1-я группа, Урсофальк (n=115)			2-я группа, другие препараты УДХК (n=110)		
	исходно	через 3 мес	через 6 мес	исходно	через 3 мес	через 6 мес
Взвесь гиперэхогенных частиц	68**	4**	0**	65**	22**	6
Неоднородная желчь	16**	3**	2**	16*	11*	8
Замазкообразная желчь в виде подвижных или фиксированных сгустков	31**	16**	3**	29	26	22
Итого, n (%)	115 (100)	23 (20)	5 (4,35)	110 (100)	59 (53,64)	36 (32,73)

*p<0,05; **p<0,01.

Таблица 3. Анализ динамики клинических проявлений БС на фоне урсотерапии

Симптомы (средний балл)	1-я группа (Урсофальк)			2-я группа (другие препараты УДХК)		
	исходно	через 3 мес	через 6 мес	исходно	через 3 мес	через 6 мес
Боль билиарного типа	2,45*	1,07*	0**	2,42*	2,08	1,52*
Диспепсические симптомы	1,84*	0,85*	0,5**	1,90*	0,92	0,58*

*p<0,05; **p<0,01.

типу взвеси гиперэхогенных частиц. При УЗИ через 3 мес у 94,12% и через 6 мес – у 100% пациентов выявлено растворение БС. Во 2-й группе (другие препараты УДХК) эффективная литолитическая терапия при таком же типе БС через 3 мес отмечена у 66,15%, через 6 мес – у 89,39%.

В 1-й группе пациентов (Урсофальк) с БС по типу замазкообразной желчи в виде подвижных или фиксированных сгустков при оценке динамики лизиса установлена достоверная связь ($p<0,01$) успешности терапии с ее продолжительностью: через 3 мес – у 48,39% и через 6 мес – у 90,32%. При этом во 2-й группе (другие препараты УДХК) установлена достоверная более низкая эффективность литолиза замазкообразной желчи: через 3 мес – у 10,34%, через 6 мес – 24,14% (табл. 2).

При первоначальном обследовании пациентов бессимптомное течение БС отмечалось у 49 (21,78%) больных. При анализе динамики выраженности симптомов в баллах установлено достоверно более выраженное уменьшение синдрома билиарной боли и диспепсии у пациентов 1-й группы (Урсофальк) уже в первые месяцы лечения. У пациентов 2-й группы (другие препараты УДХК) средний балл выраженности боли достоверно уменьшился к 6-му месяцу терапии.

Через 3 мес выраженность боли уменьшилась на 56,3%, симптомы диспепсии – на 53,8% в 1-й группе, во 2-й – соответственно на 14,1 и 51,6% (табл. 3).

Нежелательные явления при применении УДХК встречались редко и не приводили в данном наблюдении к отмене терапии.

При УЗИ билиарной системы выявлено, что ЖП у всех пациентов, включенных в исследование, располагался в обычном месте, у 68% больных имел грушевидную форму и у 32% – овальную форму. В 35% случаев выявлялись перегибы и в 5% – внутривисцеральные перетяжки в области шейки ЖП. У большинства исследуемых в обеих группах по данным УЗИ диагностировалась гипомоторная дискинезия ЖП. В обеих группах до лечения средний показатель $КО<50\%$, по завершении приема УДХК КО ЖП в 1-й группе (Урсофальк) повысился на 39,5%, во 2-й – на 11,6% (табл. 4).

Обсуждение

Результаты проведенного сравнительного рандомизированного исследования доказывают, что эффективность референтного препарата УДХК Урсофальк в растворении БС,

Таблица 4. Показатели сократительной функции ЖП ($M \pm m$) у больных БС до лечения и после лечения УДХК

Исследуемый параметр	1-я группа (Урсофальк)		2-я группа (другие препараты УДХК)	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
КО, %	43±6,5*	60±6,5*	43±6,9	48±2,6
ФВ, мл	16±5,7*	29±7,1*	17±3,2	20±1,5

Примечание. КО оценивается после желчегонного завтрака.

* $p < 0,05$.

независимо от его сонографического типа, статистически достоверно выше. По данным УЗИ у 95,65% пациентов 1-й группы достигнут полный регресс БС в течение 6 мес терапии, что на 28,38% больше соответствующего показателя во 2-й группе. При этом обращает на себя внимание, что у 80% пациентов, получавших Урсофальк, разрешение БС зафиксировано уже через 3 мес лечения.

Число пациентов с неполной элиминацией БС по завершении 6 мес лечения достоверно выше во 2-й группе (другие препараты УДХК) – 36 (32,73%) человек по сравнению с 1-й группой (Урсофальк) – 5 (4,35%) человек.

Наибольшая эффективность перорального литолиза установлена у больных с БС по типу «взвесь гиперэхогенных частиц»: через 3 мес – у 94,12% в группе лечившихся Урсофальком и у 66,15% принимавших другие препараты УДХК. Сопоставимый с Урсофальком литолитический эффект других препаратов УДХК (90,77%) в отношении этого же типа БС достигнут при продлении срока лечения до 6 мес.

У пациентов с БС по типу «замазкообразная желчь в виде подвижных или фиксированных сгустков» выявлена достоверная зависимость между действенностью литолитического влияния УДХК и длительностью ее приема. В целом положительная динамика при данном типе БС прослеживается через 6 мес терапии, однако различная при анализе по группам: в 1-й группе у 90,32% выявлен регресс БС, во 2-й – только у 24,14% больных.

Подобный диапазон вариабельности литолитического эффекта (в рандомизированных группах больных) для одного и того же действующего вещества, но от разных производителей заставляет делать предположение о возможном неодинаковом качестве лекарственных препаратов, наиболее вероятно влияющих на особенности их фармакокинетики. При одинаковой дозе активного вещества различия в высвобождении, всасывании, скорости включения УДХК в энтерогепатическую циркуляцию и способности поддерживать высокие концентрации в просвете ЖП могут оказывать принципиальное влияние на лизис БС и стабилизацию нормальных реологических свойств желчи.

Исходно у большинства пациентов с БС выявлялось снижение сократительной функции ЖП, по группам среднее значение КО ЖП < 50%. При сравнении показателей динамической сонографии по завершении лечения установлена достоверная разница влияния препаратов УДХК на сократительную функцию ЖП. На фоне приема референтного препарата УДХК Урсофальк отмечены улучшение холереза и повышение сократительной функции ЖП: достоверное увеличение средних значений ФВ с $16 \pm 5,7$ до $29 \pm 7,1$ мл и КО с $43 \pm 6,5$ до $60 \pm 6,5$ % у пациентов 1-й группы. В то же время в группе пациентов, принимавших другие препараты УДХК, среднее значение КО ЖП по завершении лечения сохранилось на уровне меньше 50%.

В настоящее время установлено, что в патогенезе гипомоторной дисфункции ЖП при БС не последнюю роль играют такие компоненты желчи, как ХС (уменьшает текучесть мембран в гладкомышечных клетках стенки ЖП),

гидрофобные желчные кислоты (оказывают повреждающее действие на миоциты) [7, 8]. Экспериментальными исследованиями доказано, что УДХК можно рассматривать как прокинетическое средство, усиливающее постпрандиальное сокращение ЖП в результате снижения содержания ХС в цитоплазматической мембране миоцитов ЖП [5]. В улучшении сократительной способности гладкой мускулатуры ЖП также имеет значение предотвращение повреждения гладкомышечных клеток более гидрофобными и токсичными желчными кислотами [9]. Таким образом, логично предположить, что влияние урсотерапии на сократительную функцию ЖП коррелирует со стабильно высокой концентрацией действующего вещества в желчи. Вероятным объяснением различной эффективности стандартных суточных доз препаратов УДХК на сократительную функцию ЖП, выявленной в данном исследовании, является невозможность достижения достаточных концентраций третичной желчной кислоты в желчи при назначении нереперентного препарата.

При сравнительном анализе влияния препаратов УДХК на клинические симптомы БС выявлено достоверное преимущество влияния препарата Урсофальк на динамику уменьшения выраженности синдрома билиарной боли и диспепсических симптомов. Применение Урсофалька у пациентов с БС позволяет быстрее снизить литогенность желчи, устранить билиарную дисфункцию и компенсировать относительную билиарную недостаточность, т.е. воздействует на все потенциальные патогенетические механизмы, участвующие в формировании клинической симптоматики.

Заключение

По результатам исследования препаратом выбора для лечения разных типов БС является Урсофальк – референтный препарат УДХК в РФ и Евросоюзе, показавший лучшую динамику литолиза БС, восстановления сократительной функции ЖП, купирования клинической симптоматики.

1. В группе пациентов, получавших Урсофальк, отмечены достоверно большая частота и более быстрая динамика литолиза БС вне зависимости от его типа по сравнению с группой пациентов, проводивших лечение другими препаратами УДХК.
2. Рекомендуемая длительность курса терапии при лечении БС по типу «взвесь гиперэхогенных частиц» при назначении стандартных доз (10 мг на 1 кг массы тела) – 3 мес при назначении Урсофалька и 6 мес – при назначении других препаратов УДХК.
3. Препаратом выбора при лечении БС по типу «замазкообразная желчь в виде подвижных или фиксированных сгустков» является Урсофальк. Рекомендуемая длительность курса терапии при лечении БС по типу «замазкообразная желчь в виде подвижных или фиксированных сгустков» при назначении стандартных доз – 6 мес.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):64-80 [Ivashkin VT, Mayev IV, Baranskaya YK, et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):64-80 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80
- Абгаджав Э.З., Тельных Ю.В. Патогенетическая терапия и исходы сладжа желчного пузыря. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;128(4):67-71 [Abgadzava EZ, Telnykh YV. Pathogenetic therapy and of the gallbladder sludge outcomes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;128(4):67-71 (In Russ.)].
- Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Шапошникова О.Ф. Урсodeзоксихолевая кислота в лечении больных с билиарным сладжем. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология*. 2012;3:10-2 [Minushkin ON, Elizavetina GA, Ivanova OI, Shaposhnikova OF. Ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with biliary sludge. Effective pharmacotherapy. *Gastroenterology*. 2012;3:10-2 (In Russ.)].
- Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Калягин И.Е. Применение урсodeзоксихолевой кислоты в профилактике и лечении желчнокаменной болезни в практике врачей «первого контакта». *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2017;2:80-7 [Kazyulin AN, Goncharenko AYU, Kalyagin IE. Application of ursodeoxycholic acid for prevention and treatment of cholelithiasis in the practice of the «first contact physicians. *RMJ Medical review*. 2017;2:80-7 (In Russ.)].
- Portincasa P, Ciaula AD, Bonfrate L, Wang DQ. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012;3(2):7-20. doi: 10.4292/wjgpt.v3.i2.7
- Guarino MPL, Cong P, Cicala M et al. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut*. 2007;56(6):815-20. doi: 10.1136/gut.2006.109934
- Ильченко А.А. Обоснование применения урсodeзоксихолевой кислоты при функциональных нарушениях билиарного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;9:108-12 [Ilchenko AA. Rationale for the use of ursodeoxycholic acid in functional disorders of the biliary tract. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2011;9:108-12 (In Russ.)].
- Свистунов А.А., Буторова Л.И., Осадчук М.А. Синдром билиарной боли в свете Римских критериев IV: рациональный подход к выбору спазмолитической терапии в клинической практике. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(2):59-69 [Svistunov AA, Butorova LI, Osadchuk MA et al. The biliary pain syndrome in the context of the Rome IV diagnostic criteria: the rational approach to the choice of spasmolytic therapy in the clinical practice. *Evidence-based gastroenterology*. 2018;7(2):59-69 (In Russ.)]. doi: 10.17116/dokgastro20187259
- Behar J, Lee KY, Tompson WR, Biancani P. Gallbladder contraction in patients with pigment and cholesterol stones. *Gastroenterology*. 1989;97(6):1479-84. doi: 10.1016/0016-5085(89)90392-2
- Xiao ZL, Biancani P, Carey MC, Behar J. Hydrophilic but not hydrophobic bile acids prevent gallbladder muscledysfunction in acute cholecystitis. *Hepatology*. 2003;37(6):1442-50. doi: 10.1053/jhep.2003.50243
- Portincasa P, Di Ciaula A, van Berge-Henegouwen GP. Smooth muscle function and dysfunction in gallbladder disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004;6(2):151-62. doi: 10.1007/s11894-004-0043-0

Поступила 26.03.2020