

Результаты перорального литолиза холестерина холецистолитиаза урсодезоксихолевой кислотой

П.В. Селиверстов^{✉1}, В.Г. Радченко¹, О.П. Дуданова², Н.А. Ларина², И.В. Курбатова³, А.А. Шиповская²

¹ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия;

³Институт биологии – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ «Карельский научный центр Российской академии наук», Петрозаводск, Россия

Аннотация

Цель. Оценка эффективности применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) для лечения холецистолитиаза.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 58 пациентов с желчнокаменной болезнью: 56,9% – с камнями и 43,1% – с билиарным сладжем; женщин – 60,3%, мужчин – 39,7%, средний возраст обследованных составил 60,5±11,6 года. Бессимптомное течение было у 46,6% пациентов, болевой синдромом зарегистрирован у 53,4%. Диагноз верифицирован на основании результатов ультразвукового исследования органов брюшной полости, рентгенпрозрачность конкрементов подтверждена при рентгенологическом исследовании и при компьютерной томографии. Одиночные камни были у 63,6% и двойные – у 36,4% больных. Размер конкрементов составлял 7,71±4,15 мм (3–15 мм). Все больные имели от 3 до 5 признаков метаболического синдрома. Пациенты принимали УДХК в дозе 10–13 мг/кг в течение 6–24 мес.

Результаты. Отмечалась позитивная клиническая картина у большинства пациентов. Билиарный сладж перестал выявляться у всех пациентов через 3–6 мес, конкременты менее 5 мм – через 6 мес. Более крупные камни 5–10 мм полностью растворились через 12 мес, у 4 пациентов с камнями 14–15 мм через 18–24 мес конкременты уменьшились до 5–7 мм.

Заключение. УДХК в дозе 10–13 мг/кг оказывала 100-процентный эффект в отношении растворения билиарного сладжа через 3–6 мес и 79,3% результат – в отношении растворения конкрементов в течение 12–24 мес. Параллельно УДХК демонстрировала противовоспалительное действие, снижались маркеры воспаления и уменьшался уровень эндотоксина в крови, а также улучшался глюкозный и липидный метаболизм.

Ключевые слова: холецистолитиаз, желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, конкремент, пероральный литолиз, Урсофальк

Для цитирования: Селиверстов П.В., Радченко В.Г., Дуданова О.П., Ларина Н.А., Курбатова И.В., Шиповская А.А. Результаты перорального литолиза холестерина холецистолитиаза урсодезоксихолевой кислотой. Терапевтический архив. 2024;96(12):1206–1210.

DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203076

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Results of oral litholysis with ursodeoxycholic acid in a patient with cholesterol cholecystolithiasis

Pavel V. Seliverstov^{✉1}, Valerii G. Radchenko¹, Olga P. Dudanova², Nadezhda A. Larina², Irina V. Kurbatova³, Anastasia A. Shipovskaya²

¹Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia;

³Karelian Research Center of Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of the use of ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of cholecystolithiasis.

Materials and methods. The study involved 58 patients with cholelithiasis: 56.9% – with stones and 43.1% – with biliary sludge; women – 60.3%, men – 39.7%, the average age of the examined was 60.5±11.6 years. The asymptomatic course was in 46.6% of patients, and the pain syndrome was registered in 53.4%. The diagnosis was verified based on the results of ultrasound examination of the abdominal organs, the X-ray transparency of the concretions was confirmed by X-ray examination and computed tomography. Single stones were found in 63.6% of the patient and double stones in 36.4% of patients. The size of the concretions was 7.71±4.15 mm (3–15 mm). All patients had from 3 to 5 signs of metabolic syndrome. Patients took UDCA at a dose of 10–13 mg / kg for 6–24 months.

Results. There was a positive clinical picture in most patients. Biliary sludge ceased to be detected in all patients after 3–6 months, concretions less than 5 mm – after 6 months. Larger stones of 5–10 mm completely dissolved after 12 months, in 4 patients with stones of 14–15 mm, after 18–24 months, the concretions decreased to 5–7 mm.

Conclusion. UDCA at a dose of 10–13 mg/kg had a 100-percent effect on the dissolution of biliary sludge after 3–6 months and 79.3% result – with respect to the dissolution of concretions within 12–24 months. In parallel, UDCA demonstrated an anti-inflammatory effect, decreased inflammatory markers and decreased endotoxin levels in the blood, as well as improved glucose and lipid metabolism.

Keywords: cholecystolithiasis, gallstone disease, biliary sludge, concretion, oral litholysis, Ursofalk

For citation: Seliverstov PV, Radchenko VG, Dudanova OP, Larina NA, Kurbatova IV, Shipovskaya AA. Results of oral litholysis with ursodeoxycholic acid in a patient with cholesterol cholecystolithiasis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1206–1210.

DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203076

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Селиверстов Павел Васильевич – канд. мед. наук, доц. 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Радченко Валерий Григорьевич – д-р мед. наук, проф., проф. 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»

[✉]Pavel V. Seliverstov. E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5623-4226

Valerii G. Radchenko. ORCID: 0000-0002-2964-9167

Введение

Распространенность желчнокаменной болезни (ЖКБ) достигает значительного уровня, поражая до 20% населения по всему миру, а после 70 лет частота ее увеличивается до 50% [1, 2]. Данная билиарная патология представляет собой серьезную проблему для здравоохранения многих стран, поскольку ассоциируется с возможным развитием таких тяжелых осложнений, как холангит, панкреатит, рак желчного пузыря (ЖП) и др. Оперативное лечение требует значительных финансовых затрат и может осложниться повреждением холедоха, кровотечением, абсцессом печени, желчным и/или бактериальным перитонитом и сепсисом, с одной стороны. С другой стороны, актуальность проблемы ЖКБ определяется сохраняющейся тенденцией к ее росту, в том числе связанной со старением населения и увеличением числа лиц, страдающих избыточным весом, ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа, неалкогольной жировой болезнью печени, дислипидемией и пр. [3, 4].

По-прежнему радикальным методом и «золотым стандартом» лечения ЖКБ остается лапароскопическая холецистэктомия, но, как показали исследования, риск возникновения и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени и общая смертность от различных причин после проведенного оперативного лечения увеличиваются почти в 1,5 раза. В связи с этим доступным и безопасным, универсальным и привлекательным является консервативный метод лечения ЖКБ – пероральный литолиз, основанный на использовании препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [3–5].

Несмотря на то, что УДХК синтезирована еще в середине прошлого столетия, она до сих пор остается одним из самых исследуемых лекарственных средств в мире. Благодаря работам немецкого ученого У. Лейшнера область клинического применения УДХК была значительно расширена и по сей день влечет за собой череду важнейших открытий ее терапевтических свойств [6, 7]. Сегодня УДХК рассматривается как физиологическая субстанция организма человека, и именно физиологичность лечебного корректирующего воздействия является ее приоритетной характеристикой среди других групп препаратов. В числе основных терапевтических эффектов, присущих УДХК, можно выделить следующие: мембраностабилизирующий, холеретический, цитопротективный, антиапоптотический, иммуномодулирующий, гипохолестеринемический, антиоксидантный, антифибротический, антихолестатический, пребиотический и литолитический. Последний эффект – литолитический – доказан одним из первых. Так, в 1981 г. группа гастроэнтерологов из Германии, возглавляемая профессором У. Лейшнером,

успешно использовала УДХК (Урсофальк) для растворения желчных камней у пациентов с хроническим гепатитом. Таким образом, использование медикаментозного литолиза позволило открыть новую веху в лечении ЖКБ* [8–10].

У человека принято выделять 3 типа камней: холестериновые, черные и коричневые пигментные. Первые встречаются значительно чаще, а их соотношение с пигментными во многом зависит от региона и популяции. Так, 80–90% всех желчных камней в европейской и североамериканской популяциях составляют именно холестериновые камни, или конкременты (ХК). Как известно, только такие камни могут растворяться под влиянием препаратов УДХК в отличие от пигментных черных и коричневых конкрементов, в составе которых содержатся кальциевые соли. В настоящее время многочисленные исследования зарубежных и отечественных авторов подтверждают эффективность препаратов УДХК в лечении холестеринового холелитиаза [11, 12].

Несмотря на это, сохраняется недостаточная осведомленность клиницистов об использовании УДХК при ЖКБ, поскольку отсутствуют рандомизированные клинические исследования, когорты описанных авторами пациентов разнородны по этническому, половому, возрастному составу, доза УДХК не стандартизована, методы диагностики ЖКБ разнородны, результаты существенно разнятся, и основным методом лечения остается лапароскопическая холецистэктомия. Существует мнение о том, что только 10% пациентов от общего числа страдающих ЖКБ поддаются консервативному лечению УДХК [1], и строгие показания для ее применения существуют для лиц с подтвержденной мутацией фосфолипидного транспортера *ABCB4* в печени [13].

Цель исследования – оценка эффективности применения УДХК (Урсофальк) для лечения холелитиаза (ХЛ).

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами проведено наблюдательное проспективное исследование, в котором приняли участие 58 пациентов с ЖКБ: 33 (56,9%) – с ХЛ и 25 (43,1%) – с билиарным сладжем (БС); женщин – 35 (60,3%), мужчин – 23 (39,7%), средний возраст обследованных составил $60,5 \pm 11,6$ года. Бессимптомное течение было у 27 (46,6%) пациентов, симптоматическое – с болевым синдромом – у 31 (53,4%). Исключались из исследования пациенты с острым и обструктивным холециститом, беременные женщины, длительно принимающие гепатотоксичные препараты, пациенты с сопутствующими заболеваниями – циррозом печени, воспалительными заболеваниями кишечника. Диагноз ЖКБ верифицирован на основании результатов ульт-

Информация об авторах / Information about the authors

Дуданова Ольга Петровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института им. проф. А.П. Зильбера ФГБОУ ВО ПетрГУ

Ларина Надежда Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института им. проф. А.П. Зильбера ФГБОУ ВО ПетрГУ

Курбатова Ирина Валерьевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. генетики Института биологии – обособленного подразделения ФГБУН ФИЦ КарНЦ РАН

Шиповская Анастасия Андреевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гигиены Медицинского института им. проф. А.П. Зильбера ФГБОУ ВО ПетрГУ

Olga P. Dudanova. ORCID: 0000-0003-2613-5694

Nadezhda A. Larina. ORCID: 0000-0002-0255-4053

Irina V. Kurbatova. Scopus ID: 6603406315;
ORCID: 0000-0001-7620-7065

Anastasia A. Shipovskaya. ORCID: 0000-0003-3830-6446

*Радченко В.Г., Ситкин С.И., Селиверстов П.В. Способ лечения больных с дисбактериозом кишечника. Патент РФ №2400235 от 27.09.2010. Режим доступа: <https://www.freepatent.ru/patents/2400235?ysclid=m4ckh5sl2m158025885>. Ссылка активна на 23.10.2024.

тразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, рентгенпрозрачность конкрементов подтверждена при рентгенологическом исследовании (обзорном снимке органов брюшной полости), у 35 – при компьютерной томографии с плотностью камней $<54,3\pm 3,8$ HU. Одиночные камни были у 21 (63,6%) пациента и двойные – у 12 (36,4%) больных; размер конкрементов составлял $7,71\pm 4,15$ мм (3–15 мм), они были подвижные, с функционирующим ЖП. Все больные имели от 3 до 5 признаков метаболического синдрома: избыточную массу тела или ожирение, дислипидемию, гипертоническую болезнь, предиабет или сахарный диабет 2-го типа. Пациенты принимали УДХК в дозе $10,37\pm 1,24$ мг/кг (10–13 мг/кг) в течение $14,3\pm 7,7$ мес (6–24 мес). Контрольное УЗИ выполняли через 3 мес при БС, через 6–12–18–24 мес – при конкрементах. Оценивали клиническую картину, определяли клинический анализ крови, уровень гликемии, липидограмму, печеночные функциональные тесты, СРБ, методом иммуноферментного анализа – провоспалительные цитокины – интерлейкин-6 – ИЛ-6 (тест-системы «Вектор-Бест», Россия), фактор некроза опухоли α – ФНО- α (Human TNF- α Platinum ELISA, eBioscience, Австрия), липополисахарид – ЛПС [ELISA Kit for Lipopolysaccharide (LPS), Cloud-Clone Corp., США]. Рассчитывали площадь ЖП, умножая длину на ширину ЖП по данным УЗИ. Статистическая обработка материала проведена с использованием программного обеспечения StatGraphics 2.1. Для оценки различий показателей в группах исследования использовали непараметрический критерий У-Уилкоксона–Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Отмечалась позитивная клиническая картина у большинства пациентов: уменьшалась боль в правом подреберье, диспепсические явления, горечь во рту (табл. 1). БС перестал выявляться у всех пациентов через 3–6 мес, конкременты менее 5 мм – через 6 мес. Более крупные камни 5–10 мм полностью исчезли через 12 мес, у 4 пациентов с камнями 14–15 мм через 18–24 мес конкременты уменьшились до 5–7 мм, им рекомендовано продолжить прием УДХК, наблюдение за ними продолжается. Таким образом, у 46 (79,3%) больных отмечалось исчезновение сладжа и камней в ЖП на фоне лечения УДХК. Параллельно уменьшалась толщина стенки ЖП и появлялась тенденция к увеличению размеров ЖП. Наряду с растворением ХК отмечались позитивные сдвиги в лабораторных тестах: снижался уровень холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, уменьшались показатели маркеров воспаления – СРБ, ИЛ-6, ФНО- α – и снижалась концентрация эндотоксина – ЛПС.

Обсуждение

УДХК (Урсофальк) в дозе 10–13 мг/кг мы применяли у 58 пациентов с разными стадиями ЖКБ (БС и конкременты ЖП), у 46 (79,3%) больных отмечалось растворение билиарного осадка через 3–6 мес и ХК в ЖП через 6–24 мес. Частота растворения ХК и сроки их исчезновения, по данным разных авторов, колеблются. Российские авторы отмечали полный лизис желчного осадка через 6 мес у 95,65–93,5% пациентов, принимавших Урсофальк в дозе 10 мг/кг [12, 14–16]. Растворение ХК <5 мм при приеме УДХК в дозе 10 мг/кг выявили итальянские исследователи у 90% пациентов через 6 мес [17] и российские исследователи через 5 лет также у 90% пациентов [18]. Желчные кислоты, в большей степени первичные, чем вторичные, являются лигандами ядерных фарнезоидных рецепторов в печени и кишечнике [19, 20].

Таблица 1. Динамика клинико-лабораторных показателей и данных УЗИ ЖП у пациентов с ХЛ на фоне лечения препаратами УДХК ($M\pm m$)
Table 1. Change over time of clinical and laboratory parameters and gallbladder ultrasound data in patients with CL during UDCA treatment ($M\pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения через 6–24 мес
Боли в правом подреберье, абс. (%)	24 (41,4%)	5 (8,6%)*
Диспепсические явления, абс. (%)	19 (32,8%)	4 (6,9%)*
Горечь во рту, абс. (%)	11 (19,0%)	3 (5,2%)*
Наличие сладжа, абс. (%)	25 (43,1%)	0 (0,0%)*
Наличие конкрементов, абс. (%)	33 (56,9%)	6 (10,3%)*
Площадь ЖП, мм ²	$2346,3\pm 67,08$	$2805,6\pm 309,00$
Толщина стенки ЖП, мм	$5,67\pm 2,60$	$3,25\pm 0,53^*$
Холестерин, ммоль/л	$6,25\pm 0,54$	$5,56\pm 0,94^*$
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	$1,40\pm 0,29$	$1,09\pm 0,24^*$
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	$3,68\pm 0,86$	$3,06\pm 0,74^*$
Триглицериды, ммоль/л	$2,38\pm 0,21$	$2,09\pm 0,30$
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	$35,6\pm 5,19$	$32,62\pm 8,25$
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	$23,6\pm 1,96$	$21,59\pm 4,38$
Щелочная фосфатаза, Ед/л	$94,6\pm 26,20$	$65,05\pm 15,35$
γ -Глутамилтранспептидаза, Ед/л	$76,2\pm 29,97$	$43,0\pm 24,00$
Билирубин, мкмоль/л	$17,65\pm 6,02$	$20,75\pm 6,99$
Глюкоза, ммоль/л	$5,91\pm 0,41$	$5,48\pm 0,62^*$
ЛПС, пг/мл	$0,28\pm 0,05$	$0,24\pm 0,03^*$
СРБ, мг/л	$6,2\pm 1,35$	$5,2\pm 1,07^*$
ИЛ-6, пг/мл	$7,23\pm 3,94$	$4,08\pm 2,54^*$
ФНО- α , пг/мл	$6,17\pm 0,9$	$4,12\pm 0,8^*$

* $p<0,05$.

В печени УДХК способствует увеличению оттока желчи из гепатоцитов, стимулируя желчносолевую помпу на билиарном полюсе гепатоцита, в результате увеличивается концентрация ЖК в желчи. ЖК вместе с фосфолипидами выполняют важную физико-химическую функцию, обеспечивая растворимость холестерина в составе мицелл в желчи. При уменьшении уровня ЖК и фосфолипидов происходит кристаллизация холестерина, нуклеация, в результате формируются конкременты, а увеличение концентрации ЖК в желчи, напротив, способствует лизису конкрементов [21]. Важно отметить, Урсофальк является референтным препаратом УДХК в Российской Федерации (и входит в Список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов) и Европейском союзе. Это означает, что все остальные препараты УДХК для регистрации в РФ и Евросоюзе обязаны предоставить данные исследований, подтверждающие полную фармакологическую и клиническую эквивалентность препарату Урсофальк.

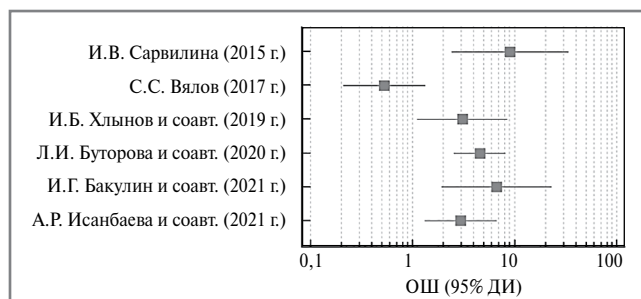


Рис. 1. Форест-диаграмма, демонстрирующая ОШ и 95% ДИ эффективности препарата Урсофальк в сравнении с другими препаратами УДХК в растворении БС через 3 мес (цит. по: [13]).

Fig. 1. Forest diagram showing the OR and 95% CI for the efficacy of Ursafalk vs. other UDCA-containing drugs in the dissolution of the biliary sludge in 3 months [cited from: 13].

Практически все исследования по клинической эффективности и безопасности УДХК в Европе начиная с 1979 г. проводились с применением препарата Урсофальк (на настоящий момент опубликовано уже более 4 тыс. научных работ). Референтность и качественная эталонность препарата Урсофальк находит отражение и в лучшем фармакокинетическом профиле препарата. Очевидно, что эффективность литолитической терапии определяется в том числе и тем, насколько удастся достичь эффективной терапевтической концентрации в месте действия препарата, в данном случае в ЖП и желчных протоках. Чем выше концентрация УДХК в ЖП, тем выше эффективность растворения БС и желчных камней. При приеме препарата Урсофальк увеличивается содержание УДХК в пуле желчных кислот до максимально физиологически возможного – 65%.

Подтверждением более высокой терапевтической эффективности референтного препарата Урсофальк в сравнении с другими препаратами УДХК являются данные недавнего метаанализа Ю.А. Кучерявого и соавт. (2022) [13], показавших, что Урсофальк оказался значительно эффективнее других препаратов УДХК в растворении БС как при оценке через 3 мес терапии (отношение шансов – ОШ 3,183, 95% доверительный интервал – ДИ 1,495–6,777), так и при 6-месячном курсе (ОШ 4,614, 95% ДИ 2,881–7,388; **рис. 1**).

Активация фарнезоидных рецепторов в кишечнике стимулирует синтез фактора роста фибробластов 19, который, в свою очередь, активирует рецепторы фактора роста фибробластов 4/β-Klotho, под влиянием которых уменьшается липогенез и увеличивается инсулинчувствительность [20]. Этим объясняется улучшение показателей липидного и углеводного метаболизма у обследованных пациентов. Кроме того, УДХК способствовала снижению активности маркеров воспаления – СРБ, ИЛ-6, ФНО-α. Данный факт был обусловлен снижением под влиянием УДХК уровня токсичных гидрофобных ЖК, повреждающих мембраны печеночного и желчнопузырного эпителия, а также снижением активности макрофагов. Вторичные ЖК, к которым относится УДХК, являются лигандами TGR5 – мембранных рецепторов желчных кислот, которые экспрессируются на макрофагах, и при активации данных рецепторов уменьшается синтез провоспалительных цитокинов в макрофагах [19, 20]. Как известно, мембранные рецепторы желчных кислот экспрессируются в L-клетках тонкой кишки, а при взаимодействии их со вторичными ЖК стимулируется синтез глюкагоноподобного пептида-1, ответственного за синтез инсулина и нормализацию углеводного

обмена. Это подтверждалось уменьшением уровня гликемии у наблюдаемых пациентов, принимающих УДХК [22].

ЖК регулируют микробиом кишечника, подавляя патогенные грамотрицательные бактерии, содержащие в структуре ЛПС, который является сильным индуктором воспаления. Он активирует тканевые макрофаги, когда попадает с кровотоком из кишечника в печень и системную циркуляцию. На фоне лечения УДХК у пациентов с ХЛ снижался уровень эндотоксина, что, вероятно, было связано с нормализацией кишечного микробиоценоза [9] и снижением числа грамотрицательных бактерий.

Заключение

УДХК в составе референтного в Российской Федерации лекарственного препарата Урсофальк в дозе 10–13 мг/кг оказывала 100% эффект в отношении растворения БС через 3–6 мес и 79,3% результат – в отношении растворения конкрементов в течение 12–24 мес. Параллельно она демонстрировала противовоспалительное действие, снижая маркеры воспаления – СРБ, ИЛ-6, ФНО-α; уменьшала уровень эндотоксина в крови и улучшала глюкозный и липидный метаболизм.

Раскрытие интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме №FMEN-2022-0009 (№ гос. регистрации №122031100064-4). При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Disclosure of interest. The study was conducted as part of the State Assignment No. FMEN-2022-0009 (State Registration No. 122031100064-4). In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «Д-р Фальк». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by "Dr. Falk" LLC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» от 22.01.2020. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the decision of the local Ethics committee of the Mechnikov North-Western State Medical University dated 22.01.2020. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Список сокращений

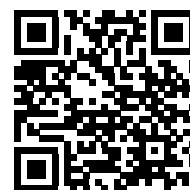
БС – билиарный сладж
ДИ – доверительный интервал
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ЖП – желчный пузырь
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ЛПС – липополисахарид
ОШ – отношение шансов

СРБ – С-реактивный белок
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ХК – холестериновые камни, или конкременты
ХЛ – холестолитиаз

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):64-80 [Ivashkin VT, Mayev IV, Baranskaya YeK, 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 Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80
- Hall L, Halle-Smith J, Evans R, et al. Ursodeoxycholic acid in the management of symptomatic gallstone disease: systematic review and clinician survey. *BJs Open*. 2023;7(2):zrac152. DOI:10.1093/bjsopen/zrac152
- Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Леденцова С.С., Маньяков А.В. Неалкогольный стеатогепатит и билиарный сладж у лиц с метаболическим синдромом. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):78-83 [Radchenko VG, Seliverstov PV, Ledentsova SS, Manyakov AV. Nonalcoholic steatohepatitis and biliary sludge in people with metabolic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(9):78-83 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688978-83
- Маньяков А.В., Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Профилактика неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с желчнокаменной болезнью после холецистэктомии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(2):44-50 [Maniakov AV, Seliverstov PV, Radchenko VG. Prevention of non-alcoholic fatty liver disease in patients with cholelithiasis after cholecystectomy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(2):44-50 (in Russian)].
- Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Ситкин С.И., и др. Медикаментозный литолиз препаратом Урсофалк. Усовершенствованная медицинская технология. СПб., 2010. 20 с. [Radchenko VG, Safronenkova IG, Sitkin SI, et al. Medikamentoyny litoliz preparatom Ursofal'k. Usovershenstvovannaya meditsinskaya tekhnologiya. Saint Petersburg, 2010. 20 s. (in Russian)].
- Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001 [Leishner U. Prakticheskoe rukovodstvo po zabolevaniyam zhelchnykh putei. Moscow: GEOTAR-MED, 2001 (in Russian)].
- Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Приходько Е.М., и др. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты. *Вестник терапевта*. 2022;1(52) [Radchenko VG, Seliverstov PV, Prikhodko EM, et al. Possibilities of clinical application of ursodeoxycholic acid. *Herald of the Therapist*. 2022;1(52) (in Russian)].
- Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И. Новые аспекты фармакологического действия урсодезоксихолевой кислоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;(8):4-10 [Radchenko VG, Seliverstov PV, Sitkin SI. New aspects of pharmacological effects of ursodeoxycholic acid. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroehnterologiya*. 2014;(8):4-10 (in Russian)].
- Яковенко Э.П., Явлов С.С. Безопасность урсодезоксихолевой кислоты: доказательства или слухи о токсичности? *Consilium Medicum*. 2017;19(8):27-31 [Yakovenko EP, Vialov SS. Safety of ursodeoxycholic acid: Evidence or rumors about toxicity? *Consilium Medicum*. 2017;19(8):27-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_19.8.27-31
- Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: Прима принт, 2015 [Kucheriavyy YuA, Morozov SV. Gepatoprotektory v klinicheskoy praktike: ratsional'nye aspekty ispol'zovaniia. Posobie dlia vrachei. Moscow: Prima Print, 2015 (in Russian)].
- Авалуева Е.Б., Ситкин С.И., Бакулин И.Г., и др. Билиарный сладж и желчнокаменная болезнь: диагностика, лечение и профилактика. М.: Прима Принт, 2023 [Avalueva EB, Sitkin SI, Bakulin IG, et al. Biliarnyi sladzh i zhelchnokamennaya bolezni': diagnostika, lechenie i profilaktika. Moscow: Prima Print, 2023 (in Russian)].
- Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Серкова М.Ю., и др. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):179-86 [Bakulin IG, Avalueva EB, Serkova MU, et al. Biliary sludge: Pathogenesis, etiology and drug therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(2):179-86 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200638
- Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: мета-анализ. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):860-4 [Kucheryavyy YuA, Cheremushkin SV. Therapeutic efficacy evaluation of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogues in the biliary sludge dissolution: A meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):860-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.12.201429
- Gutt C, Jenssen C, Barreiros AP, et al; Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen. [Updated S3-Guideline for Prophylaxis, Diagnosis and Treatment of Gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and German Society for Surgery of the Alimentary Tract (DGAV) – AWMF Registry 021/008]. *Z Gastroenterol*. 2018;56(8):912-66 (in German). DOI:10.1055/a-0644-2972
- Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А., и др. Сравнительная эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):60-5 [Butorova LI, Ardatskaya MD, Osadchuk MA, et al. Comparative effectiveness of ursodeoxycholic acid preparations in the treatment of biliary sludge. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(8):60-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000700
- Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Возможности терапевтического лечения больных желчнокаменной болезнью. *Медицинский совет*. 2019;(14):44-51 [Seliverstov PV, Skvortsova TE, Sitkin SI, Radchenko VG. Treatment options for patients with gallstones (cholelithiasis). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):44-51 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-14-44-51
- Исанбаева А.Р., Сахаутдинова Г.М. Оценка терапевтической эффективности различных препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1477-81 [Isanbaeva AR, Sakhautdinova GM. Evaluation of therapeutic efficiency of various drugs of ursodeoxycholic acid in the treatment of biliary sludge. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1477-81 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201250
- 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
- Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты для растворения желчных камней. *Медицинский совет*. 2019;(21):160-5 [Tsukanov VV, Onuchina EV, Vasyutin AV, Tonkikh YuL. Experience of using ursodeoxycholic acid to dissolve gallstones. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):160-5 (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-21-160-165
- Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev*. 2009;89(1):147-91. DOI:10.1152/physrev.00010.2008
- Perino A, Demagny H, Velazquez-Villegas L, Schoonjans K. Molecular physiology of bile acid signaling in health, disease, and aging. *Physiol Rev*. 2021;101(2):683-731. DOI:10.1152/physrev.00049.2019
- Rudling M, Laskar A, Straniero S. Gallbladder bile supersaturated with cholesterol in gallstone patients preferentially develops from shortage of bile acids. *J Lipid Res*. 2019;60(3):498-505. DOI:10.1194/jlr.S091199

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.10.2024



OMNIDOCTOR.RU