

Желчнокаменная болезнь I стадии. Подходы к диагностике и лечению. Результаты исследования «Махаон»

С.Н. Мехтиев^{1,2}, О.А. Мехтиева^{1,2}, И.Г. Никитин³, С.В. Оковитый⁴, Ч.С. Павлов^{5,6}, А.О. Бугверов^{5,7}, М.Ф. Осипенко⁸, С.В. Туркина⁹, Л.Г. Вологжанина^{10,11}, Е.В. Белобородова¹², В.В. Цуканов¹³, В.Г. Морозов¹⁴, В.А. Ахмедов¹⁵

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ООО «Гастроэнтерологический центр “Эксперт”», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁶ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

¹⁰ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера», Пермь, Россия;

¹¹ООО «Гастроцентр», Пермь, Россия;

¹²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск, Россия;

¹³ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Россия;

¹⁴Медицинская компания «Гепатолог», Самара, Россия;

¹⁵ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Аннотация

Цель. Изучить результаты открытого наблюдательного исследования «Махаон» по применению фиксированной комбинации глицирризиновой (ГК) и урсодезоксихолевой (УДХК) кислот (препарата Фосфоглив Урсо) в купировании болевого абдоминального синдрома, оценке сократительной функции желчного пузыря и реологии желчи у пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) I стадии.

Материалы и методы. В исследование вошли 330 человек, из них 44,5% – мужчины, 55,5% – женщины. Возраст участников исследования составил 18–70 лет, в среднем – 43,8±0,6 года. В 2021–2022 гг. пациенты наблюдались в 14 клинических центрах 10 городов Российской Федерации – Москвы, Санкт-Петербурга, Ставрополя, Волгограда, Перми, Самары, Уфы, Омска, Новосибирска, Томска. Всем пациентам назначен препарат Фосфоглив Урсо (УДХК 250 мг + глицирризиновая кислота 35 мг) по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 6 мес. **Результаты.** Учитывая наличие достоверной положительной динамики, терапия комбинацией ГК и УДХК продемонстрировала высокую эффективность, безопасность и представляется оптимальной для лечения болевого абдоминального синдрома, улучшения сократительной функции желчного пузыря и физико-химических свойств желчи пациентов с ЖКБ I стадии.

Заключение. Лечение всех вариантов начальных изменений реологии желчи является актуальной задачей современной билиалогии. Универсальными лекарственными препаратами при ЖКБ I стадии служат УДХК и ее фиксированная комбинация с ГК.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, желчный пузырь, билиарный сладж, микрохолелитиаз, эндосонография, функциональные билиарные расстройства, панкреатит, урсодезоксихолевая кислота, глицирризиновая кислота, Фосфоглив Урсо

Для цитирования: Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Никитин И.Г., Оковитый С.В., Павлов Ч.С., Бугверов А.О., Осипенко М.Ф., Туркина С.В., Вологжанина Л.Г., Белобородова Е.В., Цуканов В.В., Морозов В.Г., Ахмедов В.А. Желчнокаменная болезнь I стадии. Подходы к диагностике и лечению. Результаты исследования «Махаон». Терапевтический архив. 2025;97(2):137–144. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203160

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мехтиев Сабир Насрединович** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», глав. врач ООО «Гастроэнтерологический центр “Эксперт”». E-mail: sabirm@mail.ru

Мехтиева Ольга Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», врач-гастроэнтеролог, терапевт, кардиолог ООО «Гастроэнтерологический центр “Эксперт”»

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Оковитый Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии; профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО СПбГУ

✉ **Sabir N. Mekhtiev.** E-mail: sabirm@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7367-9219

Olga A. Mekhtieva. ORCID: 0000-0002-0842-855X

Igor G. Nikitin. ORCID: 0000-0003-1699-0881

Sergey V. Okovityy. ORCID: 0000-0003-4294-5531

Stage I cholelithiasis. Approaches to diagnosis and treatment. Results of the Machaon study

Sabir N. Mekhtiev^{✉1,2}, Olga A. Mekhtieva^{1,2}, Igor G. Nikitin³, Sergey V. Okovityy⁴, Chavdar S. Pavlov^{5,6}, Alexey O. Bueverov^{5,7}, Marina F. Osipenko⁸, Svetlana V. Turkina⁹, Liudmila G. Vologzhanina^{10,11}, Ekaterina V. Beloborodova¹², Vladislav V. Tsukanov¹³, Viacheslav G. Morozov¹⁴, Vadim A. Akhmedov¹⁵

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Gastroenterology Center "Expert" LLC, Saint Petersburg, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

⁴Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁵Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁶Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow, Russia;

⁷Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

⁸Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

⁹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

¹⁰Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

¹¹Gastrotsentr, Perm, Russia;

¹²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

¹³Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Krasnoyarsk, Russia;

¹⁴Medical Company «Hepatologist», Samara, Russia;

¹⁵Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

Aim. To review the results of the open observational study Makhaon on the use of a fixed combination of glycyrrhizic acid (GA) and ursodeoxycholic acid (UDCA) (Phosphogliv Urso) for the treatment of abdominal pain, assessment of contractile function of the gallbladder and bile rheology in patients with stage I cholelithiasis.

Materials and methods. The study included 330 subjects, 44.5% males and 55.5% females. The study participants were 18–70 years old, with a mean age of 43.8±0.6 years. In 2021–2022, patients were treated in 14 clinical centers in 10 cities of the Russian Federation: Moscow, St. Petersburg, Stavropol, Volgograd, Perm, Samara, Ufa, Omsk, Novosibirsk, Tomsk. All patients received Phosphogliv Urso (UDCA 250 mg + sodium glycyrrhizinate 35 mg), 1 capsule 3 times daily with food for 6 months.

Results. Based on the clear improvement, therapy with a combination of GA and UDCA has demonstrated high efficacy and safety and appears to be optimal for the treatment of abdominal pain, improvement of the contractile function of the gallbladder, and physicochemical properties of bile in patients with stage I cholelithiasis.

Conclusion. Treating all variants of baseline changes in the bile rheology is an urgent task of modern biliology. Universal drugs for stage I cholelithiasis are UDCA and its fixed combination with GA.

Keywords: cholelithiasis, gallbladder, biliary sludge, microcholelithiasis, endosonography, functional biliary disorders, pancreatitis, ursodeoxycholic acid, glycyrrhizic acid, Phosphogliv Urso

For citation: Mekhtiev SN, Mekhtieva OA, Nikitin IG, Okovityy SV, Pavlov ChS, Bueverov AO, Osipenko MF, Turkina SV, Vologzhanina LG, Beloborodova EV, Tsukanov VV, Morozov VG, Akhmedov VA. Stage I cholelithiasis. Approaches to diagnosis and treatment. Results of the Machaon study. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(2):137–144. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203160

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) продолжает оставаться серьезной медико-социальной проблемой ввиду ее широкого распространения во всем мире. ЖКБ страдают в среднем до 15–20% людей, среди пожилого населения – до 30%, а при наличии метаболических нарушений – до 60–70% [1–3]. Однако недостаточно изученной и актуализированной среди врачей-клиницистов и хирургов является «предкаменная»

I стадия ЖКБ, тогда как данное состояние диагностируют у 48–74% пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта и гепатопанкреатобилиарной системы, а также у 10–15% практически здорового населения [4, 5].

ЖКБ развивается вследствие нарушений обмена холестерина и/или билирубина, застоя желчи, ухудшения ее физико-химических свойств и энтерогепатической цир-

Информация об авторах / Information about the authors

Павлов Чавдар Савович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института профессионального образования, зам. дир. по научно-организационной работе Института клинической медицины им Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. ГБУЗ «ММНKC им. С.П. Боткина»

Chavdar S. Pavlov. ORCID: 0000-0001-5031-9798

Буевров Алексей Олегович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. отд-ния гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Alexey O. Bueverov. ORCID: 0000-0002-5041-3466

Осипенко Марина Федоровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та, нач. управления по науке, инновациям и информатизации ФГБОУ ВО НГМУ

Marina F. Osipenko. ORCID: 0000-0002-5156-2842

Туркина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолГМУ

Svetlana V. Turkina. ORCID: 0000-0002-8844-2465

куляции (ЭГЦ) [1, 2]. Известно множество причин, вызывающих данные нарушения: наследственная предрасположенность, гиподинамия, алиментарные погрешности, метаболические расстройства (ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена), гиперэстрогемия (частые беременности), заболевания гастродуоденальной зоны (гастродуоденит, язвенная болезнь, папиллит и другие), кишечника (запоры, воспалительные заболевания кишечника), гепатобилиарной системы (врожденные аномалии желчного пузыря – ЖП), функциональные билиарные расстройства (ФБР), неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени, хронический холецистит, а также *субклиническое воспаление стенки ЖП*, гипербилирубинемия (при гемолизе, болезни Жильбера), ятрогенные факторы (прием пероральных контрацептивов, в том числе длительная заместительная гормональная терапия в период постменопаузы, применения фибратов, цефтриаксона, препаратов кальция), бариатрические вмешательства [6–9].

Правила постановки диагноза при ЖКБ I стадии

При постановке диагноза ЖКБ I стадии в Российской Федерации используют классификацию, впервые предложенную Х.Х. Мансуровым в 1985 г. и усовершенствованную на основании ультразвуковых критериев А.А. Ильченко в 2004 г. [2].

К сожалению, в реальной клинической практике отсутствуют общепринятые критерии, позволяющие дифференцировать различные варианты ЖКБ I стадии. В рамках данной нозологии в литературных источниках упоминаются различные термины (типы), такие как эховзвесь, сладж, микролитиаз, эхогетерогенная желчь, сгустки замазкообразной желчи и пр. Не существует единого мнения по поводу целесообразности рассмотрения приведенных состояний как отдельных подтипов ЖКБ I стадии или объединения их единой стадией заболевания. Наибольшие сложности у гастроэнтерологов и специалистов ультразвукового исследования (УЗИ) вызывают определение и разграничение понятий билиарного сладжа (БС) и микрохолелитиаза. С учетом того что имеются различные представления об этой форме ЖКБ, подходы к ее лечению и прогнозу, важно четко определить их диагностические критерии.

По сути, БС – суспензия лецитин-холестериновых жидких кристаллов моногидрата холестерина или билирубината кальция в смеси муцина и белка, продуцируемой слизистой ЖП. Данный слой (осадок) неоднородной желчи, который представлен в виде единичных или множествен-

ных гиперэхогенных частиц размером до 5 мм, с низкоамплитудным эхо-сигналом, не дает акустической тени, расположен преимущественно в области задней стенки ЖП и смещается при изменении положения тела пациента.

Микрохолелитиаз представляет собой эхопозитивные камни в ЖП размером ≤ 5 мм с акустической тенью, видимой при УЗИ на аппаратах экспертного класса, а иногда только при эндоскопической ультразвуковой сонографии (ЭУС) [10, 11]. Порог 5 мм принят целесообразным, т.к. микролит такого диаметра и меньше не вызывает расширения холедоха при УЗИ и может свободно мигрировать через него, что играет роль ключевого симптома в принятии терапевтических или хирургических решений.

На основании собственного клинического опыта и анализа имеющихся публикаций предлагается выделить в разделе ЖКБ I стадии 4 варианта (табл. 1).

Приведенная детализация нарушений реологии желчи важна для изучения особенностей клинической картины и прогноза в отношении формирования конкрементов и рисков осложнений.

Особенности клинического течения ЖКБ I стадии

При ЖКБ I стадии возможно как разнообразие клинических проявлений, так и отсутствие симптомов в 20% случаев. Сложность диагностики на данной стадии ЖКБ связана с наличием клинических признаков ФБР, которые проявляются рецидивирующими болями в эпигастрии и правом подреберье с иррадиацией в правую лопатку, правое плечо, горечью во рту, неустойчивым стулом [12, 13].

По результатам имеющихся наблюдений у 13–15% пациентов отмечается самопроизвольное разрешение I стадии ЖКБ в течение года, у 35–40% она сохраняется, а у 50% больных имеет место отрицательная динамика в виде увеличения выраженности нарушений реологии желчи, при этом формирование желчных камней происходит в 8–32% случаев [14, 15]. Наблюдения в течение продолжительного времени показывают, что у 18–70% пациентов БС может спонтанно исчезать и рецидивировать, у 30–60% человек БС самопроизвольно исчезает и затем рецидивирует без какой-либо клинической симптоматики, а у 8–20% больных БС переходит в стадию камнеобразования с многократно повторяющимися симптомами и развитием калькулезного холецистита [5]. Следует заметить, что в данных публикациях отсутствуют указания на конкретный вариант предшествующего течения ЖКБ I стадии за исключением БС.

Информация об авторах / Information about the authors

Вологжанина Людмила Георгиевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера», дир. ООО «Гастроцентр»

Белобородова Екатерина Витальевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины ФГБОУ ВО СибГМУ

Цуканов Владислав Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. клиническим отд-нием патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ «ФИЦ „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера (Красноярск)

Морозов Вячеслав Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., дир. Медицинской компании «Гепатолог»

Ахмедов Вадим Адильевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ

Liudmila G. Vologzhanina. ORCID: 0000-0003-3105-4645

Ekaterina V. Beloborodova. ORCID: 0000-0002-8776-5924

Vladislav V. Tsukanov. ORCID: 0000-0002-9980-2294

Viacheslav G. Morozov. ORCID: 0000-0002-4451-7891

Vadim A. Akhmedov. ORCID: 0000-0002-7603-8481

Таблица 1. Критерии диагностики вариантов ЖКБ I стадии
Table 1. Diagnostic criteria for stage I cholelithiasis variants

Вид нарушений реологии желчи	Характеристика	Верифицирующий метод диагностики
1.1. БС в ЖП и/или в желчных протоках (синонимы: эховзвесь, густая желчь, эхонеоднородная желчь)	Единичные или множественные гиперэхогенные частицы в виде осадка в ЖП и/или желчных протоках размером до 5 мм, без акустической тени	УЗИ и/или ЭУС
1.2. Микрохолелитиаз		
1.2.1. МХЛ	Эхопозитивные камни в ЖП размером ≤5 мм с акустической тенью, видимой при эндосонографии и УЗИ экспертного класса	УЗИ и/или ЭУС
1.2.2. Микрохоледохо-литиаз	Эхопозитивные камни в холедохе размером ≤5 мм с акустической тенью, видимой только при эндосонографии	ЭУС
1.3. Замаскообразная желчь	Эхонеоднородная желчь с наличием различной плотности плохо смещаемых сгустков, не дающих акустической тени, и приводящая к эффекту ослабления ультразвукового сигнала, «слипшийся БС»	УЗИ
1.4. Смешанная форма	Сочетание БС с микрохолелитиазом, который может входить в состав сгустка или содержимого ЖП	УЗИ и ЭУС

Необходимо отметить, что уже на этой стадии возможно развитие таких грозных осложнений, как острый панкреатит (ОП) и холангит. Однако до сих пор остается до конца не ясным вопрос о том, при каком сочетании факторов риска и варианте ЖКБ I стадии это происходит [10].

По мнению многих исследователей, причиной идиопатического панкреатита в 75% случаев является именно I стадия ЖКБ, без уточнения ее формы [16]. По данным других специалистов, билиарная этиология может быть причиной неясного («идиопатического») ОП не более чем в 30% случаев. Ретроспективный анализ показывает отсутствие различий в тяжести ОП, вызванного БС, микрохолелитиазом или конкрементами. Это указывает на то, что патофизиологический риск докаменных изменений реологии желчи в отношении ОП может быть не менее значимым, чем у желчных конкрементов [10].

Важно заметить, что последний метаанализ пациентов с «идиопатическим» ОП на фоне I стадии ЖКБ более чем в 80% случаев выявил трансформацию в желчные камни в течение последующих 6 мес.

Соответственно, предлагается пересмотреть варианты последовательного течения ЖКБ I стадии с точки зрения риска ОП с возможностью прогрессирования сразу до IV (осложненной) стадии ЖКБ.

Принципы формулировки диагноза при I стадии ЖКБ

При обнаружении ЖКБ I стадии в диагнозе целесообразно уточнить вид нарушений реологии желчи. При условии отсутствия структурных изменений стенки ЖП диагноз ЖКБ не исключает диагноз ФБР. Дополнительно рекомендуется указывать наличие деформаций ЖП (перегибов шейки, тела), других изменений ЖП (аденомиоматоза, полипов).

В случае развития осложнений в виде ОП и холангита ЖКБ определяют как IV стадию, указывают дату осложнения, эндоскопические или хирургические лечебные мероприятия в случае их выполнения.

Примеры формулировки диагноза при ЖКБ I стадии:

- ЖКБ I стадии. БС в ЖП. Функциональное расстройство ЖП по гипомоторному типу (фракция выброса [ФВ] ЖП – 32%). Деформация ЖП (перегиб шейки).
- ЖКБ IV стадии. Микрохоледохолитиаз. Атака ОП от 11.07.2024. Сфинктеропилллотомия от 12.07.2024.

Лечебная тактика при ЖКБ I стадии

Немедикаментозная терапия является неотъемлемой частью лечения ЖКБ. При этом важным аспектом служит соблюдение диеты и рекомендаций по образу жизни, направленных на обеспечение регулярного оттока желчи и улучшение ее реологических качеств. Помимо коррекции питания большую роль играют нормализация психоэмоциональной сферы, физической активности, лечение сопутствующих заболеваний органов брюшной полости, дисгормональных нарушений, компенсация углеводного и липидного обмена, исключение лекарственных препаратов (ЛП), ухудшающих моторику ЖП и реологию желчи.

Фармакотерапия у пациентов с ЖКБ I стадии направлена на коррекцию основных патогенетических механизмов развития данной патологии. Основными задачами применения ЛП являются:

- нормализация моторики ЖП (селективными спазмолитиками, эукинетиками);
- улучшение физико-химических свойств желчи и профилактики камнеобразования (препаратами урсодезоксихолевой кислоты [УДХК]);
- коррекция ЭГЦ желчных кислот (УДХК);
- коррекция процессов пищеварения и всасывания в двенадцатиперстной кишке, купирование стеатореи, дуоденальной гипертензии (ферментами, прокинетиками, антацидами) и синдрома избыточного бактериального роста (рифаксимин, пробиотики);
- лечение микровоспаления в ЖП (глицирризиновой кислотой – ГК, УДХК, антибактериальными препаратами);
- коррекция психовегетативного статуса.

Применение селективных спазмолитиков-эукинетиков (мебеверина, гимекромона, тримебутина), воздействующих на сфинктер пузырного протока (сфинктер Люткенса), является терапией 1-й линии у пациентов с ЖКБ [1, 4].

Одним из универсальных средств, применяемых при ЖКБ, является УДХК, существенно улучшающая реологические свойства желчи, которая обладает литолитическим действием, положительно воздействует на все звенья ЭГЦ желчных кислот [17–20], оказывает холеретический эффект и препятствует формированию конкрементов в ЖП и протоковой билиарной системе.

В настоящее время получены новые данные об эффективности и безопасности назначения фиксированной ком-

бинации ГК и УДХК (препарата Фосфоглив Урсо) взрослым пациентам с ЖКБ I стадии в условиях реальной клинической практики [21]. Данный препарат, благодаря наличию в нем двух компонентов, продемонстрировал комплексное воздействие на ключевые звенья патогенеза при ЖКБ, такие как купирование субклинического воспаления, восстановление физико-химических свойств желчи и ЭГЦ желчи [22]. Противовоспалительный эффект ГК, входящей в состав Фосфоглива Урсо, связан с ингибированием синтеза провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкина-6, 1), а также с антиоксидантной активностью [22]. Дополнительно ряд исследований свидетельствуют о способности ГК участвовать в регуляции транспорта желчных кислот и оттока желчи через сиртуин(Sirt1)-зависимые сигнальные пути, усиливая, соответственно, эффекты УДХК и оказывая косвенное спазмолитическое действие [22].

В продолжение изучения эффективности комбинированного препарата в реальной клинической практике на большом количестве наблюдений проведено открытое наблюдательное исследование «Махаон» для оценки влияния Фосфоглива Урсо на I стадию ЖКБ.

Цель исследования – оценить эффективность фиксированной комбинации ГК и УДХК (Фосфоглива Урсо) в форме капсул по влиянию на проявления болевого абдоминального синдрома (БАС), сократимость ЖП и реологию желчи у пациентов с I стадией ЖКБ.

Материалы и методы

В 2021–2022 гг. пациентов наблюдали в 14 клинических центрах 10 городов Российской Федерации – Москвы, Санкт-Петербурга, Ставрополя, Волгограда, Перми, Самары, Уфы, Омска, Новосибирска, Томска.

В общую выборку вошли 330 человек, из них 44,5% – мужчины, 55,5% – женщины. Возраст участников исследования составил 18–70 лет, в среднем – $43,8 \pm 0,6$ года.

Критериями включения в исследование стали наличие диагноза ЖКБ I стадии в виде нарушений реологии желчи.

В качестве критериев исключения использованы: органические заболевания гастродуоденальной области (ЖКБ II стадии и более, хронический холецистит, хронический панкреатит, язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки и др.); холецистэктомия в анамнезе; другие функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (функциональное расстройство панкреатического сфинктера Одди, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника); гиперчувствительность к препаратам УДХК или солодки, содержащим ГК; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (сердечная, дыхательная, почечная и/или печеночная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия 2–3-й степени); онкологические заболевания; алкоголизм; психические заболевания; прием антидепрессантов; беременность; период грудного вскармливания; отсутствие информированного согласия.

Конечными точками стали частота билиарной боли (ББ), показатели сократимости ЖП, динамика нарушений реологии желчи, удовлетворенность пациентов и частота нежелательных явлений (НЯ).

Всем пациентам назначен препарат Фосфоглив Урсо (УДХК 250 мг + глицирризиновая кислота 35 мг) по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 6 мес.

Схема исследования предполагала 4 визита: до назначения терапии (визит 0), через 4 нед (визит 1), 12 нед (визит 2), 24 нед лечения (визит 3). До начала лечения всем участникам исследования проведен стандартный комплекс лабораторного и

инструментального обследования, включавший общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости на аппарате экспертного класса, в том числе динамическое УЗИ и видеоэзофагогастродуоденоскопия. На каждом визите на основании сбора жалоб и физикального осмотра врачом определяли наличие и интенсивность БАС в виде оценки характеристик функциональной ББ, установленных на основании рекомендаций Римского консенсуса 2016 г. [23]. Дополнительно пациенты заполняли анкеты, в которых отмечали факт наличия или отсутствия боли, ее рецидивирование в течение недели и месяца. При УЗИ оценивали динамику нарушений реологии желчи, измеряли толщину стенки, тощаковый, постпрандиальный объемы и ФВ ЖП.

Перед каждым визитом индивидуально оценивали удовлетворенность лечением: очень хорошее, хорошее, удовлетворительное или неудовлетворительное. Кроме того, регистрировали НЯ.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программы «Биостат». В отношении изучаемых параметров рассчитаны относительные и средние величины, стандартные отклонения. В связи с нормальным распределением значения для их сравнения применены критерии χ -квадрат Пирсона и t-критерий Стьюдента [19]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Перед началом лечения у пациентов диагностированы различные варианты ЖКБ I стадии, а именно БС, выявленный у 30,2% пациентов, который идентифицировали как единичные или множественные гиперэхогенные частицы в виде осадка в ЖП размером до 5 мм, без акустической тени.

У 25,6% больных верифицирован микрохолецистолитиаз (МХЛ) как эхогетерогенная желчь, определяемая в виде единой, легко смещаемой массы, эхопозитивных мелких камней в ЖП размером ≤ 5 мм с акустической тенью.

Смешанный вариант, обнаруженный у 44,2% пациентов, представлял собой комбинацию перечисленных ультразвуковых форм ЖКБ I стадии, при этом общее количество измененного содержимого нередко занимало до 50% и более объема ЖП.

Среди сопутствующей патологии у 16,4% больных преобладала неалкогольная жировая болезнь печени, у 8,4% – артериальная гипертензия, у 86,2% – ожирение, у 18,2% – дислипидемия, у 7,3% – функциональная диспепсия, у 5% – хронический панкреатит.

На старте терапии у 92,1% обследуемых имелись рецидивирующие боли ноющего или спастического характера в правом подреберье и/или эпигастриальной области, которые соответствовали критериям постановки диагноза «функциональная ББ», «ФБР сфинктера Одди», «функциональное расстройство ЖП». При этом встречаемость боли несколько раз в неделю отмечалась у 42,1% пациентов, несколько раз в месяц – у 50,0%.

Анализ динамики функциональной ББ показал, что через 4 нед лечения препаратом Фосфоглив Урсо болевой синдром не определен у 27,6% пациентов ($p < 0,05$ по сравнению с исходным значением), зарегистрирован несколько раз в неделю у 13,2%, несколько раз в месяц – у 59,2% ($p < 0,05$). Через 3 и 6 мес терапии удельный вес участников исследования, которых не беспокоила боль, увеличился до 77,6 и 94,7% соответственно, что демонстрировало значимые различия по сравнению с исходными значениями. Частота ББ несколько раз в неделю сократилась до 2,6 и 1,3%, а боль несколько раз в месяц – до 19,7 и 3,9% через 3 и 6 мес терапии соответственно (рис. 1).

Таблица 2. Динамика ультрасонографических показателей ЖП у больных ЖКБ I стадии на фоне терапии фиксированной комбинацией ГК+УДХК
Table 2. Change over time of ultrasonographic properties of GB in patients with stage I cholelithiasis during therapy with a fixed combination of GA+UDCA

Показатели	Пациенты с ЖКБ I стадии (n=330)				p
	на старте терапии	через 1 мес	через 3 мес	через 6 мес	
Толщина стенки ЖП, см	1,59±0,7	1,48±0,5	1,27±0,7	1,12±0,8*	<0,001
Объем ЖП натощак, мл	37,4±2,8	30,6±3,6	24,7±1,9	21,7±2,2*	<0,001
Постпрандиальный объем ЖП, мл	19,8±2,9	17,8±3,1	14,5±1,3	11,4±3,2*	<0,001
ФВ ЖП, %	33,4±1,2	36,8±1,4	41,7±1,0*	46,0±1,3*	<0,001

*Достоверность различий между группами на фоне терапии.

Через 1, 3 и 6 мес после начала терапии препаратом Фосфоглив Урсо произошло достоверное ($p<0,05$) перераспределение в сторону уменьшения частоты эпизодов ББ: увеличение числа пациентов с полным отсутствием боли по сравнению с первоначальными значениями на 19,7, 69,7 и 86,8% соответственно.

Зафиксировано достоверное уменьшение числа пациентов в группе болевых эпизодов частотой несколько раз в неделю на 28,9, 10,6 и 1,3% соответственно.

В группе болевых эпизодов несколько раз в месяц уменьшение числа пациентов через 3 и 6 мес произошло на 30,3 и 15,8% с перераспределением в сторону групп с более редкой частотой болевых приступов.

Соответственно, на момент окончания терапии препаратом Фосфоглив Урсо число пациентов с полным отсутствием билиарной колики составило 94,7% против 7,9% на старте терапии.

Параллельно с приступами ББ у пациентов зарегистрированы различные нарушения функционального состояния ЖП (табл. 2).

Как следует из табл. 2, на старте исследования у пациентов отмечены утолщение стенки ЖП на более 1,5 см, увеличение его тощакового и постпрандиального объемов, признаки гипомоторной дискинезии в виде уменьшения ФВ до 33,4±1,2%. На фоне лечения препаратом Фосфоглив Урсо выявлена нормализация размеров стенки ЖП, что косвенно свидетельствовало об уменьшении выраженности субклинического воспаления, т.е. о противовоспалительном действии препарата.

Параллельно с уменьшением микровоспаления стенки ЖП отмечено восстановление его моторной активности в виде уменьшения тощакового и постпрандиального объемов. Достоверное улучшение функционального состояния ЖП проявлялось возрастанiem ФВ, которая увеличилась к завершению 3-го месяца до 41,7±1,0% ($p<0,05$ по сравнению с исходным значением), 6-го месяца – до 46,0±1,3% ($p<0,05$ по сравнению с исходным значением). Результаты 6-месячного лечения свидетельствовали о восстановлении моторики ЖП, приближенной к нормальной, достигающей 50% и более, что подтверждало гипотезу об эукинетическом действии ГК.

Вместе с улучшением сократительной функции ЖП у пациентов отмечено регрессирование нарушений реологии желчи (рис. 2).

Как следует из данных, представленных на рис. 2, уже после 1 мес терапии число пациентов с ЖКБ I стадии снизилось до 95,3%. Далее через 3 мес лечения число пациентов с нарушением реологии желчи составило 76,7% ($p<0,05$ по сравнению с исходными данными), а через 6 мес – 25,6% ($p<0,05$ по сравнению с исходным значением).

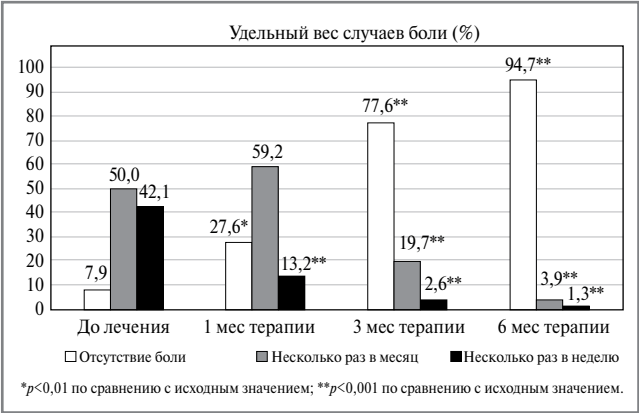


Рис. 1. Частота ББ на фоне терапии фиксированной комбинацией ГК+УДХК, % (n=330 [100%]).

Fig. 1. The incidence of biliary pain during therapy with a fixed combination of GA+UDCA, % (n=330 [100%]).

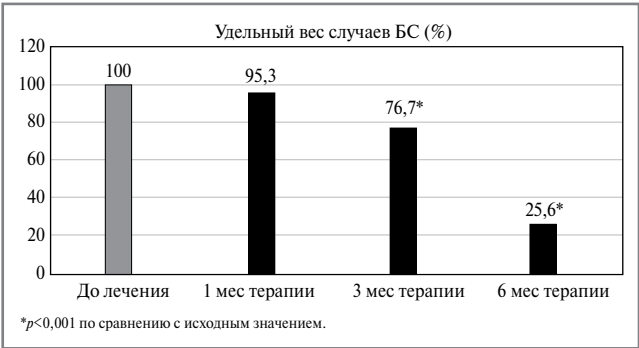


Рис. 2. Динамика частоты ЖКБ I стадии по данным УЗИ на фоне терапии фиксированной комбинацией ГК+УДХК.

Fig. 2. Changes in the rate of stage I cholelithiasis according to ultrasound data during therapy with a fixed combination of GA+UDCA.

На фоне уменьшения частоты ЖКБ I стадии значимо модифицирован спектр изменений, характеризующих различную степень выраженности нарушений реологии желчи (рис. 3).

Как свидетельствуют данные рис. 3, до начала лечения среди пациентов преобладала наиболее тяжелая с точки зрения нарушений реологии желчи смешанная форма, частота которой превышала 44% случаев. Число пациентов с БС немного превышало 30%, а минимальным было число больных с МХЛ – 25,6%.

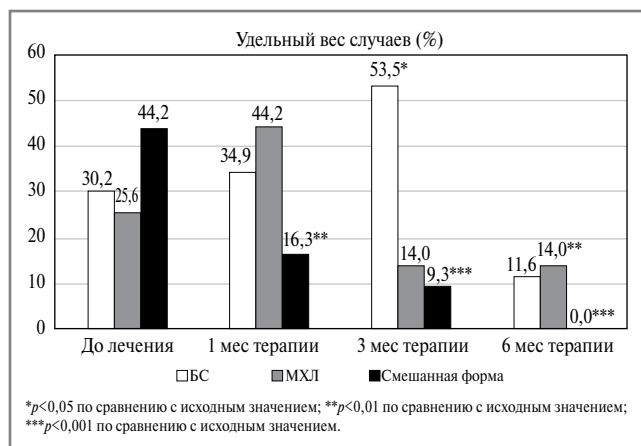


Рис. 3. Динамика уменьшения литогенных фракций желчи по данным УЗИ на фоне терапии фиксированной комбинацией ГК+УДХК.

Fig. 3. Reduction of lithogenic bile fractions over time according to ultrasound during therapy with a fixed combination of GA+UDCA.

Через 1 мес терапии препаратом Фосфоглив Урсо отмечено достоверное снижение удельного веса пациентов со смешанным вариантом – до 16,3% ($p < 0,01$ по сравнению с исходным значением). Параллельно выявлены увеличение числа пациентов с МХЛ до 44,2% и прирост БС до 34,9%. Данная динамика происходила за счет изменения реологических характеристик желчи, растворения ее наиболее легких фракций, уменьшения литогенности и перепрофилирования в более легкие варианты нарушений. Показательным стал тот факт, что у 15 (4,6%) человек уже к окончанию 1-го месяца лечения полностью регрессировали проявления ЖКБ I стадии.

Указанная динамика достигла своего максимума к 3-му месяцу терапии, когда число пациентов со смешанным вариантом и МХЛ регрессировало до 9,3% ($p < 0,01$ по сравнению с исходным значением) и 14% соответственно. В целом отмечено преобладание наиболее легкой формы ЖКБ I стадии в виде БС, который в общей структуре зафиксирован у 53,5% ($p < 0,05$ по сравнению с исходным значением). При этом у 76 (23,2%) человек к концу 3-го месяца лечения зафиксировано полное разрешение нарушений реологии желчи.

Через 6 мес терапии отмечен полный регресс смешанного варианта ЖКБ I стадии ($p < 0,001$ по сравнению с исходным значением). Кроме того, выявлено прогрессивное снижение числа пациентов с БС до 11,6%. Число больных с МХЛ сохранилось на уровне 14% ($p < 0,01$ по сравнению с исходным значением), что свидетельствовало о конечности действия ЛП у многих пациентов и, возможно, о необходимости воздействия на другие факторы риска и патогенетические механизмы. Полное восстановление нормальных реологических свойств желчи зарегистрировано почти у 75% пациентов, что свидетельствовало о высокой эффективности комбинированной терапии.

На протяжении 6-месячного периода наблюдения не зарегистрировано ни одного случая камнеобразования и развития какого-либо осложнения.

На фоне терапии фиксированной комбинацией ГК+УДХК в 10,4% случаев зарегистрированы НЯ. В порядке убывания частоты они распределились следующим образом: диарея (4,8%), тошнота (2,1%), горечь во рту (1,8%), вздутие живота (0,9%), головная боль (0,3%), изжога (0,3%), слабость (0,3%).

Переносимость терапии как очень хорошую оценили 39,2% врачей и 43,3% пациентов, как хорошую – 47,6 и 46,2%, как удовлетворительную – 13,2 и 10,5% соответственно. Плохие и очень плохие оценки не даны ни одним из респондентов.

Таким образом, терапия комбинацией ГК и УДХК представляется оптимальной и безопасной для пациентов с ЖКБ I стадии, учитывая наличие достоверной положительной динамики препарата в виде уменьшения частоты БАС на 86,9% за 6 мес терапии, улучшения сократительной функции ЖП, физико-химических свойств желчи. Преимуществом препарата Фосфоглив Урсо является его воздействие на субклиническое воспаление в стенке ЖП, восстановление ее сократительной функции и возможность восстановления реологии желчи в 74,4% случаев, как ранних форм ЖКБ I стадии в виде БС, так и более выраженных, таких как МХЛ и смешанный вариант, в особенности по мере увеличения длительности лечения до 6 мес.

Закключение

В настоящее время в связи с увеличением заболеваемости ЖКБ и появлением новых диагностических подходов выявления ранних докаменных изменений реологии желчи возникла явная необходимость уточнения классификации и алгоритмов диагностики ЖКБ, позволяющих выработать наиболее оптимальную терапевтическую тактику, направленную на максимальное сохранение нормального физико-химического состава желчи, желчеоттока и собственно ЖП.

Четкая верификация варианта ЖКБ I стадии позволяет проводить более широкие проспективные исследования, направленные на определение их этиологических особенностей, клинического прогноза и разработку оптимальной лечебной тактики для предотвращения развития конкрементов и осложнений (острого билиарного панкреатита и холангита).

В настоящее время мы не можем различать те формы ЖКБ, которые приводят или не приводят к камнеобразованию и осложнениям, поэтому лечение всех вариантов начальных изменений реологии желчи является актуальной задачей современной билиологии. Универсальными ЛП при ЖКБ I стадии служат УДХК и ее фиксированная комбинация с ГК.

Раскрытие интересов. В подготовке исследования принимала участие компания АО «Отисифарм». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Disclosure of interest. The company "OTCPharm" JSC took part in the preparation of the study. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their 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.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании АО «Отисифарм».

Funding source. This article was prepared with support of OTCPharm JSC.

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

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

Коллектив авторов выражает благодарность всем врачам-исследователям за участие в исследовании.

Список сокращений

БАС – болевой абдоминальный синдром
ББ – билиарная боль
БС – билиарный сладж
ГК – глицирризиновая кислота
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ЖП – желчный пузырь
ЛП – лекарственный препарат
МХЛ – микрохолецистолитиз

НЯ – нежелательное явление
ОП – острый панкреатит
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФБР – функциональное билиарное расстройство
ФВ – фракция выброса
ЭГЦ – энтерогапатическая циркуляция
ЭУС – эндоскопическая ультразвуковая сонография

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
- Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2011 [Il'chenko AA. *Bolezni zhelchnogo puzyrja i zhelchnykh putei: rukovodstvo dlia vrachei*. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011 (in Russian)].
- Méndez-Sánchez N, Chavez-Tapia NC, Motola-Kuba D, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(11):1653-7. DOI:10.3748/wjg.v11.i11.1653
- Клинические рекомендации EASL по профилактике, диагностике и лечению ЖКБ. *Journal of Hepatology*. 2016;65:146-81 [Klinicheskie rekomendatsii EASL po profilaktike, diagnostike i lecheniiu ZhKB. *Journal of Hepatology*. 2016;65:146-81 (in Russian)].
- Костюченко М.В., Гахраманов Т.В. Взгляд хирурга на проблему билиарного сладжа. *Справочник поликлинического врача*. 2015;4-5:36-7 [Kostiuchenko MV, Gakhramanov TV. *Vzgliad khirurga na problemu biliarnogo sladzha*. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2015;4-5:36-7 (in Russian)].
- Biddinger SB, Haas JT, Yu BB, et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med*. 2008;14(7):778-82. DOI:10.1038/nm1785
- Bonfrate L, Wang DQ, Garruti G, Portincasa P. Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(4):623-35. DOI:10.1016/j.bpg.2014.07.013
- Chen LY, Qiao QH, Zhang SC, et al. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(31):4215-20. DOI:10.3748/wjg.v18.i31.4215
- Fracanzani AL, Valenti L, Russello M, et al. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2012;7(7):e41183. DOI:10.1371/journal.pone.0041183
- Zorniak M, Sirtl S, Beyer G, et al. Consensus definition of sludge and microlithiasis as a possible cause of pancreatitis. *Gut*. 2023;72(10):1919-96. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327955
- Thevenot A, Bournet B, Otal P, et al. Endoscopic ultrasound and magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with idiopathic acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(8):2361-8. DOI:10.1007/s10620-013-2632-y
- Минушкин О.Н., Топчий Т.Б., Бурдина Е.Г., и др. Билиарный сладж как стадия желчнокаменной болезни: успехи и сложности лечения. *Медицинский совет*. 2020;(21):110-6 [Minushkin ON, Topchiiy TB, Burdina EG, et al. Biliary sludge as a stage of gallstone disease: the successes and difficulties of treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):110-6 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-21-110-116
- Lee YS, Kang BK, Hwang IK, et al. Long-term Outcomes of Symptomatic Gallbladder Sludge. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(7):594-8. DOI:10.1097/MCG.0000000000000202
- 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
- Авалуева Е.Б., Ситкин С.И., Бакулин И.Г., и др. Желчнокаменная болезнь и билиарный сладж: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике. М.: Прима Принт, 2021 [Avalueva EB, Sitkin SI, Bakulin IG, et al. *Zhelchnokamennaya bolezni i biliarnyi sladzh: sovremennye podkhody k diagnostike, lecheniiu i profilaktike*. Moscow: Prima Print, 2021 (in Russian)].
- Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Лукашевич Г.М., и др. Диагностика и лечение пациентов с билиарным сладжем как причиной панкреатита. *Вестник клуба панкреатологов*. 2021;1(50):69-76 [Gubergits NB, Byelayeva NV, Lukashevich GM, et al. Diagnosis and treatment of patients with biliary sludge causing pancreatitis. *Herald of Pancreatic Club*. 2021;1(50):69-76 (in Russian)]. DOI:10.33149/vkp.2021.01.09
- Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid – adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(10):963-72. DOI:10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x
- May GR, Sutherland LR, Shaffer EA. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 1993;7(2):139-48. DOI:10.1111/j.1365-2036.1993.tb00082.x
- Realini S, Reiner M, Frigerio G. Treatment of dyspeptic disorders, lithiasis and biliary dyskinesia with ursodeoxycholic acid. Analysis of a controlled multicenter study. *Schweiz Med Wochenschr*. 1980;110(22):879-80 (in French).
- Sharma BC, Agarwal DK, Dhiman RK, et al. Bile lithogenicity and gallbladder emptying in patients with microlithiasis: effect of bile acid therapy. *Gastroenterology*. 1998;115(1):124-8. DOI:10.1016/s0016-5085(98)70373-7
- Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ибрагимова З.М., и др. Возможности комбинированной терапии у пациентов с функциональным билиарным расстройством сфинктера Одди. *Медицинский совет*. 2021;(5):102-10 [Mekhtiev SN, Mekhtieva OA, Ibragimova ZM, et al. Possibilities of combined therapy in patients with functional biliary sphincter of Oddi disorder. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):102-10 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-5-102-110
- Selyutina OY, Polyakov NE. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug. *Int J Pharm*. 2019;559:271-7. DOI:10.1016/j.ijpharm.2019.01.047
- Cotton PB, Elta GH, Carter CR, et al. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00224-9. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.033

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.12.2024

