

Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия

И.Г. Бакулин¹, Е.Б. Авалуева¹, М.Ю. Серкова¹, Т.Э. Скворцова¹, П.В. Селиверстов¹, М.А. Шевяков¹, С.И. Ситкин^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель. Оценить эффективность использования урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) для лечения билиарного сладжа (БС) и сравнить терапевтическую эффективность немецкой субстанции УДХК (референтного лекарственного препарата с УДХК, зарегистрированного в Российской Федерации) и генерических препаратов других производителей.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 65 пациентов с диагнозом желчнокаменной болезни (ЖКБ) I стадии (БС, К80.8). Для оценки выраженности БС выполнялись УЗИ желчного пузыря до лечения, через 1, 3, 6 мес на фоне терапии, а также оценка его сократительной способности. Все пациенты рандомизированы на 2 группы: основную ($n=31$) и группу сравнения ($n=34$). Пациенты основной группы получали препарат УДХК Урсофальк (Германия) в дозе 250 мг на 25 кг массы тела (10 мг/кг) однократно вечером в течение не менее 6 мес. Пациенты группы сравнения получали препарат УДХК (другого производителя) в дозе 250 мг на 25 кг массы тела (10 мг/кг) однократно вечером в течение не менее 6 мес.

Результаты. Через 3 мес наблюдения в основной группе число пациентов с растворенным сладжем составило 87,1%, тогда как в группе сравнения – 50%. У 71% пациентов отмечалась нормализация тощакового объема желчного пузыря, а в группе сравнения лишь у 47,1%. Через 6 мес наблюдения полное разрешение БС в основной группе отмечено в 93,5% случаев, а в группе сравнения – в 73,6% случаев.

Заключение. В результате исследования отмечены высокая эффективность препарата Урсофальк при проведении перорального литолиза у больных ЖКБ I стадии (БС) в первые 3 мес терапии, а также нормализация сократительной функции желчного пузыря.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, урсодезоксихолевая кислота, Урсофальк, холелитиаз

Для цитирования: Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Серкова М.Ю. и др. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия. Терапевтический архив. 2021; 93 (2): 179–186. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200638

Biliary sludge: pathogenesis, etiology and drug therapy

I.G. Bakulin¹, E.B. Avalueva¹, M.U. Serkova¹, T.E. Skvortsova¹, P.V. Seliverstov¹, M.A. Shevyakov¹, S.I. Sitkin^{1,2}

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Aim. To evaluate the effectiveness of the use of ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of biliary sludge (BS) and to compare the therapeutic effectiveness of the German substance UDCA and generic drugs from other manufacturers.

Materials and methods. The study involved 65 patients diagnosed with BS (K80.8). To assess the severity of BS, ultrasound of the gallbladder was performed before treatment, after 1, 3, 6 months during therapy, as well as an assessment of its contractility. All patients were randomized into 2 groups. Patients of the main group received UDCA Ursolfalk (Germany) at a dose of 10 mg/kg for at least 6 months. Patients in the comparison group received UDCA (another manufacturer) at a dose of 10 mg/kg for at least 6 months.

Results. After 3 months of follow-up, the number of patients with dissolved sludge in the main group was 87.1%, while in the comparison group – 50%. In 71% of patients, the normalization of the lean volume of the gallbladder was noted, and in the comparison group only in 47.1%. After 6 months of follow-up, complete resolution of BS in the main group was observed in 93.5% of cases, and in the comparison group in 73.6% of cases.

Conclusion. As a result of the study, the high effectiveness of Ursolfalk during oral lysis in patients with stage I GI (BS) in the first 3 months of therapy, as well as the normalization of the contractile function of the gallbladder, were noted.

Keywords: biliary sludge, cholelithiasis, gallstones, ursodeoxycholic acid, Ursolfalk

For citation: Bakulin I.G., Avalueva E.B., Serkova M.U., et al. Biliary sludge: pathogenesis, etiology and drug therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 179–186. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200638

БС – билиарный сладж

ГС – группа сравнения

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ОГ – основная группа

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

УЗИ – ультразвуковое исследование

Актуальность

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ), или холелитиаз, – одно из самых распространенных заболеваний органов пищеварения в мире. Частота выявления ЖКБ составляет от 10 до

30% в разных странах мира, при этом данная патология наиболее часто встречается у лиц трудоспособного возраста. ЖКБ иногда называют даже болезнью века и цивилизации: в последние несколько десятилетий отмечены рост заболеваемости и расширение возрастных границ данной пато-

логии [1]. Латентное течение заболевания и диагностика ЖКБ на поздних стадиях дают малоэффективные результаты или невозможность применения консервативных методов лечения. Старение населения и рост эпидемии ожирения и метаболического синдрома, несомненно, увеличивают и частоту, и осложнения ЖКБ. При этом операция холецистэктомии не избавляет пациентов от нарушений метаболизма и других факторов риска, лежащих в основе холецистолитиаза, а в ряде случаев приводит к пролонгации временной нетрудоспособности пациента. Именно поэтому актуальным является лечение больных ЖКБ в начале заболевания и до развития осложнений.

Согласно современным представлениям о патогенезе ЖКБ развитие холелитиаза – длительный и многостадийный процесс, при этом периоде непосредственно камнеобразования в желчном пузыре предшествуют изменения метаболизма и физико-химических свойств желчи, что приводит в начале заболевания к формированию билиарного сладжа (БС) [2]. Важно подчеркнуть, что БС обычно является динамическим состоянием, без обязательной последующей конверсии в желчные камни [3]. БС как начальная, или «предкаменная», или I стадия ЖКБ диагностируется с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) желчного пузыря, но не по результатам биохимического исследования, при котором пузырная желчь при БС представляет собой взвесь с лецитин-холестериновыми жидкими кристаллами холестеринмоногидрата и билирубината кальция, связанными с высокомолекулярным гликопротеином – муцином [4].

Классификация БС

Термин «билиарный сладж» начали использовать в 1970-х годах. В переводе с английского языка – «грязь» или

Сведения об авторах:

Бакулин Игорь Геннадьевич – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-6151-2021

Серкова Маргарита Юрьевна – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-9600-3131

Скворцова Татьяна Эдуардовна – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-9362-9961

Селиверстов Павел Васильевич – к.м.н., доц. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-5623-4226

Шевяков Михаил Александрович – д.м.н., проф. каф. клинической микологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-1440-3017

Ситкин Станислав Игоревич – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», зав. НИГ эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0003-0331-0963

«муть». Во франкоязычных публикациях используется несколько другой термин – «внутрипузырная эхогенная жидкость» (liquide echogene intravesiculaire). Известны и другие синонимы БС: билиарный осадок, микролитиаз, билиарный песок.

Существует несколько классификаций БС, основанных на причине возникновения, химическом составе, сонографической картине желчного пузыря и др. (табл. 1).

Таблица 1. Варианты классификации БС

Классификация БС по причине возникновения [5]	
Первичный БС	Отсутствие каких-либо факторов, приводящих к развитию сладжа
Вторичный БС	При ЖКБ, после ударно-волновой литотрипсии по поводу желчных конкрементов, при беременности, циррозе печени, механической желтухе, водянке желчного пузыря, длительном парентеральном питании, сахарном диабете, неалкогольной жировой болезни печени, серповидноклеточной анемии, после приема цефтриаксона

Классификация БС на основе данных УЗИ желчного пузыря [4]

Вариант I	Микролитиаз: взвесь гиперэхогенных частиц в виде точечных единичных или множественных смещаемых гиперэхогенных образований, не дающих акустической тени, выявляемых после изменения положения тела пациента
Вариант II	Стустки замазкообразной желчи: эхооднородная желчь с наличием различной плотности стустков желчи, смещаемых и не дающих акустической тени или в редких случаях с эффектом ослабления за стустком
Вариант III	Сочетание замазкообразной желчи с микролитами, при этом последние могут быть одновременно как в составе стустка замазкообразной желчи, так и в полости желчного пузыря

Классификация БС с учетом химического состава

Кристаллы холестерина в композиции с муцином
Преобладание в составе солей кальция
Преобладание билирубинсодержащих пигментов

Контактная информация:

Авалуева Елена Борисовна – д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(812)303-50-00, доб. 8655; e-mail: avalueva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6011-0998

Эпидемиология БС

Данные о распространенности БС вариабельны ввиду разнообразия как названий данной патологии, так и критериев диагностики.

Частота выявления БС в популяции составляет 1,7–4%, у пациентов с патологией билиарного тракта данный показатель увеличивается до 40%. БС наиболее часто обнаруживается у лиц в возрастном диапазоне от 35 до 50 лет, но может наблюдаться и в детском возрасте. Соотношение между мужчинами и женщинами с БС составляет 1:1,4 [6]. Преобладающей формой БС считается взвесь микролитов, выявляемая у 76% пациентов с БС, в то время как частота выявления вариантов БС по типу сгустков неоднородной и замазкообразной желчи с примесью микролитов не превышает 12%. Следует отметить, что по результатам исследований и наблюдений пациентов самопроизвольное разрешение БС в течение года отмечается у 13–15%, у 35–40% пациентов сладж сохраняется, у 50% больных имеет место отрицательная динамика в виде увеличения объема и выраженности сладжа, при этом формирование желчных камней происходит в 8–32% случаев [5–7].

Факторы риска и особенности патогенеза БС

Формирование БС – сложный процесс, опосредованный комбинацией факторов. В большинстве случаев существует

генетический фон, определяющий индивидуальную предрасположенность к развитию ЖКБ в ответ на факторы окружающей среды. Как и при ЖКБ, в формировании БС большое значение имеют нарушения питания, экологически неблагоприятные факторы, низкая физическая активность и частые психоэмоциональные перегрузки. Факторы риска формирования БС [3, 8] представлены в **табл. 2**.

Этапы формирования БС включают последовательно перенасыщение желчи холестерином; нарушение динамического равновесия между про- и антинуклеирующими факторами; нуклеацию и преципитацию кристаллов холестерина; агрегацию кристаллов в микролиты и их дальнейший рост. Если желчь содержит больше холестерина, чем может быть солюбилизировано смешанными мицеллами, она перенасыщается холестерином, возникают мультимеллярные пузырьки («жидкие кристаллы»), и агрегация этих богатых холестерином пузырьков, формируя осадок, предшествует образованию твердых кристаллов холестерина. Перенасыщение желчи холестерином вызывает вторичную гипомобильность желчного пузыря, потому что большое количество холестерина поглощается эпителиальными клетками, выстилающими желчный пузырь. Избыток холестерина откладывается в стенке желчного пузыря, где он укрепляет сарколеммальную мембрану клеток гладких мышц и нарушает передачу сигнала. Исходная собственная моторная активность желчного пузыря также имеет важное значение, так как замедление опорожнения желчного пузыря и застой желчи усиливают ее преципитацию и формирование пристеночного, а затем и полостного БС [3, 9]. Тем

Таблица 2. Факторы риска развития БС

Немодифицируемые
<p>Генетические факторы. На сегодняшний день выявлено не менее 25 литогенных генов. Наиболее известные: мутации в гене <i>CYP7A1</i>, приводящие к снижению активности фермента холестерин 7-α-гидроксилазы (<i>CYP7A1</i>) из семейства цитохрома P450, который играет важную роль в метаболизме холестерина; определенный генотип аполипопротеина Е (содержащего аллель апоЕ4), который приводит к повышенному риску развития ЖКБ; дефекты в гене <i>ABCB4</i> у взрослых и детей, приводящие к развитию ЖКБ через формирование интрагепатического сладжа, при этом дефектные варианты <i>ABCB4</i> связаны не только с внутрипеченочным холестазом, но также с циррозом и раком печени; мутация р.Д19Н гена <i>ABCG8</i>; мутации в семействе генов <i>UDP</i> глюкуронозилтрансферазы</p> <p>Демографические факторы: женский пол (эстрогены индуцируют синтез и секрецию холестерина в печени, а прогестерон вызывает гипомобильность желчного пузыря), возраст старше 60 лет, регион проживания</p> <p>Аномалии желчного пузыря и билиарных протоков, гипербилирубинемии (например, синдром Жильбера)</p> <p>Гематологические факторы: анемии, которые сопровождаются снижением осмотических свойств эритроцитов</p>
Модифицируемые
<p>Нутриционные: недостаточность питания и диета с пониженным содержанием калорий, парентеральное питание</p> <p>Медицинские факторы, приводящие к уменьшению синтеза холецистокинина и снижению моторики желчного пузыря: резекция желудка, папиллосфинктеротомия, пострезекционные осложнения при операциях на верхних отделах пищеварительного тракта (например, гастродуоденостаз, анемии вследствие снижения секреции фактора Кастла при резекциях желудка и др.), бариатрические операции, гемиколэктомия</p> <p>Гематологические факторы: гемолиз</p> <p>Патология желчного пузыря: холестероз желчного пузыря и хронический некалькулезный холецистит, приводящие к снижению его сократительной способности</p> <p>Патология печени с нарушением синтетической функции: снижение синтеза холестерина и желчных кислот</p> <p>Беременность (развитие гиперэстрогемии и гиперхолестеринемии во время беременности)</p> <p>Прием лекарственных препаратов: комбинированные оральные контрацептивы, антибиотики (цефалоспорины), препараты кальция, фибраты и др.</p> <p>Заболевания кишечника (болезнь Крона, терминальный илеит и др.), приводящие к нарушению энтерогепатической циркуляции и всасыванию желчных кислот</p>

не менее перенасыщенная желчь желчного пузыря с кристаллами холестерина часто встречается у здоровых людей – предполагают, что микрокристаллы могут быть сброшены в двенадцатиперстную кишку во время нормального постпрандиального сокращения желчного пузыря [10]. У пациентов с предрасположенностью к образованию камней в желчном пузыре пронуклеирующие факторы, такие как желчные гликопротеины и муцин, а также нарушение подвижности желчного пузыря способствуют удержанию этих микрокристаллов, которые в конечном итоге вырастают в течение нескольких месяцев или лет в макроскопические желчные камни [11, 12].

Лечение и профилактика БС

Лечение и профилактика БС должны начинаться с организации и выполнения общережимных моментов. Снижение физической активности увеличивает риск ЖКБ, в то время как повышенная физическая активность помогает предотвратить холелитиаз, поэтому особое внимание следует уделять физической нагрузке. Большое значение придается диетотерапии. Важность диетического контента в развитии ЖКБ неясна, противоречива и трудна для анализа, а рандомизированные контролируемые исследования отсутствуют.

Среди препаратов, используемых для медикаментозного лечения БС, особый интерес представляют препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Расшифровка структуры УДХК в середине 1930-х годов и описание метода ее синтеза Т. Kanasawa в 1954 г. послужили толчком к промышленному производству лекарственных препаратов на основе УДХК [9, 10]. В настоящее время УДХК считается терапией 1-й линии для лечения холестатических заболеваний печени, в том числе для терапии первичного билиарного холангита у взрослых и улучшает отдаленные результаты, включая снижение риска смерти или необходимости пересадки печени таких пациентов [13].

Фармакологический эффект УДХК при ЖКБ подтвержден данными большого числа рандомизированных контролируемых исследований с уровнем доказательности А и результатами метаанализов [14]. Согласно результатам проведенных ранее исследований УДХК оказывает выраженное влияние на обмен холестерина, вызывая снижение секреции последнего в желчь, уменьшение кишечной абсорбции холестерина и стимуляцию выхода в желчь холестерина из камней. Также УДХК оказывает умеренный подавляющий эффект на синтез холестерина в печени, тормозя ГМГ-КоА-редуктазу [15]. После приема *per os* УДХК сатурация холестерина в желчи снижается на 40–60% за счет подавления всасывания холестерина в кишечнике и снижения секреции холестерина в желчь. Также показано влияние пероральной УДХК на метаболизм желчных кислот у здоровых людей, пациентов с гиперлипидемией и холестатическими заболеваниями печени посредством увеличения метаболической конвертации холестерина в желчные кислоты [16].

Перорально вводимая УДХК быстро абсорбируется в тощей и верхней части подвздошной кишки пассивным транспортом и в терминальном отделе подвздошной кишки активным транспортом. Обычно абсорбируется 60–80% введенной дозировки. Абсорбция УДХК может усиливаться при приеме с едой и способна уменьшаться у пациентов со сниженной секрецией желчных кислот эндогенными желчными кислотами (например, у пациентов с холестазом).

Доля УДХК при пероральном приеме в общем пуле желчных кислот увеличивается до 60%, что приводит к замещению УДХК токсичных гидрофобных желчных кислот и, соответственно, к уменьшению всасывания и поступления их в печень [17, 18].

Также при приеме УДХК, за счет стимуляции экзоцитоза и включения белков-транспортёров желчных кислот в канальцевую мембрану гепатоцита, происходит стимуляция экспрессии транспортных систем (хлорид-бикарбонатного анионообменника) билиарного эпителия, что улучшает отток желчи [15, 17, 18]. Литолитический эффект УДХК при ЖКБ связан со снижением литогенности желчи. Данный факт объясняется уменьшением насыщенности желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике и подавления синтеза в печени, что сопровождается снижением секреции его в желчь [15, 16].

Согласно действующим рекомендациям Российского научного общества гастроэнтерологов (2012 г.) [19] препараты на основе УДХК являются основными средствами лечения БС и назначаются пациенту в дозировке 10–15 мг/кг массы тела однократно на ночь в течение от 1 до 3 мес. Курс лечения зависит от формы БС: для лечения микролитиаза бывает достаточно месячного курса лечения, при других формах БС курс лечения более длительный, но, как правило, не превышающий 3 мес. Эффективность урсотерапии в сроки лечения до 3 мес в зависимости от вида БС составляет 75–85%. При необходимости терапию продолжают до полной элиминации БС из желчного пузыря. С периодичностью 1 раз в 3 мес проводят УЗИ и биохимическое исследование крови (уровень общего холестерина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы) [20, 21].

Несмотря на тщательный отбор пациентов для терапевтического лечения, остается достаточно высокий процент больных с малоэффективным лечением или отсутствием эффекта, что, возможно, может быть связано и с широким использованием генерических препаратов. Результат осуществленного нами литературного поиска в российских и международных базах цитирования и текстовых базах данных медицинских и биологических публикаций показывает, что на данный момент научных работ, посвященных сравнительной оценке эффективности препаратов УДХК, немного. Еще в конце прошлого столетия производителями проводились исследования по оценке всасывания и накопления в желчи произведенных субстанций, получены существенные различия. От принятой дозировки немецкой субстанции получен максимальный процент всасывания – 64%, итальянской – 33%, японской – 50%, что в ряде случаев требовало увеличения дозы УДХК до 20 мг на 1 кг массы тела и удлинения сроков лечения до 6–12 мес, что увеличивает финансовые затраты пациента. Этот факт нашел свое подтверждение в исследованиях разных авторов [22–27].

Цель – оценить эффективность использования УДХК для лечения БС и сравнить терапевтическую эффективность немецкой субстанции УДХК (референтного лекарственного препарата УДХК, зарегистрированного в РФ) и генерических препаратов других производителей.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами проведено наблюдательное проспективное исследование, в котором приняли участие 65 пациентов (46 женщин и 19 мужчин) с

диагнозом ЖКБ I стадии (БС, К80.8). Средний возраст составил $47,3 \pm 12,4$ года. Критерии включения: амбулаторные пациенты обоих полов в возрасте от 20 до 60 лет с верифицированной ультразвуковым методом ЖКБ I стадии (БС), отсутствие изменений в лабораторных показателях [клинический анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины), общий анализ мочи], а также добровольное информированное согласие.

В исследования не включались следующие группы пациентов: беременные или кормящие грудью женщины, пациенты с холелитиазом и/или полипами (полиповидными образованиями) желчного пузыря, лица с отключенным желчным пузырем, острым холангитом/холециститом, острым и хроническим панкреатитом, хроническим гепатитом, циррозом печени, почечной, сердечной, дыхательной недостаточностью, обтурацией желчных протоков, эмпиемой желчного пузыря, активным туберкулезом, другими острыми или хроническими заболеваниями в стадии обострения, требующие плановой или неотложной госпитализации, пациенты с психическими заболеваниями, не позволяющими проводить оценку адекватности выполняемых рекомендаций, пациенты с алкоголизмом и наркоманией в настоящее время либо в анамнезе, пациенты, страдающие злокачественным новообразованием любой локализации. Также в исследование не включали лиц с БС, у которых ранее отмечалась повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Все пациенты рандомизированы на 2 группы: основную (ОГ), в которую вошел 31 человек, и группу сравнения (ГС) с участием 34 пациентов. Группы являлись однородными по возрасту и полу. Пациенты ОГ получали препарат УДХК Урсофальк – единственный референтный препарат УДХК в РФ, производством компании «Д-р Фальк Фарма ГмбХ» (Фрайбург, Германия), в дозировке 250 мг на 25 кг массы тела (10 мг/кг) однократно вечером в течение не менее 24 нед. Пациенты ГС получали генерические препараты УДХК, зарегистрированные в РФ, в дозе 250 мг на 25 кг массы тела (10 мг/кг) однократно вечером в течение не менее 24 нед.

Для контроля динамики лечения, а также исключения осложнений терапии и сопутствующих заболеваний у всех пациентов проводился анализ данных клинического обследования (оценка результатов сбора анамнеза пациента, физических данных, результатов клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи) до начала терапии и через 4, 12 и 24 нед на фоне терапии УДХК. Для оценки выраженности БС на фоне приема препаратов УДХК оценивали результаты УЗИ желчного пузыря, в том числе

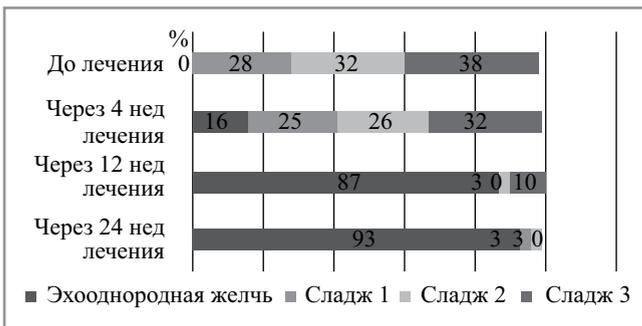


Рис. 1. Характеристика ультразвуковой картины желчного пузыря у пациентов ОГ до лечения и на фоне терапии ($n=31$).

его сократительную способность, до лечения, через 4, 12 и 24 нед терапии. Исследование соответствовало международным этическим нормам, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями», проведение исследования одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» от 22.01.2020.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью компьютерных программ Excel и Statistica.

Результаты и обсуждение

На фоне проводимой терапии динамика лабораторных показателей (клинический анализ крови, биохимические анализы крови, анализ мочи) значимо не менялась, поскольку изначально в исследование включены пациенты без отклонений показателей от референсных значений. Также ни в одной из исследуемых групп не отмечены развитие осложнений или прогрессирование основного заболевания.

При УЗИ желчного пузыря учитывали его длину, ширину, толщину стенки, сократительную способность и содержимое. Характеристику содержимого желчного пузыря оценивали согласно классификации по эхографической картине, представленной выше.

Наибольший интерес представляет динамика ультразвуковой картины в исследуемых группах (рис. 1, 2).

В целом у всех пациентов с БС наблюдалась положительная динамика чрез 24 нед лечения. Полное разрешение БС чрез 24 нед отмечено в ОГ у 29 (93,5%) пациентов, а в ГС – у 25 (73,6%).

Участники ОГ в динамике показали лучшие результаты за весь период наблюдения. Так, через 4 нед лечения число пациентов с эхооднородной желчью в ОГ возросло до 5 и составило 16,1%, в ГС однородная желчь по результатам УЗИ отмечена только у 2 (5,9%) человек. Через 12 нед наблюдения в ОГ число пациентов с растворенным сладжем и однородной желчью составило 27 (87,1%), тогда как в ГС растворенный сладж фиксировался у 17 (50%) лиц. Подобные изменения свидетельствуют о значимой положительной динамике лечения и, соответственно, об эффективности проводимой терапии в обеих группах, но эффект лечения УДХК более значим в ОГ пациентов, получавших Урсофальк.

Следует отметить, что, несмотря на успешность терапии в обеих группах, у пациентов на фоне лечения наблюдали сохраняющийся сладж. Через 24 нед наблюдения в ОГ 29 (93,5%) пациентов имели эхооднородную желчь, у 2 (3,2%)



Рис. 2. Характеристика ультразвуковой картины желчного пузыря у пациентов ГС до лечения и на фоне терапии ($n=34$).

сохранялся сладж I и II вариантов. В ГС к концу наблюдения 25 (73,6%) пациентов имели эхооднородную желчь, но у 3 (8,82%) выявлен сохраняющийся сладж I варианта, у 2 (5,9%) и 4 (11,7%) пациентов – сладж II варианта и III варианта соответственно. Полученная разница в значениях показателей оценки эффективности перорального литолиза указывает на различия в эффективности используемых референтного и генерических препаратов.

Изменения в нормализации тощакового объема желчного пузыря косвенно свидетельствуют о нормализации его функции на фоне модификации реологии желчи при применении препаратов УДХК. Для оценки объема желчного пузыря (V, мл) нами использовалась стандартная формула:

$$V=0,523 \times L \times D^2,$$

где L – длина желчного пузыря в сантиметрах, D – толщина желчного пузыря в самой широкой части в сантиметрах.

Исходно тощаковый объем желчного пузыря увеличен у 23 (74,1%) пациентов ОГ и 25 (73,5%) участников ГС. Подобные изменения объема желчного пузыря указывают на нарушение его сократительной функции. Частота выявления увеличенного объема желчного пузыря в исследуемых группах до лечения и на фоне терапии представлена в табл. 3.

Через 4 нед на фоне проводимой терапии УДХК у пациентов ОГ отмечалась тенденция к уменьшению объема желчного пузыря, в ГС таких данных не фиксировалось: у 17 (74%) пациентов ОГ сохранялся увеличенный объем желчного пузыря, в ГС увеличенный объем желчного пузыря выявлен у 23 (92%) человек ($p > 0,05$). Значимые изменения тощакового объема желчного пузыря к концу 12-й недели лечения УДХК зарегистрированы только в ОГ: у 14 (61%) пациентов отмечалась нормализация тощакового объема желчного пузыря, увеличенный объем желчного пузыря по сравнению с исходными данными сохранялся у 9 (39%) пациентов ОГ. В ГС у лиц, получавших УДХК другого производителя, через 3 мес нормализация тощакового объема желчного пузыря фиксировалась только у 7 (28%) пациентов, у 18 (72%) сохранялся увеличенный объем желчного пузыря. Через 24 нед у пациентов в обеих группах отмечалось значимое уменьшение частоты выявления увеличенного объема желчного пузыря натощак, свидетельствующее о нормализации его функции на фоне изменения реологии желчи.

За время исследования у пациентов в обеих группах не возникло нежелательных явлений, которые ассоциировались бы с приемом препаратов УДХК.

Таблица 3. Частота выявления увеличенного объема желчного пузыря в исследуемых группах до лечения и на фоне терапии

До лечения	Через 4 нед лечения УДХК, n (%)	Через 12 нед лечения УДХК, n (%)	Через 24 нед лечения УДХК, n (%)
ОГ (n=23)	17 (74)	9 (39)*	6 (26)*
ГС (n=25)	23 (92)	18 (72)**	10 (40)*

* $p < 0,001$ при сравнении результатов в группе до и на фоне лечения УДХК; ** $p < 0,05$ при сравнении результатов ОГ и ГС до и через 3 мес терапии УДХК.

Выводы

Проведение перорального медикаментозного литолиза при ЖКБ на стадии БС (I предкаменной стадии) в течение 24 нед препаратами УДХК является эффективным способом лечения данного заболевания.

Выполнение перорального литолиза препаратами УДХК способствует улучшению реологических свойств желчи и нормализации сократительной функции желчного пузыря.

Референтный лекарственный препарат УДХК (Урсофальк), применяемый в стандартной дозировке, демонстрирует значимую эффективность в растворении БС I, II, III вариантов у пациентов с ЖКБ уже в первые 3 мес терапии.

ЖКБ является одним из самых распространенных расстройств пищеварения, которое в мире сильно различается по географическим и этническим признакам. По глобальным оценкам, 20% взрослых старше 40 лет и 30% людей старше 70 лет имеют желчные камни. Например, в США холелитиаз выявляется более чем у 10% взрослого населения от 20 до 74 лет [29, 30]. Хорошо продемонстрировано, что количество желчных камней увеличивается с возрастом, а широко распространенный ультразвуковой скрининг приводит к увеличению частоты выявленного данного состояния. Однако оценка истинной распространенности затруднена, поскольку у некоторых пациентов симптомы отсутствуют [29, 30].

ЖКБ – это долговременный и последовательный процесс, при котором периоду камнеобразования предшествуют изменения метаболизма и физико-химических свойств желчи. При этом развитие и клинические проявления ЖКБ зависят от сложного взаимодействия между врожденными и приобретенными факторами риска. В результате данного хронического заболевания в последующем могут развиваться острые заболевания поджелудочной железы, желчевыводящих путей, печени и желудочно-кишечного тракта [28].

В настоящее время пациентам с бессимптомным течением ЖКБ с камнями в желчном пузыре рекомендуется консервативное лечение, а некоторых больных с предполагаемой неосложненной симптоматической ЖКБ следует лечить консервативно из-за высокого риска стойких симптомов или недостаточной пользы от холецистэктомии [31, 32]. Терапия первого выбора для пациентов с симптоматической ЖКБ – холецистэктомия, определяемая как хирургическое удаление желчного пузыря и желчных камней. Желчная колика и острый холецистит являются частыми показаниями к лапароскопической холецистэктомии, в то время как эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с эндоскопической билиарной сфинктеротомией и извлечением камня – «золотой стандарт» лечения камней в общем желчном протоке [31, 33, 34]. Методы литотрипсии обычно предназначены для пациентов с технически сложным удалением камней из общего желчного протока. Холецистэктомия, в настоящее время является наиболее распространенной плановой операцией на брюшной полости, она не избавлена от рисков катастрофических ятрогенных осложнений, и элемент чрезмерного использования, несомненно, существует [32, 34].

В то же время управление заболеванием может включать профилактические меры не только против изменяемых факторов риска, но при своевременной диагностике предкаменной стадии и применение методов медикаментозного

литолитический [34]. Внедрение методики проведения перорального медикаментозного литолитического открыло новую эру в лечении ЖКБ. При этом БС как предкаменной стадии ЖКБ уделяется большое внимание, так как использование у пациентов препаратов УДХК в терапии БС является целесообразным и эффективным.

Заключение

Результаты проведенного наблюдательного исследования демонстрируют очевидную эффективность перорального литолитического препаратами УДХК при БС. Важно подчеркнуть, что при длительном использовании у пациентов с ЖКБ на стадии БС референтный лекарственный препарат УДХК при проведении перорального литолитического демонстрирует более быстрое, чем генерические препараты, улучшение

реологических свойств желчи и нормализацию сократительной функции желчного пузыря, что является отражением его эффективности.

Но, даже несмотря на тщательный отбор пациентов для терапевтического лечения ЖКБ, следует признать, что остаются больные, у которых пероральный медикаментозный литолитический даже на ранних стадиях не оказывает должного терапевтического эффекта. Наблюдение за группой таких пациентов, амбулаторный мониторинг подобных больных и продолжительный прием УДХК необходимы для своевременного выявления камнеобразования в желчном пузыре и предупреждения развития осложнений заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вялов С.С. Различия в эффективности лечения желчнокаменной болезни и билиарного сладжа разными препаратами урсодезокси-хололевой кислоты. *Consilium Medicum*. 2017;19(8.2):64-8 [Vyalov SS. Differences in the effectiveness of treatment of cholelithiasis and biliary sludge with various drugs of ursodeoxycholic acid. *Consilium Medicum*. 2017;19(8.2):64-8 (In Russ.)].
2. Ильченко А.А. 10 лет классификации желчнокаменной болезни (ЦНИИГ): основные итоги научно-практического применения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;4:3-6 [Il'chenko AA. 10 let klassifikatsii zhelchnokamennoy bolezni (CNIIG): osnovnye itogi nauchno-prakticheskogo primeneniya. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2012;4:3-6 (In Russ.)].
3. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016;65(1):146-81. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.005
4. Царькова О.Н., Запруднов А.М., Харитонова Л.А. и др. Билиарный сладж: клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2009;54(6):38-42 [Car'kova ON, Zaprudnov AM, Haritonova LA, et al. Biliarnyj sladzh: kliniko-diagnosticheskie i lechebno-profilakticheskie aspekty. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii*. 2009;54(6):38-42 (In Russ.)].
5. Sporea L. О частоте выявления «желчного сладжа» с помощью УЗИ. *Мед. журн. Sono Ace International*. 1999;5:34-9 [Sporea L. О chastote vyyavleniya «zhelchnogo sladzha» s pomoshch'yu UZI. *Med. zhurn. Sono Ace International*. 1999;5:34-9 (In Russ.)].
6. Полунина Т.Е. Билиарный сладж. Алгоритмы диагностики, схемы терапии. *Трудный пациент*. 2013;11(10):42-6 [Polunina TE. Biliarnyj sladzh. Algoritmy diagnostiki, skhemy terapii. *Trudnyj pacient*. 2013;11(10):42-6 (In Russ.)].
7. Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новоженова Е.В. Билиарный сладж. Эпидемиология, факторы риска, формирование, диагностика, лечебные подходы. *Мед. алфавит*. 2017;2(19):5-8 [Minushkin ON, Burdina EG, Novozhenova EV. Biliarnyj sladzh. Epidemiologiya, faktory riska, formirovanie, diagnostika, lechebnye podhody. *Med. alfavit*. 2017;2(19):5-8 (In Russ.)].
8. Gutt C, Jenssen C, Barreiros AP, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs – und Stoffwechselerkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein – und Viszeralchirurgie (DGAV) zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen. *Z Gastroenterol*. 2018;56:912-66. doi: 10.1055/a-0643-4420
9. Lammert F, Hirschfield G, Adams D, Liaskou E. Gallstone Disease: Scientific Understanding and Future Treatment. *Biliary Disease*. Springer, Cham. 2017; p. 229-41. doi: 10.1007/978-3-319-50168-0_11
10. Holzbach RT, Marsh M, Olszewski M, Holan K. Cholesterol solubility in bile. Evidence that supersaturated bile is frequent in healthy man. *J Clin Invest*. 1973;52:1467-79. doi: 10.1172/JCI107321
11. Jirsa M, Groen AK. Role of biliary proteins and non-protein factors in kinetics of cholesterol crystallisation and gallstone growth. *Front Biosci*. 2001;6:154-67. doi: 10.2741/jirsa
12. Portincasa P, Di Ciaula A, Baldassarre G, et al. Gallbladder motor function in gallstone patients: sonographic and in vitro studies on the role of gallstones, smooth muscle function and gallbladder wall inflammation. *J Hepatol*. 1994;21:430-40. doi: 10.1016/s0168-8278(05)80324-1
13. Kriegermeier A, Green R. Pediatric Cholestatic Liver Disease: Review of Bile Acid Metabolism and Discussion of Current and Emerging Therapies. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:149. doi: 10.3389/fmed.2020.00149
14. Гирса В.Н., Немцов Л.М. Билиарный сладж: клиническое значение и диагностика. *Вестн. Витебского гос. мед. ун-та*. 2013;12(4):19-26 [Girsa VN, Nemcov LM. Biliarnyj sladzh: klinicheskoe znachenie i diagnostika. *Vestn. Vitebskogo gos. med. un-ta*. 2013;12(4):19-26 (In Russ.)].
15. Wang J-Y, Wu S-D, Abenavoli L, et al. Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Liver Diseases. *Liver Pathophysiol Ther Antioxidants*. 2017; p. 767-79. doi: 10.1016/B978-0-12-804274-8.00055-
16. Hofmann AF. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug. *Scand J Gastroenterol*. 1994;204:1-15. doi: 10.3109/00365529409103618
17. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. Билиарный сладж: возможности консервативной терапии. *Лечебное дело*. 2016;3:14-20 [Agafonova NA, Yakovenko EP, Yakovenko AV, Ivanov AN. Biliarnyj sladzh: vozmozhnosti konservativnoy terapii. *Lechebnoe delo*. 2016;3:14-20 (In Russ.)].
18. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И. Новые аспекты фармакологического действия урсодезокси-хололевой кислоты. *Экспериментальная и клин. гастроэнтерология*. 2014;8: 4-10 [Radchenko VG, Seliverstov PV, Sitkin SI. New aspects of pharmacological effects of ursodeoxycholic acid. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2014;8:4-10 (In Russ.)]. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00318-1
19. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63-80 [Ivashkin VT, Maev IV, Shul'pekova YuO, et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoj gastroenterologicheskoy associacii po diagnostike i lecheniyu diskinezii zhelcheyvodyashchih putej. *Ros.*

- zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2018;28(3):63-80 (In Russ.)). doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
20. Ozel Coskun BD, Yucesoy M, Gursoy S, et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apoli-poprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(2):142-9. doi: 10.1097/MEG.0000000000000264
 21. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin Sci (Lond)*. 2011;121:523-44. doi: 10.1042/CS20110184
 22. Кравченко Е.В. Новый белорусский препарат урсодезоксихолевой кислоты «Урсаклин»: возможности и перспективы применения. *Мед. новости*. 2013;12:18-22 [Kravchenko EV. Novyj belorusskij preparat ursodezoksiholevoj kisloty «Ursaklin»: vozmozhnosti i perspektivy primeneniya *Med. novosti*. 2013;12:18-22 (In Russ.)].
 23. Агафонова Н.А. Билиарный сладж тактика ведения и лечения. *Мед. совет*. 2012;9:28-33 [Agafonova NA. Biliarnyj sladzh taktika vedeniya i lecheniya. *Med. sovet*. 2012;9:28-33 (In Russ.)].
 24. Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Возможности терапевтического лечения больных желчнокаменной болезнью. *Мед. 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 Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-44-51
 25. Сарвиллина И.В. Сравнительный клинко-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью I стадии. *Лечащий врач*. 2015;2:64-8 [Sarvilina IV. Sravnitel'nyj kliniko-ekonomicheskij analiz primeneniya preparatov ursodezoksiholevoj kisloty u pacientov s zhelchnokamennoj boleznyu I stadii. *Lechashchij vrach*. 2015;2:64-8 (In Russ.)].
 26. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Богданов Р.Н. Билиарный сладж: нерешенные вопросы. *Лечащий врач*. 2007;6:24-8 [Mekhtiev SN, Grinevich VB, Kravchuk YuA, Bogdanov RN. Biliarnyj sladzh: nereshennyye voprosy. *Lechashchij Vrach*. 2007;6:24-8 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-14-90-96
 27. Sugerma H, Brewer W, Shiffman M, et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypassinduced rapid weight loss. *Am J Surg*. 1995;169(1):91-6. doi: 10.1016/s0002-9610(99)80115-9
 28. Shaffer EA. Gallstone disease: epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20:981-96. doi: 10.1016/j.bpg.2006.05.004
 29. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology*. 1999;117:632-9. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70456-7
 30. Lee YJ, Park YS, Park JH. Cholecystectomy is Feasible in Children with Small-Sized or Large Numbers of Gallstones and in Those with Persistent Symptoms Despite Medical Treatment. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(5):430-8. doi: 10.5223/pghn.2020.23.5.430
 31. Tsai TJ, Chan HH, Lai KH, et al. Gallbladder function predicts subsequent biliary complications in patients with common bile duct stones after endoscopic treatment? *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):32. doi: 10.1186/s12876-018-0762-6
 32. Russo MW, Wei JT, Thiny MT, et al. Digestive and liver diseases statistics, 2004. *Gastroenterology*. 2004;126:1448-53. doi: 10.1053/j.gastro.2004.01.025
 33. Latenstein CSS, de Jong JJ, Eppink JJ, Lantinga MA, et al. Prevalence of dyspepsia in patients with cholecystolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug;31(8):928-34. doi: 10.1097/MEG.0000000000001463
 34. Lamberts MP. Indications of cholecystectomy in gallstone disease. *Curr Opinion Gastroenterol*. 2018;34 (2):97-102. doi: 10.1097/MOG.0000000000000419

Поступила 22.09.2020



OMNIDOCTOR.RU