

Оценка терапевтической эффективности различных препаратов урсодезоксихолиевой кислоты в лечении билиарного сладжа

А.Р. Исанбаева[✉], Г.М. Сахаутдинова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Аннотация

Обоснование. Билиарный сладж (БС) относится к предкаменной стадии желчнокаменной болезни. Своевременно начатая терапия этого состояния препаратами урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) помогает предотвратить прогрессирование болезни. Однако не все препараты, применяемые на практике, имеют равную эффективность в купировании клинических проявлений, разрешении сладжа по результатам УЗИ и переносимости.

Цель. Оценить терапевтическую эффективность препарата Урсофальк в сравнении с другими препаратами УДХК, применяемыми для лечения БС.

Материалы и методы. Обследованы 105 человек с выявленными во время УЗИ разными типами БС. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от принимаемого препарата УДХК. У больных оценены динамика клинических проявлений с помощью анкетирования, а также динамика ультразвуковой картины на фоне приема УДХК.

Результаты. Статистический анализ показал, что Урсофальк достоверно значимо лучше купирует билиарную боль ($p=0,025$) и билиарную диспепсию ($p=0,039$), регресс боли происходит быстрее ($p=0,01$) – за 21 день. Также препарат имеет лучшую переносимость в 94,34% случаев по сравнению с другими препаратами – 67,31% ($p=0,017$). Урсофальк оказывает большее влияние на регресс БС по результатам УЗИ через 3 мес ($p=0,022$) и 6 мес ($p=0,016$).

Заключение. Исследуемый нами препарат продемонстрировал высокую эффективность в отношении пациентов с БС, при этом отмечались минимальные побочные эффекты, что обуславливало лучшую переносимость терапии.

Ключевые слова: билиарный сладж, билиарная боль, билиарная диспепсия, урсодезоксихолиевая кислота

Для цитирования: Исанбаева А.Р., Сахаутдинова Г.М. Оценка терапевтической эффективности различных препаратов урсодезоксихолиевой кислоты в лечении билиарного сладжа. Терапевтический архив. 2021;93(12):1477–1481. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201250

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of therapeutic efficiency of various drugs of ursodeoxycholic acid in the treatment of biliary sludge

Albina R. Isanbaeva[✉], Giulnar M. Sakhautdinova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Background. Biliary sludge (BS) refers to the pre-stone stage of gallstone disease. Timely treatment of this condition with ursodeoxycholic acid (UDCA) drugs helps prevent the progression of the disease. However, not all drugs used in practice are equally effective in relieving clinical manifestations, resolving sludge according to ultrasound results and tolerance.

Aim. To evaluate the therapeutic efficacy of the drug Ursofalk in comparison with other UDCA drugs used for the treatment of BS.

Materials and methods. We examined 105 people with different types of BS identified during ultrasound examination (US); they were divided into 2 groups depending on the UDCA drug taken. In patients, the dynamics of clinical manifestations was assessed using a questionnaire, as well as the dynamics of the ultrasound picture while taking UDCA.

Results. Statistical analysis showed that Ursofalk significantly better relieves biliary pain ($p=0.025$) and biliary dyspepsia ($p=0.039$), pain regression occurs faster ($p=0.01$) – in 21 days. It also has a better tolerance in 94.34% of cases compared to other drugs – 67.31% ($p=0.017$). Ursofalk has a greater effect on the regression of BS according to ultrasound results after 3 months ($p=0.022$) and 6 months ($p=0.016$).

Conclusion. The drug studied by us demonstrated high efficiency in relation to patients with BS, while there were minimal side effects, which led to a better tolerability of therapy.

Keywords: biliary sludge, ursodeoxycholic acid, biliary pain, biliary dyspepsia

For citation: 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):1477–1481. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201250

Введение

Билиарный сладж – БС (от лат. biliaris – «желчный» и англ. sludge – «грязь, тина, ледяная каша, ил, взвесь») – это любая низкоэзогенная неоднородность желчи без акустической тени, возникающая в желчевыводящих путях и желчном пузыре, обнаруживаемая при УЗИ. Морфологическим субстратом является скопление кристаллов холесте-

рина, пигментных кристаллов и солей кальция в одном образовании. Большинство авторов считают, что билиарный сладж (БС) является одной из ступеней желчнокаменной болезни (ЖКБ) и относят его к начальной или предкаменной стадии заболевания [1]. Однако он может встречаться на любой стадии ЖКБ, от функциональных нарушений до возникновения холелитиаза.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Исанбаева Альбина Ринатовна – студентка 6-го курса лечебного фак-та. Тел.: +7(987)487-71-37; e-mail: albina.isanbaeva999@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3616-482X

Сахаутдинова Гюльнар Муратовна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии с курсом ИДПО. ORCID: 0000-0002-9071-8184

[✉]Albina R. Isanbaeva. E-mail: albina.isanbaeva999@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3616-482X

Giulnar M. Sakhautdinova. ORCID: 0000-0002-9071-8184

Наиболее часто БС обнаруживается у людей с наличием билиарной патологии. Среди лиц, не имеющих фоновых заболеваний, частота встречаемости не превышает 10%, среди имеющих различную патологию желудочно-кишечного тракта достигает 7%, а среди лиц, имеющих патологию гепатобилиарного тракта, – до 55% [2–4]. Реальная распространенность явления среди населения выше, чем представленная статистическими данными, в силу частого бессимптомного течения заболевания. БС нередко является случайной находкой при УЗИ желчного пузыря и желчных протоков. Больные обращаются к врачу в случае добавления к симптомам билиарной боли, горечи во рту, билиарной диспепсии.

Наиболее важным среди врачей является вопрос о лечении БС. Существуют различные варианты клинического течения: переход в ЖКБ, при которой литогенность желчи повышена и имеются дискинезии желчевыводящих путей, стабильное персистирование и спонтанное разрешение. При этом затруднительно установить, является ли БС следствием воздействия экзогенных факторов (нутриционные нарушения; прием комбинированных оральных контрацептивов, цефалоспоринов, фибратов и др.), при коррекции которых возможно разрешение сладжа, или же это стадия развития холелитиаза [5].

Базисная терапия БС и ассоциированных с ним билиарных дискинезий включает назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Ее эффекты включают торможение всасывания холестерина в кишечнике, ингибирование его синтеза в печени, образование с ним жидкокристаллических структур и увеличение его дисперсии из сладжа, а также защиту холангиоцитов от цитотоксичности гидрофобных желчных кислот, возникающую в результате модуляции состава смешанных богатых фосфолипидами мицелл.

Вовремя начатая терапия БС помогает избежать прогрессирования процесса и возникновения ЖКБ. Фармацевтический рынок Российской Федерации содержит большое количество различных препаратов УДХК. Однако не все препараты, применяемые на практике, имеют равную эффективность в купировании клинических проявлений, разрешении сладжа по результатам УЗИ и переносимости. Наибольшую трудность представляет понимание различий в фармакокинетике и фармакодинамике препаратов, несмотря на предполагаемую биологическую эквивалентность.

Цель исследования – оценить терапевтическую эффективность препарата Урсофальк в сравнении с другими препаратами УДХК, применяемыми для лечения БС.

Материалы и методы

Исследование является открытым, наблюдательным и ретроспективным. Обследованы 105 человек с диагнозом «дискинезия желчевыводящих путей» и разными типами БС, проходящих амбулаторное лечение в городской поликлинике ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №5». Исследуемые разделены на 2 группы: в 1-й группе больные принимали различные препараты УДХК, во 2-й – препарат Урсофальк.

В 1-ю группу вошли 27 мужчин и 25 женщин: средний возраст составлял 39 [36; 45] лет, масса тела – 70 [63; 77] кг, рост – 168 [160; 171] см, индекс массы тела – 24,53 [23,27; 25,39] кг/м². Число больных с 1-м типом БС – 21 (40,38%), со 2-м – 24 (46,15%), с 3-м – 7 (13,47%). Все больные принимали капсулы в количестве от 2 до 4 (1 капсула – 250 мг УДХК). Суточная дозировка подбиралась соответственно массе тела больных и составляла 750 [500; 750] мг.

Во 2-ю группу вошли 21 мужчина и 32 женщины: средний возраст составлял 39 [34; 42] лет, масса тела – 70 [63; 75] кг, рост – 168 [163; 170] см, индекс массы тела – 24,67 [23,09; 25,71] кг/м². Число больных с 1-м типом БС – 29 (54,71%), со 2-м – 9 (16,98%), с 3-м – 15 (28,31%). Больные также принимали капсулы в количестве от 2 до 4 (1 капсула – 250 мг УДХК), суточная дозировка подбиралась соответственно массе тела больных и составляла 750 [500; 750] мг.

Обе группы были сопоставимы по полу ($p=0,27$), возрасту, антропометрическим данным, коморбидному фону: артериальную гипертензию имели 5 пациентов в 1-й и 2 во 2-й группе ($p=0,23$), бронхальную астму – 1 в 1-й и 4 во 2-й ($p=0,21$), расстройство вегетативной нервной системы – 2 в 1-й и 1 во 2-й ($p=0,5$). Также группы были сопоставимы по типам БС: взвесь эхопозитивных частиц имели 22 пациента в 1-й группе и 25 во 2-й ($p=0,45$), замазкообразную желчь в виде фиксированных или подвижных сгустков имели 16 пациентов в 1-й группе и 17 во 2-й ($p=0,54$), неоднородную желчь с формированием уровня или сочетание замазкообразной желчи с микролитами имели 14 пациентов в 1-й и 11 во 2-й группе ($p=0,36$).

Больные двух групп проходили анкетирование по динамике клинических симптомов – билиарной боли, горечи во рту, билиарной диспепсии или бессимптомному течению; проводились оценка переносимости лечения, а также контроль эффективности терапии по результатам УЗИ перед началом приема препаратов, через 3 и 6 мес. Результаты УЗИ интерпретировались как «положительная динамика» при переходе в процессе лечения всех видов БС в гомогенное содержимое желчного пузыря. Выраженность синдромов билиарной боли и билиарной диспепсии оценивалась в баллах и имела следующую интерпретацию: 0 баллов – отсутствие симптомов; 1 балл – симптомы слабо выражены, эпизоды клинических проявлений редки, не ограничивают физическую и психическую активность больного и не требуют приема лекарственных средств; 2 балла – симптомы умеренно выражены, умеренно ограничивают повседневную деятельность больного, заставляют принимать лекарственные препараты в порядке самопомощи; 3 балла – симптомы выраженные, значительно ограничивают выполнение повседневной деятельности и требуют обращения к специалисту.

Статистический анализ данных проводился в программе Statistica 10 непараметрическими методами, обработка – в программе Microsoft Excel 2016. Результаты получены в баллах и представлены в виде медианы и квартилей. Сравнительный анализ двух групп проводился с помощью теста Манна–Уитни (U-тест), критерия Фишера. Результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$.

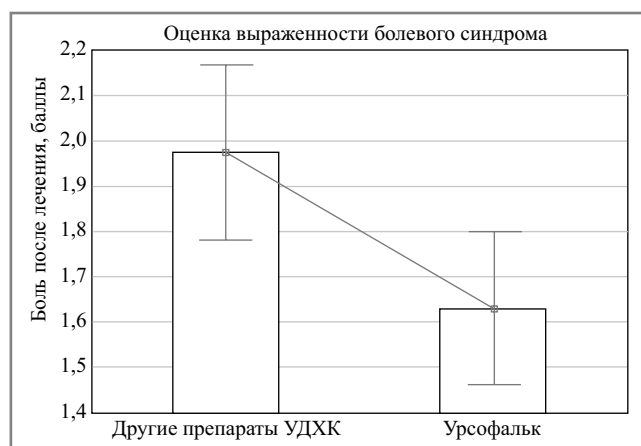
Результаты

В 1-й группе бессимптомное течение заболевания имели 14 (26,92%) пациентов, критерием, позволяющим установить наличие БС, являлся результат УЗИ. При этом изменения ультразвуковой картины в виде появления гомогенного содержимого желчного пузыря на фоне проводимой терапии через 3 мес наблюдались у 15 (28,85%) обследуемых, через 6 мес – у 28 (53,85%). Плохая переносимость препаратов наблюдалась у 17 (32,69%) больных, при этом диарея отмечена у 11 (21,15%), а першение и сухость в горле – у 6 (11,54%). Результаты клинического исследования 1-й группы представлены в табл. 1.

Во 2-й группе бессимптомное течение имели 7 (13,2%) больных. По результатам УЗИ положительную динамику спустя 3 мес на фоне проводимой терапии имели 29 (54,72%) больных, через 6 мес – 43 (81,13%). Плохая

Таблица 1. Оценка динамики клинических симптомов при приеме препаратов УДХК**Table 2. Evaluation of the dynamics of clinical symptoms while taking UDCA drugs**

Критерий	n	Результаты
Оценка боли до лечения, баллы	38	3 [3; 3]
Оценка боли после лечения, баллы	38	2 [2; 2]
Купирование боли от начала лечения, дни	38	30 [30; 45]
Оценка горечи до лечения, баллы	38	2 [1; 2]
Оценка горечи после лечения, баллы	38	1 [1; 1]
Купирование горечи от начала лечения, дни	38	30 [10; 60]
Оценка диспепсии до лечения, баллы	38	3 [3; 3]
Оценка диспепсии после лечения, баллы	38	2 [2; 2]
Купирование диспепсии от начала лечения, дни	38	30 [14; 60]

**Рис. 1. График средних для оценки выраженности болевого синдрома.****Fig. 1. A plot of averages for assessing the severity of pain after treatment.**

переносимость в виде диареи отмечена 3 (5,66%) больными. Результаты клинического исследования 2-й группы представлены в **табл. 2**.

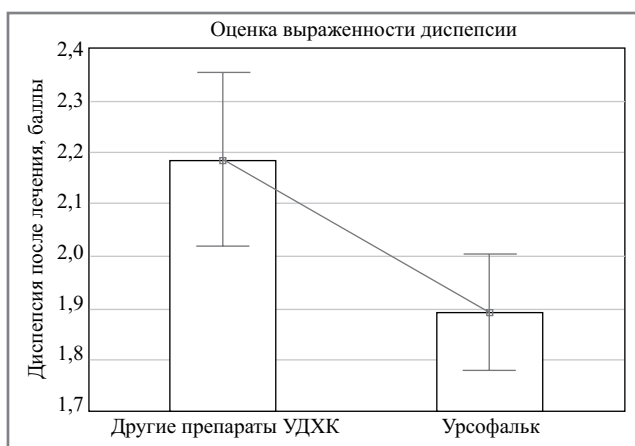
Сравнительная оценка препарата Урсофальк относительно других препаратов УДХК с помощью теста Манна-Уитни показала, что препарат статистически значимо лучше купирует билиарную боль (**см. рис. 1**, $p=0,025$) и билиарную диспепсию (**см. рис. 2**, $p=0,039$), регресс боли происходит быстрее ($p=0,01$) – за 21 день. Также он имеет лучшую переносимость в 94,34% случаев по сравнению с другими препаратами – 67,31% ($p=0,017$). Урсофальк оказывает большее влияние на регресс БС по результатам УЗИ через 3 мес ($p=0,022$) и 6 мес ($p=0,016$). Оценка по времени купирования горечи ($p=0,57$), диспепсии ($p=0,4$) от начала лечения не выявила статистически значимой разницы.

Обсуждение

Препаратом выбора при лечении БС является УДХК [6]. В результате сравнительного исследования терапевти-

Таблица 2. Клиническая оценка динамики симптомов при приеме препарата Урсофальк**Table 2. Clinical assessment of the dynamics of symptoms while taking the Ursafalk**

Критерий	n	Результаты
Оценка боли до лечения, баллы	46	3 [2; 3]
Оценка боли после лечения, баллы	46	2 [1; 2]
Купирование боли от начала лечения, дни	46	21 [14; 30]
Оценка горечи до лечения, баллы	46	2 [1; 3]
Оценка горечи после лечения, баллы	46	1 [1; 1]
Купирование горечи от начала лечения, дни	46	30 [14; 60]
Оценка диспепсии до лечения, баллы	46	3 [3; 3]
Оценка диспепсии после лечения, баллы	46	2 [2; 2]
Купирование диспепсии от начала лечения, дни	46	30 [30; 30]

**Рис. 2. График средних для оценки выраженности диспепсии после лечения.****Fig. 2. A plot of averages for assessing the severity of dyspepsia after treatment.**

ческой эффективности препаратов УДХК выяснено, что Урсофальк статистически значимо лучше купирует клинические проявления билиарной дисфункции – боль и диспепсию. При этом билиарная боль до лечения соответствовала всем диагностическим критериям: локализация в правом подреберье/эпигастральной области с иррадиацией в правую подлопаточную область, длительностью более 30 мин, рецидивирует с разными интервалами, возможное возникновение в ночное время, не уменьшается после приема антацидов, не связана с дефекацией, отхождением газов и изменением положения тела [7]. Нередко боль сопровождалась тошнотой, рвотой, которые не приносили облегчения, однако отсутствовали признаки, указывающие на присоединение явного органического компонента патологического процесса в виде воспаления стенки желчного пузыря и желчевыводящих путей (лихорадка, озноб, желтуха). В нашем исследовании у больных, принимавших различные препараты УДХК, купирование билиарной боли осуществлялось в более короткие сроки: у 3 (5,77%)

пациентов – спустя 10 дней, у 24 (46,15%) – спустя 1 мес, у 4 (7,69%) – спустя 1,5 мес терапии. Среди принимавших препарат Урсофальк полное купирование билиарной боли происходило: у 18 (33,96%) пациентов – спустя 2 нед, у 7 (13,21%) – через 3 нед, у 11 (20,75%) – спустя 1 мес, у 10 (18,87%) – спустя 1,5 мес терапии. Полученные данные коррелировали с данными других описанных исследований [8].

К симптомам билиарной диспепсии относят отрыжку, горечь во рту, неустойчивость стула, выраженный метеоризм, дискомфорт, тяжесть в правом подреберье. Этот термин не имеет общемирового признания и упоминаний в клинических рекомендациях и протоколах, однако широко используется клиницистами ввиду универсальности дифференцировки его от диспепсии другой локализации, особенно при наличии органической патологии, а не только функциональных расстройств. Рассматривая патогенез развития синдрома, стоит отметить, что в отличие от конкрементов БС более мобилен и может проходить в дистальные отделы желчных путей, раздражая болевые рецепторы слизистой оболочки, поэтому частота встречаемости достигает до 75% среди больных, имеющих БС [5, 9]. В нашем исследовании у больных, принимающих Урсофальк, купирование диспепсии произошло: у 7 (13,2%) больных через 2 нед, у 3 (5,66%) – через 3 нед, у 32 (60,38%) – спустя 1 мес, у 4 (7,55%) – спустя 1,5 мес. Среди больных, принимавших различные препараты УДХК, купирование диспепсии происходило в более длительные сроки и наблюдалось не у всех пациентов: у 3 (5,77%) пациентов – спустя 10 дней, у 7 (13,46%) – через 2 нед, у 10 (19,23%) – спустя 1 мес, у 4 (7,69%) – спустя 1,5 мес терапии. Более длительный срок купирования диспепсии, в отличие от билиарной боли, связан с тем, что измененные реологические свойства желчи при БС являются эквивалентом органического компонента ЖКБ, поэтому их редукция требует более длительного приема препарата, в то время как боль зачастую имеет функциональный характер.

Терапевтические эффекты УДХК связаны с накоплением препарата в желчных протоках и желчном пузыре, а побочные эффекты могут зависеть от пресистемного метаболизма препарата [10, 11]. Разрывая звенья патогенеза развития холелитиаза, УДХК оказывает холеретическое, цитопротективное, литолитическое, иммуномодулирующее, противовоспалительное, гипохолестеринемическое, а также антиоксидантное действие. Действие различных лекарственных препаратов, содержащих одинаковое действующее вещество в равных дозировках, зависит от изменения

физико-химических свойств среды, в которой ожидается предполагаемый эффект. Различия в изменениях pH среды связаны с отличиями в фармакодинамике препаратов. В растворении БС эффективность препарата Урсофальк также была достоверно выше: спустя 3 мес терапии регресс произошел у 29 (54,72%) человек, спустя 6 мес – у 43 (81,13%). По данным литературы, реологические свойства улучшаются в большинстве случаев менее чем за 3 мес терапии, а купирование симптомов происходит в течение 1-го месяца [12–14]. Результаты нашего исследования согласуются с данными других исследователей [13, 14].

Заключение

Таким образом, несмотря на одинаковое действующее вещество – УДХК, терапевтические эффекты препаратов не эквивалентны друг другу. Урсофальк достоверно значительно лучше других препаратов купирует боль и диспепсию при БС 1, 2 и 3-го типа. Также он имеет большую эффективность, чем другие препараты, с точки зрения улучшения сонографической картины по результатам контрольных исследований через 3 и 6 мес, изменяя реологические свойства желчи и способствуя быстрому и стойкому регрессу БС. При этом рекомендуемый срок терапии, при котором может быть достигнут максимальный регресс БС, – 6 мес. Исследуемый нами препарат продемонстрировал высокую эффективность в отношении пациентов с БС, при этом отмечались минимальные побочные эффекты, что обуславливало лучшую переносимость терапии.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. The study was not supported by any external sources of funding.

Список сокращений

БС – билиарный сладж
ЖКБ – желчнокаменная болезнь

УДХК – урсодезоксихолиевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2011 [Ilchenko AA. Bolezni zhelchnogo puzyrja i zhelchnykh putei. Rukovodstvo dlja vrachei. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011 (in Russian)].
- Вихрова Т. Билиарный сладж и его клиническое значение. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003 [Vihrova T. Biliarnyi sladzh i ego klinicheskoe znachenie. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2003 (in Russian)].
- 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. Biliarnyi sladzh: nereshennye voprosy. *Lechaschi Vrach*. 2007;6:24-8 (in Russian)].
- Ильченко А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*. 2010;28:1707-13 [Ilchenko AA. Sovremennyy vzgliad na problemu biliarnogo sladzha. *RMZH. Bolezni organov pishchevareniya*. 2010;28:1707-13 (in Russian)].

5. 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
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шулпекова 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, Mayev IV, Shulpekova YuO, et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(3):63-80 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
7. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262-79. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032
8. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., и др. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. *Лечащий врач*. 2019;4:80-83 [Hlynov IB, Akimenko RI, Gurikova IA, et al. Biliary sludge: therapeutic experience in the real clinical practice. *Lechaschi Vrach*. 2019;4:80-3 (in Russian)].
9. Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новожинова Е.В., и др. Билиарный сладж, диагностика и лечение в условиях поликлиники. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;9:14-20 [Minushkin ON, Burdina EG, Novozhenova EV, et al. Biliarnyj sladzh, diagnostika i lechenie v usloviyah polikliniki. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2013;9:14-20 (in Russian)].
10. 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
11. Crosignani A, Setchell KD, Invernizzi P, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic bile acids. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30(5):333-58. DOI:10.2165/00003088-199630050-00002
12. 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
13. Топчий Н.В., Топорков А.С. Холелитиаз и билиарный сладж: современные методы диагностики и лечения. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;7:36-45 [Topchij NV, Toporkov AS. Kholelitiaz i biliarnyi sladzh: sovremennye metody diagnostiki i lecheniia. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2011;7:36-45 (in Russian)].
14. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А., и др. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):60-5 [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

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.11.2021

