

Различия в эффективности лечения желчнокаменной болезни и билиарного сладжа разными препаратами урсодезоксихолевой кислоты

С.С.Вялов✉

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет им. Н.Э.Баумана (национальный исследовательский университет)». 105005, Россия, Москва, ул. 2-я Бауманская, д. 5, стр. 1;

³Global Medical System clinic & hospitals. 121099, Россия, Москва, 1-й Николощеповский пер., д. 6, стр. 1

✉svialov@mail.ru

Цель: проведение сравнительного анализа клинической эффективности применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) для лечения желчнокаменной болезни (ЖКБ) и билиарного сладжа.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное многоцентровое исследование 5 тыс. пациентов, была оценена реальная встречаемость разных стадий ЖКБ в клинической практике. У 210 пациентов, получающих терапию УДХК, оценивалась эффективность лечения ЖКБ и билиарного сладжа.

Результаты. Анализ структуры больных на амбулаторном приеме выявил частоту встречаемости ЖКБ – 15,5%. Распространенность легких форм ЖКБ составила 9,3%. Наибольшая эффективность уменьшения размера конкрементов и купирования билиарного сладжа по результатам исследования была отмечена в группе, участники которой принимали Урсосан.

Заключение. Необходимо учитывать особенности препаратов УДХК, качество производства и субстанции при выборе средства терапии. Актуальным препаратом выбора для терапии ЖКБ может являться Урсосан.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, урсодезоксихолевая кислота, Урсосан, Урсофальк, Урдокса, литолиз.

Для цитирования: Вялов С.С. Различия в эффективности лечения желчнокаменной болезни и билиарного сладжа разными препаратами урсодезоксихолевой кислоты. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 64–68. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.64-68

ORIGINAL RESEARCH

Differences in the effectiveness of treatment of cholelithiasis and biliary sludge with various drugs of ursodeoxycholic acid

S.S.Vyalov✉

¹People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6;

²N.E.Bauman Moscow State Technical University. 105005, Russian Federation, Moscow, ul. 2-ia Baumanskaia, d. 5, str. 1;

³Global Medical System clinic & hospitals. 121099, Russian Federation, Moscow, 1-i Nikoloshchepovskii per., d. 6, str. 1

✉svialov@mail.ru

Abstract

Purpose: comparative analysis of clinical efficacy of ursodeoxycholic acid drugs for treatment of cholelithiasis and biliary sludge.

Materials and methods. A retrospective multicenter study of 5 thousand patients was conducted, in which the actual occurrence of various stages of cholelithiasis in clinical practice was assessed. The effectiveness of treatment of cholelithiasis and biliary sludge in 210 patients receiving ursodeoxycholic acid therapy was evaluated.

Results. Analysis of the patients structure on an outpatient visit revealed a frequency of cholelithiasis morbidity 15.5%. The prevalence of mild forms of cholelithiasis was 9.3%. The greatest effectiveness of reducing the size of gallstones and biliary sludge symptoms according to the results of the study was noted in the group whose participants took Ursosan.

Conclusion. Choosing a treatment it is necessary to take into account the peculiarities of ursodeoxycholic acid preparations, the quality of production and substance. Ursosan may be a drug of choice for therapy of cholelithiasis.

Key words: cholelithiasis, biliary sludge, ursodeoxycholic acid, Ursosan, Ursofalk, Urdoxa, litholysis.

For citation: Vyalov S.S. Differences in the effectiveness of treatment of cholelithiasis and biliary sludge with various drugs of ursodeoxycholic acid. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 64–68. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.64-68

Введение

Анализ научных работ последних лет, посвященных лечению желчнокаменной болезни (ЖКБ) на разных стадиях, выявил крайне малое число новых исследований. Большинство результатов относится к периоду 1990–2000 гг., несмотря на значительный рост заболеваемости ЖКБ в западных странах. Данные разных авторов дают возможность оценивать распространенность ЖКБ как высокую: в возрастной группе старше 40 лет заболеванием страдают от 5 до 12% населения, старше 50 лет – заболеваемость возрастает практически в 2 раза до 11–23%. С учетом роста числа больных с ЖКБ в целом, а также в возрастном аспекте проблема изучения ЖКБ представляется актуальной [1].

Отдельного внимания заслуживают пациенты с избыточной массой тела, коморбидной патологией, сочетанием ЖКБ и сердечно-сосудистых заболеваний, болезней эндо-

кринной системы, атеросклерозом, гиперхолестеринемией, метаболическим синдромом и сахарным диабетом, а также патологией кишечника. Коморбидный аспект представляется крайне важным ввиду использования в терапии препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Так, высокие дозировки УДХК у больных с избыточной массой тела или пациентов с патологией кишечника могут способствовать развитию хологенной диареи. С другой стороны, УДХК является патогенетической терапией у больных с неалкогольной жировой болезнью печени, метаболическим синдромом и дислипидемией, т.е. категории пациентов с высоким риском и высокой заболеваемостью ЖКБ. В связи с этим изучение особенностей течения ЖКБ у указанных категорий больных имеет большое практическое значение [2, 3].

На сегодняшний день во врачебном арсенале представлено достаточное количество генерических препаратов

УДХК, в то время как оригинальный японский препарат в последние десятилетия не доступен в нашей стране. Множество нюансов выбора лекарственного средства для лечения ЖКБ представляет определенные практические сложности для врачей, особенно аспекты качества препарата, используемых для изготовления технологии и субстанции. Труднодоступной для практикующих врачей является информация о биологической и фармацевтической эквивалентности препаратов. Поэтому несомненно важным является сравнение клинической эффективности препаратов УДХК в зависимости от производителя, качества производства и используемой субстанции. Подобная практика сравнения клинической эффективности широко распространена в западных странах, позволяет прогнозировать эффективность терапии, продолжительность лечения и проводить примерную оценку стоимости лечения [4, 5].

Целью данной работы явилось проведение сравнительного анализа клинической эффективности применения препаратов УДХК для лечения ЖКБ и билиарного сладжа.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели было проведено ретроспективное многоцентровое исследование пациентов из научной клинической базы Global Medical System. Были проанализированы полные медицинские досье 5 тыс. пациентов, отражающие структуру амбулаторного приема в общетерапевтической практике. На этой группе больных была оценена реальная встречаемость различных стадий ЖКБ и билиарного сладжа в клинической практике. Из общей группы пациентов были сформированы статистически достоверно однородные группы с ЖКБ, которые разделили на подгруппы в зависимости от клинической картины, изменений лабораторных показателей и данных ультразвуковой картины, а также выбранной тактики лечения.

Критериями включения в исследование были пациенты в возрасте от 20 до 60 лет с ЖКБ с рентген-негативными конкрементами или билиарным сладжем, проходившие амбулаторное лечение нехирургическими методами, а именно длительно получавшие терапию УДХК (Урсосан, Урсофальк, Урдокса) в дозировке 750 мг однократно вечером, длительность терапии – не менее 6 мес.

Критериями не включения в исследование были наличие сопутствующего острого или хронического холецистита и панкреатита, сердечно-сосудистые заболевания, беременные или кормящие женщины, невозможность выполнения рекомендаций по диете или медикаментозной терапии независимо от причины, выявленное функциональное заболевание органов пищеварения.

Критериями исключения из исследования были низкая приверженность лечению и зафиксированное нарушение лечебного режима, развитие осложнений ЖКБ, декомпенсация или смена терапии основного заболевания, развитие или обострение заболеваний пищеварительной системы, употребление алкоголя независимо от дозы, выявление новообразования любой локализации.

У всех пациентов анализировались данные клинической картины, общего и развернутого биохимического анализа

Рис. 1. Дизайн исследования.

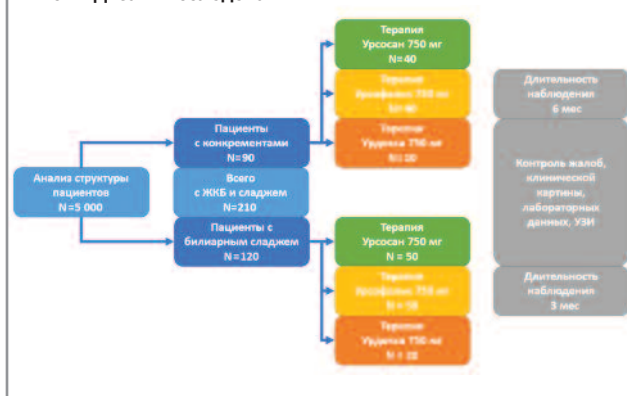


Рис. 2. Клиническая картина у пациентов до начала терапии (%).



крови для контроля динамики лечения, исключения осложнений и сопутствующих заболеваний, а также данные ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости и рентгенографии. Сравнительная оценка клинической эффективности включала динамику жалоб и симптоматики на фоне терапии, лабораторных показателей и данных УЗИ желчного пузыря. Мониторинг безопасности лечения предполагал оценку частоты, степени выраженности, характера и длительности нежелательных лекарственных реакций и их связь с приемом препарата. Статистическую обработку проводили с помощью компьютерных программ Excel и Statistica.

Результаты

В исследование были отобраны 750 больных с ЖКБ и билиарным сладжем, из них 210 пациентов соответствовали критериям включения, не включения и исключения. Анализ структуры больных на амбулаторном приеме выявил частоту встречаемости ЖКБ 15,5% среди пациентов в общетерапевтической практике. Распространенность легких форм ЖКБ составила 9,3%, из которых 5,1 и 3,9% – билиарный сладж и неосложненные конкременты соответственно. Среди больных с ЖКБ и сладжем пациенты распределились следующим образом: билиарный сладж – 34%, неосложненные конкременты – 26%, конкременты с холециститом – 26%, осложненные конкременты – 14%.

Общее число больных были разделены на две подгруппы по нозологической форме: билиарный сладж (n=120) и

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n=210)

	Сладж				ЖКБ			
	Все (n=120)	Урсосан (n=50)	Урсофальк (n=50)	Урдокса (n=20)	Все (n=90)	Урсосан (n=40)	Урсофальк (n=40)	Урдокса (n=10)
Мужчины, %	51	52	54	48	46,5	45	42,5	52,5
Возраст	47,3	47,2	46,4	48,1	47,9	46,2	48,2	49,4
Масса тела	79,3	80,1	78,6	79,3	78,0	79,7	77,8	76,5
Индекс массы тела	29,1	29,4	29,7	28,2	27,5	28,3	27,8	26,6
Размер конкремента до лечения					7,4	7,5	7,9	6,8



конкременты желчного пузыря (n=90). Пациенты обеих групп были дополнительно разделены на подгруппы в зависимости от используемого в лечении препарата: Урсосан (n=90), Урсофальк (n=90), Урдокса (n=30). Пациенты с билиарным сладжем проходили контроль терапии через 3 мес, а больные с конкрементами желчного пузыря наблюдались повторно через 6 мес терапии (рис. 1). Отобранные в исследование пациенты разных групп были сопоставимы по полу, возрасту, антропометрическим данным (табл. 1). Распределение пациентов в группах соответствовало нормальному, статистически достоверной разницы между группами не было.

Клиническая картина у пациентов, включенных в исследование, соответствовала классическому распределению симптомов (рис. 2). Достоверных различий по симптоматике между группами сладжа и неосложненных конкрементов выявлено не было. Это подтверждает, что наличие или отсутствие последних не влияет на клиническую симптоматику. Многочисленными исследованиями доказано, что развитие клинической симптоматики связано с нарушением сократительной функции желчного пузыря и вторично – с изменениями реологических свойств и вязкости желчи. У значительной части больных отмечается бессимптомное течение заболевания, 36 и 53% пациентов в группе сладжа и конкрементов соответственно. Небольшая доля больных имели сочетание болевого синдрома по типу билиарных болей и диспептического синдрома без достоверных различий между группами. На фоне проводимой терапии клиническая картина улучшилась у абсо-

лютного большинства пациентов во всех группах, однако различия между группами оказались недостоверными.

Динамика лабораторных показателей отсутствовала, так как изначально в исследование набирались пациенты без отклонений в результатах анализов, а на фоне терапии отмечалось улучшение течения заболевания. Пациентов, у которых развились осложнения при проведении терапии, не было отмечено ни в одной из исследуемых групп. Динамика рентгенологической картины не контролировалась, поскольку исследование проводилось однократно перед включением в него для дифференциального диагноза состава конкрементов и выделения больных с рентген-негативными конкрементами. За время наблюдения у всех участников исследования отмечалась положительная динамика изменения размеров конкрементов, поэтому нет оснований предполагать изменения состава камней в процессе проведения терапии.

Наиболее интересной представляется динамика ультразвуковой картины в исследуемых группах (рис. 3). Пациенты с неосложненными конкрементами желчного пузыря продемонстрировали положительную динамику по уменьшению размера конкрементов в процессе лечения во всех подгруппах. Наибольшая эффективность перорального литолиза была отмечена в подгруппе больных, принимавших Урсосан. У них произошло уменьшение размеров на 5,8 мм. Конкременты уменьшились на 4,7 мм у пациентов на терапии Урсофальком, лечение Урдоксой привело к уменьшению размеров камней лишь на 2,4 мм. При анализе различия между всеми подгруппами были статистически достоверны. Однако подобный диапазон значений для одного действующего вещества от разных производителей заставляет делать предположение о качестве лекарственных препаратов.

Пациенты с билиарным сладжем в целом демонстрировали положительную динамику, однако различную при анализе по подгруппам (рис. 4). В связи со сложностью количественного учета объема билиарного сладжа анализировалось число пациентов с полным разрешением сладжа по результатам УЗИ. Подгруппа пациентов, принимавших Урсосан, показала лучшие результаты в лечении. Так, число больных со сладжем после 3 мес терапии стало достоверно меньше и составило всего 3 пациента из 50, включенных в исследование. В оставшихся подгруппах динамика уменьшения числа пациентов с билиарным сладжем была менее интенсивной. В подгруппе, принимавшей Урсофальк, с остаточными изменениями на УЗИ после лечения зарегистрированы 12 пациентов, а в подгруппе, принимавшей препарат Урдокса, не было отмечено достаточной эффективности терапии у 7 пациентов из 20 в данной подгруппе. Таким образом, полное разрешение билиарного сладжа отмечено в 94% случаев в подгруппе препарата Урсосан, 76 и 65% – в подгруппах Урсофалька и Урдоксы соответственно.

Нежелательных лекарственных реакций во время проведения исследования не было отмечено ни в одной из исследуемых подгрупп. Предсказуемое развитие тошноты отмечено у одного пациента в группе больных с билиарным сладжем, принимавших в качестве основной терапии

Таблица 2. Анализ стоимости лечения и эффективных затрат

	Урсосан	Урсофальк	Урдокса
Одна упаковка 250 мг №100, руб.	1181	1506	1346
3 мес лечения	3543	4518	4038
6 мес лечения	7086	9036	8076
Билиарный сладж			
NNT	1,0–1,2	1,2–1,6	1,4–2,0
Снижение риска, %	89	71	60
Стоимость излечения одного пациента со сладжем, руб.	3897	6325	6865
Конкременты			
Стоимость растворения 1 мм конкремента, руб.	1222	1923	3365

Урдоксу. В группе пациентов с ЖКБ и неосложненными конкрементами, принимавшей Урсофальк, у одного больного была отмечена транзиторная диарея, которая разрешилась самостоятельно в течение 1 нед от момента начала терапии, что не привело к необходимости коррекции дозировки или отмене препарата.

При последующем анализе полученных данных с учетом стоимости лечения была выбрана экономичная упаковка 100 капсул по 250 мг. Эта форма выпуска является оптимальной для длительной терапии, а также для пациентов с небольшой избыточной массой тела или необходимой суточной дозой 750 мг. В связи с тем что УДХК входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, для анализа были использованы актуальные данные Государственного реестра цен на октябрь 2017 г. Была рассчитана стоимость курсового лечения продолжительностью 3 и 6 мес. Исходя из полученной по результатам исследования эффективности терапии для каждого из препаратов были просчитаны стоимость лечения и эффективные затраты на него (табл. 2). Самым дорогостоящим оказался 1 мм конкремента желчного пузыря на терапии препаратом Урдокса, так же как и затраты на излечение одного пациента с билиарным сладжем. На порядок дешевле стоимость 1 мм конкремента при лечении Урсосаном. Получены сопоставимые результаты затрат на излечение одного пациента с билиарным сладжем на препаратах Урсофальк и Урдокса, в противоположность этому лечение Урсосаном примерно на 40% дешевле при сопоставимой эффективности.

Обсуждение

Анализ структуры заболеваемости ЖКБ в общетерапевтической практике показал достаточно высокую распространенность заболевания, что совпадает с эпидемиологическими данными западных исследователей, которые сообщают о 12–20% пациентов в указанной популяции. Следует обратить внимание, что у значительной части пациентов присутствует бессимптомная форма ЖКБ. Отсутствие симптомов препятствует своевременному выявлению заболевания и способствует длительному естественному течению с переходом сладжа в конкременты, дальнейшим развитием холецистита и осложненной формы ЖКБ. Высокая частота диспептической формы ЖКБ диктует необходимость проведения ультразвукового обследования у пациентов с функциональной диспепсией и хроническим гастритом при обострениях [6, 7].

При выборе тактики лечения ЖКБ необходим тщательный отбор пациентов для проведения пероральной литолитической терапии. Эффективность литолиза напрямую зависит от состояния слизистой желчного пузыря, состава конкрементов, сократительной активности пузыря и сфинктера Одди. Следует учитывать и высокую распространенность коморбидной патологии, в том числе сочетания ЖКБ с дислипидемией, атеросклерозом, метаболическим синдромом, патологией щитовидной железы. Патология обмена веществ способна снижать эффективность терапии УДХК либо приводить к формированию конкрементов смешанного состава, тем самым снижая эффективность терапии и даже вести к полной неэффективности лечения. Необходимо рентгеновское исследование для дифференциального диагноза состава конкрементов, а в спорных случаях – использование компьютерной томографии или эндоскопического УЗИ [8, 9].

Данные проведенного исследования подтвердили и продемонстрировали принципиальную эффективность перорального литолиза как в отношении конкрементов, так и в отношении билиарного сладжа у пациентов с неосложненной ЖКБ. Подобную динамику растворения билиарного сладжа отражают и данные других авторов. Исследование О.Н.Минушкина, проведенное с участием 208 больных с би-

лиарным сладжем, показало схожую эффективность применения препаратов Урсосан и Урсофальк в течение 3 мес терапии. Общая эффективность лечения больных с билиарным сладжем 1-го типа составила 85,8% в течение 1-го месяца; у больных со 2-м типом билиарного сладжа за 3 мес лечения – 89,3%; 3-м типом эффективность (по купированию сладжа) – 87,5% за 6 мес. При этом у 12,6% пациентов была отмечена резистентность к терапии, связанная с сопутствующей патологией. У 4 пациентов за время наблюдения сформировались камни, больные были подвергнуты хирургическому лечению, что отражает неэффективность терапии у некоторых категорий больных. Однако исследование не учитывало динамику по подгруппам в зависимости от стадии билиарного сладжа и факторный анализ причин низкой эффективности терапии, в том числе в зависимости от выбранного для терапии препарата. Исследование А.А.Яковлева, проведенное с участием пациентов с хроническим холециститом и билиарным сладжем, показало общую положительную динамику заболевания при курсе терапии 6 мес с промежуточным контролем на 3-м месяце лечения. Однако данное исследование было осуществлено у пациентов с сопутствующей патологией и не помогает оценить изолированного воздействия УДХК на билиарный сладж [10, 11].

Исследование И.В.Сарвиной, проведенное с участием 80 пациентов с билиарным сладжем, показало схожие результаты в иной временной перспективе. Эта работа изучала эффективность терапии в течение 6 мес лечения, что, очевидно, избыточно для лечения данной патологии и не совпадает с результатами работ других авторов по динамике разрешения билиарного сладжа. Тем не менее данные продемонстрировали сопоставимую эффективность терапии препаратами Урсосан и Урсофальк. Однако расчет затрат на лечение невозможно считать корректным, поскольку общая длительность терапии билиарного сладжа более 3 мес должна была быть расценена как низкая эффективность. Вероятно, подобные результаты могли быть получены, только если исследователи не учитывали особенности коморбидной патологии (не указана в критериях исключения) или нарушений обмена холестерина у включенных в исследование пациентов. Расчет затрат на лечение также является некорректным, поскольку очевидно не учитывает особенностей амбулаторного ведения пациентов в течение длительного периода наблюдения. Подобный алгоритм расчета затрат на терапию может быть использован для стационарных больных. Существует вероятность самостоятельного разрешения билиарного сладжа у ряда категорий пациентов, поэтому к результатам исследования, не включавшего контрольную группу пациентов с конкрементами желчного пузыря, необходимо относиться осторожно. Отсутствие статистически достоверных различий между динамикой у больных с конкрементами и билиарным сладжем повышает достоверность результатов проведенного исследования [12].

Результаты исследования подтверждают клиническую и научную необходимость более частого ультразвукового контроля для оценки динамики билиарного сладжа и размера конкрементов для получения достоверных данных. Представляется важным менее длительный интервал наблюдения, особенно у пациентов с билиарным сладжем, для детального контроля динамики перорального литолиза. Также была определена необходимость проведения регулярного лабораторного контроля для оценки динамики лечения.

Полученная в результате исследования динамика уменьшения размеров конкрементов сопоставима с результатами, отраженными в работах западных авторов. Динамика изменения билиарного сладжа коррелирует с динамикой конкрементов. Обращают на себя внимание различия в подгруппах в зависимости от используемого в лечении препарата, заявленного как УДХК, в дозировке 750 мг/сут. Динамика изменений может отражать качество препарата,

используемого для лечения. Урсосан чешского производства по результатам многочисленных исследований зарекомендовал себя как качественный произведенный препарат из высококачественной субстанции в соответствии с правилами отечественных и западных протоколов Good Manufacturing Practic (GMP). Препарат Урдокса отечественного производства показал низкую эффективность в результате сравнительного исследования клинической эффективности, что, исходя из данных регистрационных документов, невозможно объяснить рационально. Сохранившийся билиарный сладж примерно у 1/2 исследуемых пациентов, принимавших препарат Урдокса, ставит вопросы к его качеству. Возможно, необходимы дополнительная оценка взаимосвязи динамики литолиза с уровнями холестерина, а также многофакторный анализ по влиянию на растворение конкрементов или большая выборка пациентов. С клинической и экономической точки зрения медленная и слабо-выраженная динамика лечения Урсофальком и Урдоксой, безусловно, приводит к значительному удорожанию лечения за счет объективно большей длительности терапии.

Выводы

Выполнение полного объема первичной диагностики и тщательный отбор пациентов обеспечивают успешность перорального литолиза препаратами УДХК. В случаях неоднозначного прогноза ответа на терапию необходимы короткие интервалы для контроля динамики лечения.

В условиях обилия генерических препаратов УДХК необходим анализ актуальной информации о клинической и терапевтической эквивалентности средств для лечения, что дает обоснование для выбора наиболее эффективного варианта терапии, значительно сокращает сроки и стоимость терапии.

Рекомендации

По результатам исследования препаратом выбора для лечения ЖКБ с неосложненными конкрементами или билиарным сладжем является Урсосан чешского производства, показавший лучшую клиническую динамику по изменению симптоматики и ультразвуковой картины, а также минимальные эффективные затраты на лечение.

Литература/References

1. Heaton KW, Braddon FE, Mountford RA et al. Symptomatic and silent gall stones in the community. *Gut* 1991; 32: 316.
2. Petroni ML, Jazrawi RP, Pazzi P et al. Risk factors for the development of gallstone recurrence following medical dissolution. The British-Italian Gallstone Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 695.
3. Festi D, Reggiani ML, Attili AF et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 719.
4. Вялов С.С., Степченко А.А., Дронова Т.А., Винницкая Е.В. Выбор препарата для лекарственной терапии с учетом особенностей субстанции. *Арх. внутренней медицины*. 2012; 4 (6): 34–8. / Vyalov S.S., Stepchenko A.A., Dronova T.A., Vinnitskaia E.V. Vybor preparata dlia lekarstvennoi terapii s uchedom osobennostei substantzii. *Arkh. vnutrennei meditsiny*. 2012; 4 (6): 34–8. [in Russian]
5. Warttig S, Ward S, Rogers G, Guideline Development Group. Diagnosis and management of gallstone disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014; 349: g6241.
6. Festi D, Reggiani ML, Attili AF et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 719.
7. Berger MY, van der Velden JJ, Lijmer JG et al. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 70.
8. Guarino MP, Cocca S, Altomare A et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5029.
9. Di Ciaula A, Wang DQ, Wang HH et al. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 245.
10. Минущин О.Н., Бурдина Е.Г., Новоженева Е.В. Билиарный сладж. Эпидемиология, факторы риска, формирование, диагностика, лечебные подходы. *Практич. гастроэнтерология*. 2017; 2 (19): 2–4. / Minushkin O.N., Burdina E.G., Novozhenova E.V. Biliarnyi sladzh. Epidemiologiya, faktory riska, formirovanie, diagnostika, lechebnye podkhody. *Praktich. gastroenterologiya*. 2017; 2 (19): 2–4. [in Russian]
11. Яковлев А.А., Волков А.С. Клиническая эффективность и безопасность курсовой литолитической терапии больных с хроническим холециститом и билиарным сладжем препаратом Ливодекса. *Клин. фармакология*. 2015. Вып. 115; 3. / Iakovlev A.A., Volkov A.S. Klinicheskaya effektivnost' i bezopasnost' kursovoi litoliticheskoi terapii bol'nykh s khronicheskim kholetsistitom i biliarnym sladzhem preparatom Livodeksa. *Klin. farmakologiya*. 2015. Vyp. 115; 3. [in Russian]
12. Сарвилина И.В. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью 1 стадии. *Лечащий врач*. 2015; 2. / Sarvilina I.V. Sravnitel'nyi kliniko-ekonomicheskii analiz primeneniia preparatov ursodezoksikholevoi kisloty u patsientov s zhelchnokamennoi bolezniu 1 stadii. *Lechashchii vrach*. 2015; 2. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Вялов Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. общей практики ФГАОУ ВО РУДН, ФГБОУ ВО «МГТУ им. Н.Э.Баумана», врач-гастроэнтеролог, гепатолог GMS clinic & hospitals. E-mail: svialov@mail.ru