

# Терапия желчнокаменной болезни: трудности и перспективы

Е.Б.Грищенко✉

Клинико-диагностический центр «МЕДСИ на Белорусской». 123056, Россия, Москва, Грузинский пер., д. 3а  
✉katerinastepp@mail.ru

В статье представлены основные этиопатогенетические аспекты широко распространенной патологии билиарного тракта – желчнокаменной болезни. Обозначены основные цели и задачи разных методов терапии данного состояния. Дано описание широкого спектра эффектов урсодезоксихолевой кислоты с приведением данных клинических исследований российского препарата на ее основе – Урдокса®.

**Ключевые слова:** гастроэнтерология, желчнокаменная болезнь, желчные кислоты, урсодезоксихолевая кислота, Урдокса.

**Для цитирования:** Грищенко Е.Б. Терапия желчнокаменной болезни: трудности и перспективы. Consilium Medicum. 2018; 20 (8): 42–52.  
DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.8.42-52

## Review

### Gallstone disease treatment: challenges and perspectives

E.B.Grishchenko✉

Clinical and Diagnostic Center "MEDSI at Belorusskaya". 123056, Russian Federation, Moscow, Gruzinskii per., d. 3a  
✉katerinastepp@mail.ru

#### Abstract

The article presents primary ethiopathogenetic aspects of a common biliary tract pathology – gallstone disease. The main goals and objectives of different treatment methods of the disease are outlined. Wide range of ursodeoxycholic acid use effects is described and data of Urdoxa – Russian medication on its basis clinical studies are presented.

**Key words:** gastroenterology, gallstone disease, bile acids, ursodeoxycholic acid, Urdoxa.

**For citation:** Grishchenko E.B. Gallstone disease treatment: challenges and perspectives. Consilium Medicum. 2018; 20 (8): 42–52.  
DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.8.42-52

Патология гепатобилиарного тракта остается значимой проблемой современной медицины. Несмотря на определенные успехи в терапии, в развитых странах отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости желчевыводящей системы. Согласно данным научного прогнозирования, в структуре патологии пищеварительной системы это произойдет за счет болезней, в основе которых лежат стрессорные, дискинетические и метаболические процессы. Это равномерно в первую очередь и в отношении заболеваний гепатобилиарного тракта. Так, например, желчнокаменная болезнь (ЖКБ) значительно «помолодела» и встречается не только в молодом, но и раннем детском возрасте, что существенно увеличивает степень распространенности заболевания [1, 2, 7–10].

Проблема ЖКБ определена ее длительным бессимптомным течением, что создает трудности в ранней диагностике заболевания. Не до конца решен вопрос, к какого рода проблеме ее отнести – хирургической или терапевтической. Известно высказывание выдающегося хирурга С.П.Федорова о холелитиазе как патологии пограничной, «поворачивающейся» попеременно то к терапевту, то к хирургу. Выявлено, что в последние десятилетия во всем мире ЖКБ относится к одному из самых распространенных заболеваний, по поводу которых проводится плановое или экстренное хирургическое лечение. Только в России ежегодно выполняется более 200 тыс. холецистэктомий, в основном лапароскопическим методом. Более 1 млн новых случаев ЖКБ выявляется в США, а затратная стоимость этой патологии перевалила за 6 млрд дол. США в год [3, 5].

#### Определение

ЖКБ – полиэтиологическое заболевание гепатобилиарной системы с генетической предрасположенностью, обусловленное нарушением обмена липидов и/или билирубина, характеризующееся образованием желчных камней

в печеночных желчных протоках (внутрипеченочный холелитиаз), в общем желчном протоке (холедохолитиаз) или в желчном пузыре – ЖП (холецистолитиаз). Чаще желчные камни формируются в ЖП.

#### Эпидемиология

ЖКБ – распространенная патология, хотя истинную заболеваемость охарактеризовать чрезвычайно трудно вследствие латентного течения заболевания у значительного числа населения.

В промышленно развитых странах (Европа, Северная Америка), в том числе в России, ЖКБ характеризуется высокой распространенностью, частота в популяции взрослых достигает 10–15%. Помимо ряда факторов, в том числе и генетической предрасположенности, это объясняется диетическими пристрастиями – потреблением повышенного количества простых углеводов. В странах Азии, африканского континента и Японии показатели гораздо скромнее и колеблются от 3 до 5%, в то время как в некоторых популяциях аборигенов Южной Америки вероятность образования конкрементов в ЖП достигает 80% [5, 6].

Распространенность заболевания зависит от пола и возраста. Известно, что женский пол является одним из 5 основных факторов риска – так называемых 5 F (Female, Fertile, Fair, Fat).

По результатам статистических исследований, женщины заболевают в 2 раза чаще, чем мужчины. В возрасте старше 40 лет ЖКБ страдает каждая 5-я женщина и каждый 10-й мужчина. В возрасте до 50 лет заболеваемость ЖКБ составляет 7–11%, в группе лиц 50–69 лет – 11–23%, а среди лиц старше 70 лет – 33–50%.

#### Этиология и патогенез

У большинства больных ЖКБ развивается в результате комплексного влияния множества факторов риска, вклю-

Факторы риска	Степень риска
Женский пол	Риск развития у женщин в 2–3 раза выше, что связано с влиянием эстрогенов на липидный потенциал. Различия сглаживаются с возрастом
Беременность	Особенно при повторных беременностях – увеличение риска развития ЖКБ в 10–11 раз. У 20–30% беременных – билиарный сладж, конкременты – у 5–12%, имеются случаи спонтанного лизиса конкрементов
Заместительная гормональная терапия в период постменопаузы	Увеличение степени риска в 3,7 раза
Ожирение, дислипидемия	До 20% пациентов с метаболическим синдромом
Отягощенная наследственность	Увеличение степени риска в 4–5 раз
Сахарный диабет	Увеличение степени риска в 3 раза
Цирроз печени	Увеличение степени риска в 10 раз
Резкое снижение массы тела. Бариатрические вмешательства	Вероятность развития у 30%
Прием препаратов, влияющих на концентрацию ХС (фибраты, соматостатин, цефтриаксон)	Различная степень риска
Длительное полное парентеральное питание	Различная степень риска
Поражение терминальных отделов подвздошной кишки	Различная степень риска
«Эпидемия» избыточной массы тела у детей	

Нарушение липидного и пигментного обмена	
Нарушение метаболизма желчи	Изменение физико-химических свойств и коллоидной структуры желчи
Факторы, способствующие патологическому процессу	
Гепатогенные: • гиперсекреция ХС • снижение интенсивности синтеза ЖК • повышение индекса насыщения желчи ХС • повышение индекса насыщения желчи билирубином	Цистогенные: • воспалительные изменения стенки ЖП • повышение продукции муцина • холестероз стенок ЖП • снижение сократительной функции ЖП • дискинезии желчевыводящих путей, приводящие к повышению давления желчи и задержке опорожнения ЖП

чающих диетические, конституционные, медицинские и фармакологические аспекты (табл. 1).

Причиной образования конкрементов служит одномоментное наличие 4 основных патологических процессов: перенасыщение желчи холестерином – ХС (ведущая роль), нарушение динамического равновесия между антинуклеирующими и пронуклеирующими факторами, нарушение энтерогепатической рециркуляции желчных кислот (ЖК) и снижение сократительной функции ЖП. Количество пусковых механизмов многочисленно: нарушение равновесия в системе ферментов редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А (ГМГ-КоА-редуктазы) и 7- $\alpha$ -гидроксилазы, регулирующих синтез ХС и ЖК, снижение уровня цитохрома Р450, участвующего в процессах гидроксирования, изменения в количественном и качественном содержании лизолецитина, муцина, таурохолата.

В перенасыщенной ХС желчи происходит активная нуклеация – конденсационный и агрегационный процесс, при котором в желчи образуются все увеличивающиеся микроскопические кристаллы моногидрата ХС. При этом один из наиболее значимых пронуклеарных факторов – муцин-гликопротеиновый гель, секретируемый ЖП, – плотно прилегая к слизистой оболочке ЖП, захватывает микрокристаллы ХС и слипшиеся везикулы, перенасыщенные ХС, представляющие собой суспензию жидких кристаллов. При снижении сократительной способности ЖП из везикул образуются твердые кристаллы. Закрепляющую, связывающую роль в этом процессе играют соли кальция. Карбонат кальция, билирубинат кальция и фосфат кальция могут также служить начальными ядрами кристаллизации ХС.

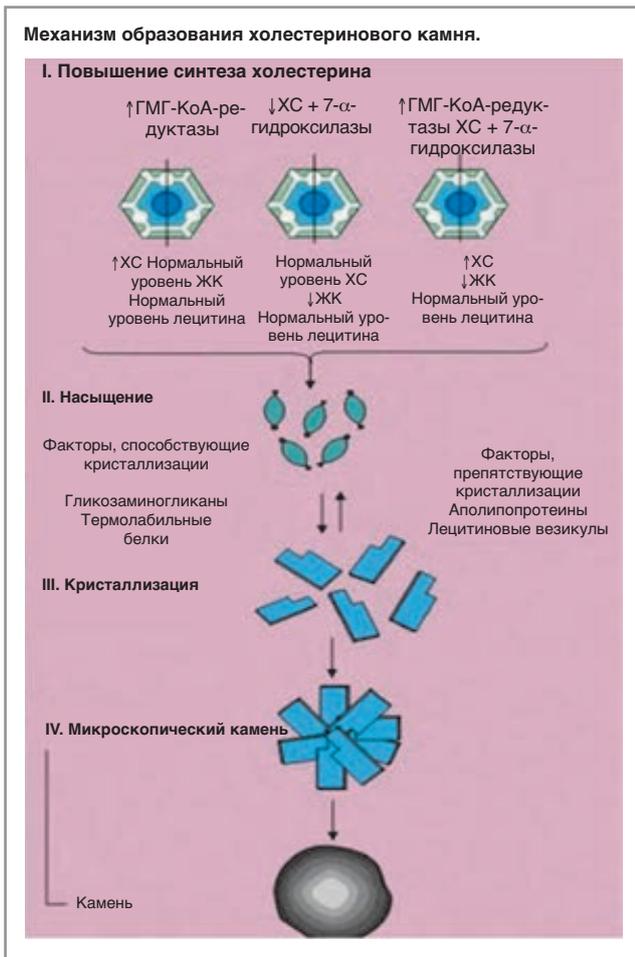
Перенасыщение желчи и нуклеаризация – это необходимые, но недостаточные условия для литогенеза. В большинстве случаев время нахождения желчи в полости ЖП

недостаточно велико для роста кристаллов. Снижение сократительной способности ЖП является предрасполагающим фактором для застоя желчи и камнеобразования, поскольку небольшие кристаллы ХС могут свободно поступать с током желчи в кишечник, до того как они трансформируются в конкременты.

Нарушение координированной работы сфинктеров вызывает разные по характеру дискинезии. При гипертонических дискинезиях происходит повышение тонуса сфинктеров. Так, спазм общей части сфинктера Одди вызывает гипертензию в протоках и самом ЖП, провоцируя развитие застойных явлений в ЖП. При гипотонических (атонических) дискинезиях происходит расслабление сфинктера Одди с последующим рефлюксом содержимого двенадцатиперстной кишки в желчные протоки (усиливая возможность инфицирования протоков). На фоне атонии и плохого опорожнения ЖП в нем развиваются застойные явления и воспалительный процесс.

Снижение сократительной способности связывают с нарушением чувствительности к холецистокинину, развитием автономной нейропатии и непосредственного влияния ХС на гладкую мускулатуру стенки ЖП. В дальнейшем обтурация билиарным песком и конкрементом шейки ЖП приводит к гипертензии в ЖП. Данные условия являются благоприятными для развития инфекции.

Повреждающее действие на слизистую оболочку ЖП оказывают желчные соли и конкременты, способствуя изменению проницаемости мембран, изменению коллоидного состояния желчи и вызывая асептическое воспаление стенки ЖП. При наличии желчной гипертензии и растяжении стенок ЖП происходит механическое сдавление кровеносных сосудов с развитием микроциркуляторных расстройств и ишемии слизистой оболочки желчного пузыря. Происходит трансформация эндогенной инфекции в вирулентную (табл. 2).



Классификация желчных камней по составу:

- Холестериновые.
- Пигментные: черные, коричневые.

Среди разных типов конкрементов при ЖКБ наиболее распространены холестериновые (70%), частота встречаемости пигментных составляет менее 30%.

Холестериновые камни обычно содержат более 70% моногидрата ХС, примесь солей кальция, ЖК и пигментов, протеины, жирные кислоты, фосфолипиды. Холестериновые камни образуются только в ЖП. Матрикс состоит из гликопротеиновой слизи, они могут быть гомогенно кальцифицированы или иметь кальцифицированную оболочку. Любые холестериновые камни, выявленные в общем желчном или общем печеночном протоке, следует рассматривать как мигрировавшие из ЖП. Это достаточно крупные единичные камни желтовато-белого цвета (см. рисунок).

**Пигментные камни** содержат менее 20% ХС, и их чаще определяют как «черные» и «коричневые». **Черные камни** состоят из полимеров нерастворимой соли, кальциевого билирубината, муцина, дипиролена. Перенасыщение желчи возникает в результате гидролиза эндогенной глюкуро니다зой несвязанных билирубинатов в ЖП. К предрасполагающим факторам развития пигментных конкрементов относят инфекции желчных путей, преклонный возраст, фиброз ЖП, заболевания крови, гельминтозы. Они обычно множественные, легко крошатся, рентгенопозитивные в 50–75% случаев. Также они чаще возникают в ЖП и редко мигрируют в протоки. Наиболее характерно образование черных камней при гемолизе и циррозе печени.

**Коричневые камни** имеют землисто-зеленый цвет и образуются, как правило, при наличии анаэробной инфекции. В состав входят помимо кальциевого билирубината муциновые гликопротеиды, ХС. Они мягкие, слоистые,

рентгеногегативные. Образуются преимущественно во внутри- и внепеченочных желчных протоках, чаще после оперативного лечения билиарного тракта в условиях наличия инфекции и хронического воспалительного процесса. В ядре могут быть включения бактериальных компонентов. Под влиянием β-глюкуронидазы бактерий происходит деконъюгация билирубина, последний становится нерастворимым и включается в состав конкрементов.

В течении заболевания выделяют физико-химическую стадию, переходящую в латентное (бессимптомное) камне-носительство или сразу в клиническую (с билиарной болью и приступами колики) с возможным развитием осложнений.

## Клиническая картина

### Клинические формы ЖКБ

На первой стадии (начальная, предкаменная) у больных отсутствуют клинические проявления заболевания. При исследовании желчи выявляют низкое содержание ЖК, фосфолипидов, высокую концентрацию ХС, нарушения ее мицеллярных свойств, обнаруживают холестериновые «хлопья», кристаллы и их преципитаты. Конкременты в ЖП при холецистографии и эхогепатографии не визуализируются. Наблюдается формирование билиарного сладжа с наличием микролитов или замазкообразной желчи. В ряде случаев определяется их сочетание. Первая стадия заболевания может продолжаться в течение многих лет. Согласно наблюдениям, в течение последующих 2 лет в 60% случаев билиарный сладж исчезает и появляется вновь, у 15% он приводит к образованию конкрементов, а у 6% проходит с развитием билиарной колики.

Вторая стадия ЖКБ (латентная, бессимптомное камне-носительство, формирование желчных камней) характеризуется теми же физико-химическими изменениями в составе желчи, что и в I стадии, с формированием конкрементов в ЖП и желчных протоках.

Бессимптомное течение холецистолитиаза может продолжаться длительно, в среднем до 10–15 лет, что подтверждается обнаружением «немых» желчных камней при рентгенологическом и ультразвуковом исследовании у 60–80% пациентов. При этом у 10–20% больных, имеющих конкременты в ЖП, одновременно выявляются камни и в желчных протоках.

Конкременты с локализацией в теле и дне ЖП («немая зона») не дают явных клинических проявлений до тех пор, пока не попадают в шейку, пузырный проток или не присоединяется воспаление. Риск осложнения ЖКБ на этой стадии остается очень низким, и, следовательно, согласно мнению многих экспертов, при отсутствии клинических проявлений и осложнений показана выжидательная тактика без проведения холецистэктомии.

Третья стадия ЖКБ – стадия хронического калькулезного холецистита.

Основные клинические проявления ЖКБ – приступы желчной колики и острого холецистита. Может наблюдаться холангит или атаки острого билиарного панкреатита.

Типичным проявлением ЖКБ является желчная колика.

Механизм возникновения печеночной колики чаще всего связан с нарушением оттока желчи из ЖП (спазм пузырного протока, обтурация его камнем, слизью) или нарушением отхождения желчи по общему желчному протоку (спазм сфинктера Одди, обтурация его камнем, прохождение камня по общему желчному протоку). Она проявляется внезапно возникающими и обычно периодически повторяющимися болями приступами – в виде резкой интенсивной боли, режущего, колющего или раздирающего характера в правом подреберье или эпигастрии, с иррадиацией под правую лопатку, в правое плечо, челюсть, ключицу. Приступ обычно провоцируется погрешностью в диете (прием жирной, пряной, жареной или

Возможный диагноз
Желчевыводящие пути – острый холецистит, холелитиаз, холангит, эмпиема ЖП
Толстый кишечник – воспалительные заболевания кишечника, колит, дивертикулит, неопластические процессы, кишечная непроходимость
Печень – поддиафрагмальный абсцесс, гепатит, опухоль, синдром Бадда–Киари
Легкие – пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, эмпиема плевры, плеврит, плевродиния
Почки – нефролитиаз, пиелонефрит, паранефрит
Сердце – инфаркт миокарда
Двенадцатиперстная кишка, желудок – перфорация пептической язвы
Аппендицит ретроцекальный
Поджелудочная железа – острый панкреатит

Стадия	Характеристика изменений
	А – густая неоднородная желчь
	Б – формирование билиарного сладжа: • с наличием микролитов • с наличием замазкообразной желчи • сочетание микролитов с замазкообразной желчью
II стадия – формирование желчных камней	А – по локализации: • в ЖП • в общем желчном протоке • в печеночных протоках  Б – по количеству конкрементов: • одиночные • множественные
	В – по составу конкрементов: • холестериновые • пигментные • смешанные
	Г – по клиническому течению: • латентное течение • билиарная колика • «маски» других заболеваний • диспептическая форма • острый холецистит
III стадия	Хронический рецидивирующий калькулезный холецистит
IV стадия	Осложнения

обильной пищи), тряской ездой или физической нагрузкой, иногда развивается без видимых причин.

Продолжительность приступа от нескольких минут до нескольких часов. Он часто сопровождается тошнотой и рвотой без облегчения и вегетативными расстройствами (тахи- или брадикардия, артериальная гипертензия). В ряде случаев на высоте приступа отмечается субфебрильная лихорадка с ознобами. По данным хирургических стационаров, данная форма считается наиболее частым проявлением холелитиаза.

При продолжительности приступа более 6 ч, присоединении гипертермии следует исключить развитие острого холецистита, острого панкреатита, холангита (табл. 3).

### Диспептическая форма

Частота выявления этой формы ЖКБ колеблется в широких пределах (30–80%), вероятность ее выявления зависит от того, насколько тщательно собран анамнез. Для этой формы характерен так называемый синдром правого подреберья в виде чувства тяжести, дискомфорта в правом подреберье, обычно связанных с приемами пищи. На ощущение горечи во рту жалуются 1/3 больных. Часто имеет место сочетание с болевым торпидным вариантом течения ЖКБ в виде тупых неинтенсивных ноющих болей в правом подреберье.

### Маски ЖКБ

Распознавание клинических проявлений ЖКБ может иметь ряд трудностей, что обусловлено наличием свое-

образных клинических масок, скрывающих основное заболевание.

Кардиальная маска (или стенокардическая форма) – впервые описана еще в 1875 г. С.П.Боткиным как холецисто-кардиальный синдром. При этой форме боли, возникающие при билиарной колике, распространяются на область сердца, провоцируя приступ стенокардии, нарушений сердечного ритма. ЖКБ и кардиальную патологию объединяют обоюдная широкая распространенность области, левом подреберье. В ряде случаев иррадиирующие боли в правой подвздошной области, сопровождаемые гипертермией, тошнотой, приводили к ошибочной диагностике аппендицита и оперативному лечению.

Аппендикулярная маска – типична для молодых пациентов. Установлено, что в этом возрастном периоде до 50% клинической картины протекает с локализацией болей в правой подвздошной, поясничной, параумбиликальной области, левом подреберье. В ряде случаев иррадиирующие боли в правой подвздошной области, сопровождаемые гипертермией, тошнотой, приводили к ошибочной диагностике аппендицита и оперативному лечению.

Триада Сейнта – сочетание ЖКБ с диафрагмальной грыжей и дивертикулезом толстой кишки, описанное Ch.Saint в 1948 г. Патогенетическая связь компонентов триады неясна, возможно, речь идет о генетическом дефекте.

Острый калькулезный холецистит – чаще возникает при попадании конкремента в пузырный проток. При этом происходят обтурация, застой и инфицирование желчи,

**Таблица 5. Показания к холецистэктомии и оптимальные сроки для оперативного вмешательства (Российская гастроэнтерологическая ассоциация, 2015 г.)**

Состояния	Сроки оперативного вмешательства
Рецидивирующие приступы билиарной колики	В плановом порядке (класс В клинических рекомендаций)
Дискинезия желчных путей (?)	В плановом порядке
Кальцифицированный («фарфоровый») ЖП	В плановом порядке
Острый холецистит (осложненные формы или отсутствие улучшения на фоне консервативного лечения)	Срочное – в ближайшие 48–72 ч (класс А клинических рекомендаций)
Перенесенный острый холецистит	В плановом порядке, оптимально – в ближайшие 4–6, максимум 12 нед (класс С клинических рекомендаций)
Холедохолитиаз	После извлечения камня из холедоха (практикуется также одновременное выполнение холецистэктомии и экстракции конкремента холедоха)
Атака билиарного панкреатита (высока вероятность рецидивов острого панкреатита)	В настоящую госпитализацию, но после стихания явлений панкреатита (класс А клинических рекомендаций)

отек и воспаление стенки пузыря. Обычно начинается с резкого приступа билиарной боли, в дальнейшем более разлитой, носит постоянный характер с иррадиацией в правое плечо, лопатку, спину, реже в левую половину туловища. Боль чаще возникает ночью или утром после погрешности в диете, усиливается при глубоком дыхании или сотрясении. Характерны ранняя лихорадка до 38–39°C, повышенная потливость, неподвижная поза на боку с поджатыми к животу ногами, метеоризм, тошнота, рвота, что нередко служит признаком развития гнойного и деструктивного холецистита. При пальпации можно выявить болезненный конгломерат, состоящий из ЖП и спаянного с ним сальника. При затянувшемся приступе с гнойным воспалением ЖП, особенно у больных пожилого возраста, могут появиться признаки легочно-сердечной и сосудистой недостаточности.

#### Четвертая стадия ЖКБ – осложнения

При ЖКБ, чаще при несвоевременной диагностике острого холецистита, возможно развитие осложнений, требующих срочного хирургического вмешательства. Наиболее частыми осложнениями являются обтурация камнем общего желчного или печеночного протока, закупорка пузырного протока с развитием эмпиемы, гангрены ЖП, прободение ЖП с развитием желчного перитонита, образование холедохо-дуоденального свища, а также прогрессирующая печеночная недостаточность и некроз поджелудочной железы.

Продолжительная механическая желтуха часто сопровождается холангитом и способствует развитию вторичного билиарного цирроза печени. Длительно текущий калькулезный холецистит примерно у 3% больных может явиться причиной развития рака ЖП. А секционная статистика говорит о сочетании рака ЖП и ЖКБ в 80–100% случаев. Изменение химического состава желчи, механическое раздражение слизистой оболочки, инфекция приводят к развитию в стенке ЖП не только воспалительной инфильтрации, но и регенераторных, мета- и диспластических изменений (табл. 4).

#### Терапия ЖКБ

Терапия ЖКБ представляет определенные сложности, а выбираемая тактика ведения пациента зависит от стадии заболевания.

Основные цели терапии:

- купирование болевого синдрома и сопутствующих проявлений заболевания.
- Профилактика прогрессирования конкрементообразования и/или полное устранение конкрементов.
- Предупреждение осложнений и рецидивов ЖКБ.
- Улучшение качества жизни пациентов.

Для реализации поставленных задач используется широкий спектр лечебных методов.

#### 1. Нефармакологические методы:

- лечебное питание;
- нормализация массы тела, борьба с гиподинамией;
- модификация образа жизни.

#### 2. Фармакологическая терапия:

- корректоры липидного обмена;
- медикаментозное растворение камней с помощью препаратов ЖК;
- спазмолитики;
- вспомогательные средства – ингибиторы протонной помпы, антациды;
- гепатопротекторы;
- анальгетики.

#### 3. Хирургические вмешательства:

- холецистэктомия (лапароскопическая, из мини-доступа);
- экстракорпоральная ударноволновая литотрипсия;
- контактный химический литолиз;
- чрескожная холецистолитотомия;
- холецистостомия.

Лечебная тактика определяется особенностью клинической картины заболевания.

#### Хирургическое лечение

Основным методом хирургического лечения ЖКБ остается проведение холецистэктомии. В настоящее время используют следующие виды оперативного лечения: открытую и лапароскопическую холецистэктомию, чрескожную холецистостомию, папиллосфинктеротомию.

Абсолютные показания к проведению оперативного лечения:

- конкременты ЖП, проявляющиеся клиническими симптомами;
- хронический холецистит (рецидивирующие желчные колики, нефункционирующий ЖП);
- конкременты общего желчного протока;
- эмпиема и водянка ЖП;
- гангрена ЖП;
- перфорация и пенетрация пузыря и формирование свищей;
- синдром Миризи;
- необходимость исключения рака ЖП;
- кишечная непроходимость, обусловленная желчным камнем.

**При определении показаний к холецистэктомии используют международные рекомендации (табл. 5).**

Лапароскопическая холецистэктомия имеет преимущества перед открытой холецистэктомией. При холецистэктомии под лапароскопическим контролем лучше видимость области вмешательства, возможен нетравматичный осмотр ЖП, а при необходимости – и инструментальная ревизия всех органов брюшной полости и малого таза. Снижается период пребывания в стационаре, быстрее восстанавливается работоспособность, ниже летальность.

Противопоказания к выполнению лапароскопической холецистэктомии:

- Абсолютные противопоказания:
- терминальные состояния пациента, кома;
- прогрессирующая декомпенсация сердечно-легочной деятельности;
- сепсис, разлитой гнойный перитонит;
- портальная гипертензия;
- кишечная непроходимость;
- коагулопатии;
- острый холангит, острый панкреатит;
- синдром Миризи;
- холангиокарцинома.
- Местные противопоказания:
- инфекционно-воспалительные процессы передней брюшной стенки;
- перенесенные ранее открытые полостные операции, грубый спаечный процесс в брюшной полости, рубцовые деформации брюшной стенки;
- острый холецистит (более 3–4 сут);
- острый панкреатит;
- механическая желтуха;
- злокачественные новообразования ЖП;
- кальцификация стенки ЖП.
- Общие противопоказания – связаны с тяжелой сопутствующей патологией.

В настоящее время в лечении заболевания все более широкое применение получает неизвазивный метод терапии ЖКБ – экстракорпоральная ударноволновая литотрипсия. Суть метода в локальном подведении волн с высокой энергией (электрогидравлических, электромагнитных, пьезоэлектрических), что приводит к измельчению конкрементов.

После ее проведения образуются фрагменты, имеющие максимальный диаметр 8 мм. Для их растворения проводится пероральная литическая терапия, которую начинают за 2 нед до литотрипсии и продолжают в течение месяца после подтверждения отсутствия конкрементов.

В качестве критериев отбора для проведения ударноволновой литотрипсии выступают:

- объем камня (диаметр до 30 мм);
- холестериновые камни;
- нормальная сократимость ЖП после применения алиментарного раздражителя (уменьшение размеров пузыря на 50% по результатам скинтиграфии);
- отсутствие рецидивирующей лихорадки, холестаза, желтухи в прошлом.

Вследствие наличия узкого круга условий, при которых данный метод эффективен, и достаточно высокой частоты развития осложнений (острый холецистит, острый панкреатит, гематомы печени, холедохолитиаз) эта методика применяется достаточно редко.

**Метод контактного химического литолиза** – эффективный метод лечения ЖКБ, суть его заключается во введении в полость ЖП метил-трет-бутилового эфира. В зависимости от доступа к камню высок риск развития осложнений. В Российской Федерации данный метод лечения не применяется. Дополнительный прием урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при проведении данной процедуры предупреждает выпадение ХС в осадок.

### Консервативная терапия

Основным неизвазивным способом терапии ЖКБ является пероральная литолитическая терапия.

Показаниями для эффективного перорального литолиза служат:

- холестериновые (рентгеноотрицательные) конкременты;
- размеры камней не превышают 15 мм;
- сохранение функции ЖП (заполнение камнями менее чем на 1/3);

- проходимость пузырный проток;
- общий желчный проток свободен от конкрементов;
- отсутствие приема фибратов, эстрогенов, антацидов, холестирамина;
- отсутствие билиарных колик или редкие приступы;
- при отказе пациента от хирургического лечения с целью стабилизации процесса литогенеза.

Противопоказания к литической терапии:

- конкременты диаметром более 15 мм;
- множественные конкременты, занимающие более 50% площади тени ЖП;
- острое воспалительное заболевание ЖП и желчных протоков;
- частые приступы печеночной колики;
- осложнения ЖКБ;
- невизуализируемый, а также «фарфоровый» ЖП;
- сопутствующая патология – цирроз печени, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; хронический панкреатит; воспалительные заболевания кишечника; резекция подвздошной кишки, диарея; сахарный диабет, ожирение;
- беременность.

В растворении холестериновых конкрементов используются препараты ЖК (УДХК и хенодесоксихолевой – ХДХК). В России не применяют препараты ХДХК.

УДХК вошла в практику врача не только в качестве препарата для медикаментозного литолиза. Широкий спектр эффектов позволил найти ей применение в терапии большого количества гастроэнтерологических заболеваний, при этом показания к ее применению продолжают расширяться.

### Исторический экскурс

Высушенную желчь бурого медведя в лечении болезней органов пищеварения использовали в Древнем Китае. Современное изучение влияния ЖК на органы пищеварения началось в 1902 г., когда немецкий исследователь O.Nammarsten выделил «урсохолеиновую» кислоту, которая, по всей видимости, была представлена ХДХК. В 1927 г. Shoda выделил из медвежьей желчи УДХК в чистом виде и дал ей современное название.

Впервые конкременты ЖП были успешно лизированы с помощью ХДХК, однако ее применение было сопряжено с нежелательными явлениями, такими как дозозависимое повышение трансаминаз, дислипидемия и развитие диареи. Это объяснялось гидрофобностью молекулы и способностью повреждать митохондриальные мембраны гепатоцитов и макрофагов печени. И тогда на смену ХДХК появилась УДХК – гидрофильный пространственный стереоизомер ХДХК, который показал более высокую эффективность и значимо лучшую переносимость при применении.

Так, в 1954 г. T.Kanasawa представил метод синтеза УДХК, а в 1975 г. японские исследователи описали действие УДХК на желчь (десатурация желчи, растворение мелких холестериновых камней) [9–13]. В 1981 г. U.Leuschner и соавт. обнаружили ее способность улучшать биохимические показатели печени, что положило начало активному изучению терапевтических эффектов УДХК при различной патологии печени [14–19].

### Лечебные эффекты УДХК

УДХК является конкурентным ингибитором эндогенных ЖК на всех уровнях их физиологического действия от молекулярного до системного. Длительный прием гидрофильных УДХК в дозировке 10–15 мг/кг в сутки приводит к повышению ее содержания в пуле ЖК от исходных 5 до 40–90%, а в печеночной ткани – до 30%, и соответствующему снижению более токсичных гидрофобных ЖК (в первую очередь за счет холевой) [21, 30–33]. Проявления лечебных эффектов УДХК многогранны.

Эффекты	Клинические проявления
Краткосрочные эффекты: - холеретического, литолитического и гипохолестеринемического механизмов	А – снижение уровня маркеров холестаза: щелочной фосфатазы, ГГТП, билирубина, сывороточного ХС, триглицеридов Б – уменьшение кожного зуда
- цитопротективного и антиапоптотического механизмов	Снижение маркеров цитолиза: АЛТ, АСТ, некрозов по данным гистологического исследования
- иммуномодулирующего механизма	Снижение уровня маркеров мезенхимально-воспалительного синдрома: $\gamma$ -глобулинов, С-реактивного белка, активности воспаления по данным гистологического исследования)
- антифибротического механизма	Снижение маркеров фиброза, замедление перехода в следующую гистологическую стадию фиброза
Долгосрочные эффекты	Замедление прогрессирования заболевания Увеличение продолжительности жизни Улучшение субъективного статуса и качества жизни

**Литолитический эффект.** При приеме УДХК отмечены уменьшение степени насыщения ХС желчи со снижением ее литогенности, стимуляция выхода ХС из конкрементов в желчь. УДХК снижает синтез ХС преимущественно за счет снижения его абсорбции в кишечнике: благодаря более высокой гидрофильности УДХК увеличивает дисперсию ХС с формированием жидкокристаллической фазы [27]. Экстракция ХС из состава камней при применении УДХК происходит вследствие его перевода в жидкокристаллическую фазу [28, 29]. В фармакологических дозах УДХК снижает насыщение ХС желчи на 40–60% [30]. Таким образом, УДХК снижает вязкость желчи и улучшает ее отток, что также отчасти объясняет эффект растворения холестериновых камней.

**Противовоспалительный, иммуномодулирующий, иммуносупрессивный эффект** – подавление экспрессии HLA (главного комплекса гистосовместимости на гепатоцитах и холангиоцитах, что предотвращает активацию цитотоксичных Т-лимфоцитов, снижает синтез иммуноглобулинов G, A, M). УДХК улучшает показатели клеточного иммунитета в мышечной оболочке ЖП у пациентов с ЖКБ. Ингибирование активации ядерного фактора  $\kappa$ B УДХК обуславливает подавление синтеза ключевых провоспалительных цитокинов [30, 31]. УДХК имеет структурное сходство со стероидными гормонами и дозозависимо модулирует активацию ядерного рецептора стероидов, в том числе оказывая сходное иммуномодулирующее действие (влияние на синтез простагландинов, активность фосфолипазы A<sub>2</sub>) [31, 32].

**Гепато- и цитопротективный эффект.** УДХК конкурентно подавляет всасывание в тонкой кишке гидрофобных ЖК, обладающих потенциальным цитотоксическим действием, предохраняя от развития митохондриальной дисфункции, реакций повреждения гепатоцитов, воспаления и нормальной пролиферации желчных протоков. УДХК обладает мембраностабилизирующим эффектом, делая клетки печени более устойчивыми к токсическим воздействиям [31].

**Антиапоптотический эффект.** Прямое воздействие связано с угнетением митохондриального пути апоптоза за счет блокировки высвобождения митохондриального цитохрома С в цитозоль клетки и последующего образования апоптосомы, непрямо – с подавлением апоптоза, вызванного токсичными ЖК.

**Антифибротический эффект** – ингибирование пролиферативной активности фибробластов [20, 32], уменьшение функциональной активности звездчатых клеток, непосредственное угнетение перисинусоидального коллагенообразования.

**Антихолестатический, холеретический эффект** – усиление синтеза и активация выведения из гепатоцита ЖК – стимулирует экзоцитоз в гепатоцитах, усиливает бикарбонатный холерез, приводящий к выведению гидрофобных ЖК в кишечник, а также увеличивает сократительную активность ЖП [13, 20, 21, 34].

**Гипохолестеринемический эффект** – снижение всасывания ХС в кишечнике; уменьшение синтеза ХС в печени [35, 36].

**Антиоксидантный эффект.** УДХК защищает клетки печени от повреждения токсичными ЖК, препятствует образованию свободных радикалов, подавляет процессы перекисного окисления липидов, активирует репарацию биологических мембран при встраивании в них. Все эти механизмы цитопротекции не являются избирательными только для клеток печени, что и служит обоснованием применения препаратов УДХК в комплексном лечении других заболеваний.

Антиоксидантный эффект для печени и центральной нервной системы заключается в торможении индуцированного гипербилирубинемией апоптоза астроцитов и мобилизации транспортных систем нейронов центральной нервной системы, ответственных за элиминацию токсических ЖК.

**Противоопухолевый эффект** – блокирование «диких» типов Ras; подавление на клетках опухоли циклооксигеназы-2.

Описанные эффекты УДХК клинически проявляются в различных временных интервалах. Их делят на краткосрочные (уменьшение ряда клинических проявлений уже через 2–3 нед) и долгосрочные (при длительном применении препарата); табл. 6.

С учетом многочисленных лечебных эффектов УДХК накоплен богатый опыт ее широкого применения у больных гастроэнтерологического профиля. Исследователями продолжается поиск области применения УДХК в смежных областях – эндокринологии, кардиологии, онкологии.

Эффективность лекарственного литолиза зависит от целого ряда факторов – правильного отбора пациентов, дозы препарата, длительности и непрерывности лечения. Частота полного растворения конкрементов составляет 20–30%. Лучшие результаты (до 60–70%) получены при наличии конкрементов диаметром менее 5 мм, в том числе и «плавающих» [11].

Недостатком медикаментозной литолитической терапии является ее длительность, возрастающая по мере увеличения диаметра конкрементов. Остается значимой проблемой высокая частота рецидивов ЖКБ после полного растворения конкрементов. По данным многочисленных исследований, у 30–50% пациентов в течение 5 лет и до 50–70% через 11–12 лет после растворения конкрементов наблюдаются рецидивы ЖКБ [10–13].

В настоящее время в арсенале российского врача присутствует достаточно большое количество препаратов УДХК. УДХК в России представлена только генерическими вариантами, поскольку оригинальный препарат Урсо (Токуо Тапаве Со., Япония) в РФ не применяется с 2002 г., а за рубежом присутствует только в Японии и Канаде. К сожалению, далеко не все препараты УДХК демонстрируют в клинической практике сопоставимый терапевтический эффект.

В этой связи заслуживает внимания препарат Урдокса®, обладающий характеристиками, аналогичными таковым референтного препарата УДХК (Германия), по данным инфракрасной спектроскопии [7].

Урдокса® производится из европейской субстанции (Industria Chimica Emiliana) по стандартам надлежащей производственной практики. Предназначен для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, является «золотой серединой» среди препаратов УДХК, поскольку сочетает в себе высокое качество итальянской субстанции и наиболее доступную стоимость курса лечения. Высокое качество субстанции УДХК в Урдоксе обеспечивает терапевтическую эффективность при низком риске побочных эффектов, а доступная стоимость курса – высокую приверженность пациентов лечению. Каждая капсула содержит 250 мг УДХК. Кроме того, данный препарат использовался в достаточном количестве клинических исследований, показавших его терапевтическую эффективность при разных видах патологий [22, 23].

Восьмилетний опыт применения Урдоксы позволил оценить его эффективность в лечении гепатобилиарной патологии. Препарат Урдокса® показал свою эффективность в лечении пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом В и С с синдромами цитолиза и холестаза. При приеме в течение 12 нед в дозировке 2–4 капсулы в день в виде монотерапии или в комплексной терапии у больных, у которых на фоне противовирусного лечения сохранялись синдромы цитолиза и холестаза, произошло достоверное снижение уровня трансаминаз, билирубина и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП). Этот эффект сочетался с хорошей переносимостью и отсутствием побочных эффектов [23]. Была также доказана роль препарата Урдокса® в эндотелиальной коррекции у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. В исследовании, проведенном в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России, ООО «ПолиКлиника ЭКСПЕРТ», ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России, принимали участие 53 человека. Первую группу составили пациенты с жировым гепатозом, которые получали монотерапию метформин в суточной дозировке 1000 мг в течение 6 мес. Вторая группа была представлена 16 больными неалкогольным стеатогепатитом, получавшими метформин в суточной дозировке 1000 мг в течение 6 мес вместе с эссенциальными фосфолипидами (ЭФЛ) в стандартной дозировке. Третья группа состояла из 16 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, которым были назначены метформин 1000 мг и Урдокса® в дозировке 15 мг/кг в течение 6 мес.

В результате лечения в 3-й группе были выявлены достоверное увеличение диаметра плечевой артерии ( $p < 0,005$ ), что является следствием вазодилатирующего действия УДХК, а также улучшение релаксирующей функции сосудов за счет показателей эндотелийзависимой вазодилатации. Отмечалась достоверная регрессия показателей фиброза и активности (по результатам Фибро/АктиТеста), причем у лиц со стадией фиброза F1 и минимальной активностью некровоспалительного процесса в ткани печени наблюдалась нормализация показателей. У пациентов 3-й группы с портальным фиброзом, наличием септ и умеренной степенью активности процесса в результате терапии с включением Урдоксы отмечались достоверное улучшение функции эндотелия, а также уменьшение признаков воспаления и фиброза по данным Фибро/АктиТеста. У больных 3-й группы с фиброзом F3 и высокой степенью активности процесса применение Урдоксы в комплексной терапии привело к достоверному улучшению показателей Фибро/АктиТеста. У больных, получавших метформин и эссенциальные фосфолипиды, существенного улучшения показателей не выявлено [22, 23]. Опубликовано исследование, проведенное

сотрудниками кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», изучавшими эффективность использования препарата Урдокса® в дозе 500 мг/сут в течение 1 мес у 30 больных с кардиальным фиброзом печени. У всех больных отмечалась статистически достоверная положительная динамика: уменьшение интенсивности болевого синдрома в правом подреберье, симптомов диспепсии, уменьшение или исчезновение кожного зуда. Наблюдалось снижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) на 32%, аспартатамино-трансферазы (АСТ) – на 24%, общего билирубина – на 54%. Побочных явлений ни в одном случае не было [24].

В ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова» наблюдали 50 мужчин, страдающих хроническим поражением печени в стадии цирроза (субкомпенсация/декомпенсация). У 32 человек в сыворотке крови определялись НВsAg и/или НВсogAb, у 7 – НCVAb, у 11 пациентов был хронический гепатит неуточненной этиологии. Все получали 500 мг препарата Урдокса® вечером в течение 1 мес. На фоне лечения отмечено существенное уменьшение клинических проявлений заболевания, таких как ощущение дискомфорта в правом подреберье, тошнота, кожный зуд, кашицеобразный стул, нарушение сна, снижение аппетита, желтуха, геморрагический синдром. Отмечено статистически достоверное снижение уровней маркеров цитолиза и холестаза, общего билирубина – на 70%, АСТ – на 23%, щелочной фосфатазы – на 63,9%, ГГТП – на 85,6% [10].

Опубликованы результаты открытого контролируемого многоцентрового исследования, проведенного кафедрой терапии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования на базе отделения гастроэнтерологии ГУЗ «Городская больница №26» и ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова» МЧС России. В исследовании были включены 40 больных с верифицированным диагнозом дискинезии желчевыводящих путей и наличием билиарного сладжа, которые получали 500 мг препарата Урдокса® в сутки в течение 4 нед. Терапия существенно и достоверно редуцировала выраженность практически всех компонентов болевого синдрома. Существенно уменьшилось число больных с болями в правом подреберье и эпигастральной области. У подавляющего числа пациентов после лечения отсутствовала пальпаторная болезненность в правом подреберье и эпигастральной области. Назначение препарата привело к выраженной позитивной динамике всех компонентов диспептического синдрома. Примерно у 80% больных отмечено полное исчезновение горечи во рту и тяжести в эпигастрии. Отмечено статистически достоверное снижение уровней общего билирубина, АСТ и АЛТ, объема ЖП. Клиническая эффективность препарата Урдокса® в отношении билиарного сладжа составила 92,5% (через 1 мес полная элиминация билиарного сладжа зарегистрирована у 77,5% пациентов, а у 6 из 9 пациентов с сохраняющимся билиарным сладжем отмечалась положительная динамика). Субъективная оценка пациентами результатов лечения отмечена как «хорошая» и «отличная». Обнаружены достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение психологического компонента качества жизни и тенденции к его повышению при оценке физического компонента [17, 39, 40].

В ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ на кафедре гастроэнтерологии наблюдались 20 пациентов с билиарным сладжем, сохранявшимся более 3 мес. В 2 случаях он сочетался с хроническим бескаменным холециститом, 4 – хроническим панкреатитом и 3 – стеатогепатитом. Препарат Урдокса® назначался в дозе 15 мг/кг в сутки в течение 1 мес. Через 1 мес полная элиминация сладжа зарегистрирована у 13 больных, у 3 пациентов количество взвеси уменьшилось

более чем на 50%. У 5 человек с билиарным сладжем 2-го типа терапия препаратом УДХК была продолжена, после 2 мес билиарный сладж был ликвидирован еще у 2 пациентов, у 3 он сохранялся, причем у 1 пациентки отмечено формирование мелких конкрементов. Соответственно, эффективность препарата при билиарном сладже составила 80%. У 6 из 13 человек, предъявлявших жалобы исходно, отмечено исчезновение абдоминального болевого синдрома, тяжести в правом подреберье, тошноты и метеоризма, у остальных 7 человек – уменьшение их выраженности, ощущение горечи во рту исчезло у всех больных [9].

В исследовании в ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, включавшем 58 женщин в возрасте 30–54 лет с билиарным сладжем, получавших препарат Урдокса® в дозе 10 мг/кг в сутки в течение 3 мес, отмечено исчезновение сладжа у 50 (86,2%) пациенток. У оставшихся 8 пациенток исчезновение билиарного сладжа было отмечено спустя 2 мес дополнительной терапии в дозе 15 мг/кг [41–43]. Авторы отметили близость полученного эффекта в отношении билиарного сладжа и эффекта от применения препарата, произведенного в Чехии (по данным, полученным ранее в этом медицинском центре) [44–46], что позволило сделать заключение о терапевтической эквивалентности этих препаратов УДХК в лечении билиарного сладжа [41]. Таким образом, препарат Урдокса® был эффективен в лечении заболеваний органов гепатобилиарной зоны. Он показал гепатопротективный (цитопротективный) и антихолестатический эффект (устранял синдромы цитолиза и холестаза), литолитический эффект, а также улучшал моторику желчевыводящих путей (устранял билиарный сладж и клинические проявления дискинезии желчевыводящих путей), продемонстрировал гипохолестеринемический эффект (нормализовал показатели липидограммы) и проявил себя как эндотелиальный корректор. Препарат Урдокса® проявил антифибротические свойства (улучшал показатели Фибро/АктиТеста) и был эффективен в профилактике стативных гепатитов. Урдокса® входит в перечень жизненно важных лекарственных средств. Высокий профиль безопасности позволяет применять препарат у детей старше 3 лет.

### Прогноз заболевания

Прогноз при ЖКБ зависит от многих факторов, возможных осложнений. Известны редкие случаи спонтанного выздоровления, когда приступ желчной колики заканчивается выходом мелкого камня в просвет кишки. Как правило, прогноз благоприятен и зависит от своевременной консервативной терапии или хирургического лечения. Прогноз при хроническом холецистите благоприятный, однако он хуже у пожилых людей при наличии сопутствующих заболеваний. При своевременно выполненном оперативном лечении вне обострения прогноз улучшается.

### Заключение

Появившаяся возможность консервативной медикаментозной терапии ЖКБ внесла определенные коррективы для определения стратегии лечения данной патологии. Решающим для определения тактики лечения ЖКБ является наличие или отсутствие клинических симптомов заболевания. Пациенты с выраженными клиническими проявлениями заболевания (частые желчные колики, рецидивирующее течение хронического холецистита) подлежат, как и прежде, хирургическому лечению.

В свою очередь, лекарственное растворение камней можно рекомендовать больным, у которых клинические проявления заболевания не требуют срочного хирургического вмешательства, а также пациентам, имеющим повышенный риск операции или категорически отказывающимся от хирургического вмешательства.

## Литература/References

1. Гастроэнтерология: Национальное руководство. Под ред. В.Т.Ивашкина, Т.Л.Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. / Gastroenterologiya: Nacional'noe rukovodstvo. Pod red. V.T.Ivashkina, T.L.Lapinoj. M.: GEOTAR-Media, 2011. [in Russian]
2. Харитонов. Желчнокаменная болезнь у детей. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006; 1: 61–70. / Kharitonova. Zhelchnokamennaja bolezn' u detei. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2006; 1: 61–70. [in Russian]
3. Минущкин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота в практике терапевта и гастроэнтеролога. Методическое пособие. М.: Медицина, 2009. / Minushkin O.N. Ursodezoksikholevaia kislota v praktike terapevta i gastroenterologa. Metodicheskoe posobie. M.: Meditsina, 2009. [in Russian]
4. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Ivashkin V.T. Klinicheskie rekomendatsii. Gastroenterologiya. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
5. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Охлобыстин А.В., Буеверов А.О. Наиболее распространенные заболевания желудочно-кишечного тракта и печени. Справочник для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2008. / Ivashkin V.T., Lapina T.L., Okhlobystin A.V., Bueverov A.O. Naibolee rasprostranennye zabollevaniia zheludochno-kishechnogo trakta i pecheni. Spravochnik dlia praktikuiushchikh vrachei. M.: Litterra, 2008. [in Russian]
6. Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Калыгин И.Е. Применение урсодезоксихолевой кислоты в профилактике и лечении желчнокаменной болезни в практике врачей «первого контакта». РМЖ. Медицинское обозрение. 2017; 2: 80–7. / Kaziulin A.N., Goncharenko A.Yu., Kaliagin I.E. Primenenie ursodezoksikholevoi kisloty v profilaktike i lechenii zhelchnokamennoi boleznii v praktike vrachei «pervogo kontakta». RMZh. Meditsinskoe obozrenie. 2017; 2: 80–7. [in Russian]
7. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня. Терапевт. 2012; 7: 23–32. / Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S. Ursodezoksikholevaia kislota vchera i segodnia. Terapevt. 2012; 7: 23–32. [in Russian]
8. Рациональная фармакотерапия в гепатологии. Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. В.Т.Ивашкина, А.О.Буеверова. М.: Литтерра, 2009. / Ratsional'naia farmakoterapiia v gepatologii. Rukovodstvo dlia praktikuiushchikh vrachei. Pod obshch. red. V.T.Ivashkina, A.O.Bueverova. M.: Litterra, 2009. [in Russian]
9. Минущкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Шапошникова О.Ф. Урсодезоксихолевая кислота в лечении больных с билиарным сладжем. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012; 3: 10–2. / Minushkin O.N., Elizavetina G.A., Ivanova O.I., Shaposhnikova O.F. Ursodezoksikholevaia kislota v lechenii bol'nykh s bilinym sladzhem. Effektivnaia farmakoterapiia. Gastroenterologiya. 2012; 3: 10–2. [in Russian]
10. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Опыт применения препарата Урдокса у больных хроническим гепатитом в стадии цирроза. TerraMedica. 2012; 2: 29–31. / Sologub T.V., Osinovets O.Yu. Opyt primeneniia preparata Urdoksa u bol'nykh khronicheskim gepatitom v stadii tsirroza. TerraMedica. 2012; 2: 29–31. [in Russian]
11. Гендлин Г.Е., Стародубова А.В., Туршева М.Э. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Атмосфера. Новости кардиологии. 2012; 3: 35–41. / Gendlin G.E., Starodubova A.V., Turshva M.E. Vozmozhnosti primeneniia ursodezoksikholevoi kisloty u patsientov s povyshennym riskom vozniknoveniia serdechno-sosudistykh zabollevanii. Atmosfera. Novosti kardiologii. 2012; 3: 35–41. [in Russian]
12. Саблин О.А., Ильчишина Т.А., Ледовская А.А. Заболевания желчного пузыря: возможности терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты. Методическое пособие. СПб., 2013. / Sablin O.A., Il'chishina T.A., Ledovskaia A.A. Zabollevaniia zhelchnogo puzyria: vozmozhnosti terapii preparatami ursodezoksikholevoi kisloty. Metodicheskoe posobie. SPb., 2013. [in Russian]
13. Шульпекова Ю.О., Шульпекова Н.В., Семенов М.С. и др. Клиническое и патогенетическое обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении желчнокаменной болезни. РМЖ. 2017; 10: 745–9. / Shul'pekova Yu.O., Shul'pekova N.V., Semeniataia M.Ch. i dr. Klinicheskoe i patogeneticheskoe obosnovanie primeneniia ursodezoksikholevoi kisloty v lechenii zhelchnokamennoi boleznii. RMZh. 2017; 10: 745–9. [in Russian]
14. Маев И.В., Еремин М.Н., Каракозов А.Г. и др. Монотерапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты или эссенциальными фосфолипидами у больных алкогольным гепатитом. Врач. 2013; 7: 1–12. / Maev I.V., Eremin M.N., Karakozov A.G. i dr. Monoterapiia preparatami ursodezoksikholevoi kisloty ili essentsial'nymi fosfolipidami u bol'nykh alkogol'nym gepatitom. Vrach. 2013; 7: 1–12. [in Russian]
15. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.С., Гвинтовкина Т.О. Патогенетическая терапия хронических заболеваний печени, индуцированных метаболическими нарушениями. Фарматека. 2012; 2: 91–5. / Maev I.V., V'uchnova E.S., Lebedeva E.S., Gvintovkina T.O. Patogeneticheskaia terapiia khronicheskikh zabollevanii pecheni, indutsirovannykh metaboličeskimi narusheniami. Farmateka. 2012; 2: 91–5. [in Russian]
16. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013; 1: 37–51. / Maev I.V., Kucheriavyi Yu.A., Morozov S.V. i dr. Vliianie ursodezoksikholevoi kisloty v kachestve monoterapii i v kombinatsii s laktulozoi na biokhimicheskie pokazateli krovi bol'nykh nealkogol'nym steatogepatitom. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2013; 1: 37–51. [in Russian]
17. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. Методические рекомендации по применению урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса) у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей. <http://medznate.ru/docs/index-35443.html> / Simanenkov V.I., Lutaenko E.A. Metodicheskie rekomendatsii po primeneniui ursodezoksikholevoi kisloty (Urdoksa) u patsientov s diskineziiami zhelcheyvodiashchikh putei. <http://medznate.ru/docs/index-35443.html> [in Russian]
18. Полунина Т.Е., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение. Consilium Medicum. 2012; 14 (1): 35–40. / Polunina T.E., Maev I.V. Nealkogol'naja zhirovaia bolezn' pecheni: epidemiologiya, patogenez, diagnostika, lechenie. Consilium Medicum. 2012; 14 (1): 35–40. [in Russian]
19. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня. Терапевт. 2012; 7: 23–32. / Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S. Ursodezoksikholevaia kislota vchera i segodnia. Terapevt. 2012; 7: 23–32. [in Russian]
20. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт, 2011. / Morozov S.V., Kucheriavyi Yu.A. Gepatoprotektory v klinicheskoi praktike: ratsional'nye aspekty ispol'zovaniia. Posobie dlia vrachei. M.: 4TE Art, 2011. [in Russian]
21. Ильченко А.А. Желчные кислоты в норме и при патологии. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2010; 4: 2–13. / Il'chenko A.A. Zhelchnye kisloty v norme i pri patologii. Ekspirim. i klin. gastroenterologiya. 2010; 4: 2–13. [in Russian]
22. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Современные аспекты патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012; 4: 1–6. / Zinov'eva E.N., Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A. Sovremennye aspekty patogeneticheskogo lecheniia nealkogol'noi zhirovoi boleznii pecheni. Effektivnaia farmakoterapiia. Gastroenterologiya. 2012; 4: 1–6. [in Russian]
23. Эсауленко Е.В., Никитина О.Е., Дунаева Н.В. и др. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса) в комплексной терапии хронического вирусного гепатита. Журн. инфектологии. 2011; 3 (3): 42–5. / Esaulenko E.V., Nikitina O.E., Dunava N.V. i dr. Opyt primeneniia ursodeoksikholevoi kisloty (Urdoksa) v kompleksnoi terapii khronicheskogo virusnogo gepatita. Zhurn. infekologii. 2011; 3 (3): 42–5. [in Russian]
24. Веселова Е.Н., Алексеев Е.Е., Мкртчян Л.С. Место урсодезоксихолевой кислоты в современной гепатологии. Мед. вестн. Юра России. 2012; 1: 36–9. / Veselova E.N., Alekseev E.E., Mkrtchian L.S. Mesto ursodezoksikholevoi kisloty v sovremennoi gepatologii. Med. vestn. Iuga Rossii. 2012; 1: 36–9. [in Russian]
25. Salen G, Tint GS, Shefer S. Oral dissolution treatment of gallstones with bile acids. Semin Liver Dis 1990; 10: 181–90.
26. Park Y-H, Igimi H, Carey MC. Dissolution of human cholesterol gallstones in simulated chenodeoxycholate-rich and ursodeoxycholate-rich bile. An in vitro study of dissolution rates and mechanisms. Gastroenterology 1984; 87: 150–8.
27. Su CC, Park JY, Higuchi WI et al. Mesophase formation during In Vitro cholesterol gallstone dissolution: a specific effect of ursodeoxycholic acid. J Pharm Sci 1981; 70: 713–5.
28. 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.
29. Guarino MP, Cong P, Cicala M et al. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. Gut 2007; 56: 815–20.
30. Takigawa T, Miyazaki H, Kinoshita M et al. Glucocorticoid receptor-dependent immunomodulatory effect of ursodeoxycholic acid on liver lymphocytes in mice. Am J Physiol Gastrointest. Liver Physiol 2013; 305 (6): G427–G438.
31. Van de Heijning BJ, van de Meeberg PC, Portincasa P et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on in vitro gallbladder contractility in patients with cholesterol gallstones. Dig Dis Sci 1999; 44: 190–6.
32. Peterson TC, Slys G, Isbrucker R. The inhibitory effect of ursodeoxycholic acid and pentoxifylline on platelet derived growth factor-stimulated proliferation is distinct from an effect by cyclic AMP. Immunopharmacology 1998; 39 (3): 181–91.
33. Trauner U, Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13 (8): 979–95.
34. Calmus Y, Gane P, Rouger P, Poupon R. Hepatic expression of class I and class II histocompatibility complex molecules in primary biliary cirrhosis: Effect of ursodeoxycholic acid. Hepatology 1990; 11: 12–5.
35. Einarsson K. Effect of ursodeoxycholic acid on hepatic cholesterol metabolism. Scand J Gastroenterol Suppl 1994; 204: 19–23.
36. Angelin B, Ewerth S, Einarsson K. Ursodeoxycholic acid treatment in cholesterol gallstone disease: effects on hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity, biliary lipid composition, and plasma lipid levels. J Lipid Res 1983; 24: 461–8.

37. Buser KB. Endoscopically Obtained Bile Aspirate is an Accurate Adjunct in the Diagnosis of Symptomatic Gallbladder Disease. *JLS* 2010; 14 (4): 498–501.
38. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Жировая болезнь печени как фактор изменения риска сердечно-сосудистых катастроф у больных артериальной гипертензией. *Лечащий врач*. 2015; 5: 1–6. / Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A. Zhirovaia bolezni' pecheni kak faktor izmeneniia riska serdechno-sosudistykh katastrof u bol'nykh arterial'noi gipertenziei. *Lechashchii vrach*. 2015; 5: 1–6. [in Russian]
39. Симаненков В.И., Саблин О.А., Лутаенко Е.А., Ильчишина Т.А. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты (препарата Урдокса) при дискинезиях желчевыводящих путей. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2010; 2–3: 23–6. / Simanenkov V.I., Sablin O.A., Lutaenko E.A., Il'chishina T.A. Vozmozhnosti primeneniia ursodezoksikholevoi kisloty (preparata Urdoksa) pri diskineziakh zhelchevyvodiashchikh putei. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2010; 2–3: 23–6. [in Russian]
40. Саблин О.А., Ильчишина Т.А., Ледовская А.А. и др. Лечение билиарного сладжа. <http://lib.convdocs.org/docs/index-103256.html> / Sablin O.A., Il'chishina T.A., Ledovskaia A.A. i dr. Lechenie biliarnogo sladzha. <http://lib.convdocs.org/docs/index-103256.html> [in Russian]
41. Трухан Д.И., Викторова В.И. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача «первого контакта». Пассивное ожидание или активное наблюдение? *Мед. совет*. 2016. / Trukhan D.I., Viktorova V.I. Bolezni zhelchnogo puzyria i zhelchevyvodiashchikh putei v praktike vracha «pervogo kontakta». Passivnoe ozhidanie ili aktivnoe nabludenie? *Med. sovet*. 2016. [in Russian]
42. Багешева Н.В., Трухан Д.И., Гришечкина И.А., Бусс Н.Н. Урсодезоксихолевая кислота и итوپрида гидрохлорид в лечении билиарного сладжа. *Международ. журн. экспериментального образования*. 2015; 6: 91–2. / Bagisheva N.V., Trukhan D.I., Grishechkina I.A., Buss N.N. Ursodezoksikholevaia kislota i itoprida gidrokhlорid v lechenii biliarnogo sladzha. *Mezhdunar. zhurn. eksperimental'nogo obrazovaniia*. 2015; 6: 91–2. [in Russian]
43. Trukhan D.I. Ursodeoxycholic acid in the treatment of biliary sludge. *Riga Stradiņš University. Research articles in medicine and pharmacy* 2015. Supplement I: Abstracts from VII Latvian Gastroenterology Congress with International participation. Riga: RSU, 2016; p. 28.
44. Трухан Д.И. Урсодезоксихолевая кислота при патологии билиарного тракта у женщин. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2014; 1: 31–5. / Trukhan D.I. Ursodezoksikholevaia kislota pri patologii biliarnogo trakta u zhenshchin. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2014; 1: 31–5. [in Russian]
45. Багешева Н.В., Трухан Д.И., Гришечкина И.А. и др. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты при билиарном сладже у женщин. *Современные наукоемкие технологии*. 2014; 12 (1): 98–9. / Bagisheva N.V., Trukhan D.I., Grishechkina I.A. i dr. Effektivnost' ursodezoksikholevoi kisloty pri biliarnom sladzhe u zhenshchin. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2014; 12 (1): 98–9. [in Russian]
46. Викторова И.А., Трухан Д.И. Опыт применения препарата Урдокса в лечении билиарного сладжа. *Ремедиум Приволжье*. 2011; 9: 33. / Viktorova I.A., Trukhan D.I. Opyt primeneniia preparata Urdoksa v lechenii biliarnogo sladzha. *Remedium Privolzh'e*. 2011; 9: 33. [in Russian]
47. Авалуева Е.Б., Ткаченко Е.И., Сказываева Е.В. и др. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2013; 11: 26–30. / Avalueva E.B., Tkachenko E.I., Skazyvaeva E.V. i dr. Effektivnost' ursodezoksikholevoi kisloty v terapii nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni, assotsirovannoi s metabolicheskim sindromom. *Eksperim. i klin. gastroenterologiya*. 2013; 11: 26–30. [in Russian]
48. The Role of Ursodeoxycholic Acid in Treatment of Gallstones in Hemolytic Disorders. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02472509*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Грищенко Екатерина Борисовна – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог КДЦ «МЕДСИ на Белорусской». E-mail: katerinastepp@mail.ru