

Влияние урсодезоксихолевой кислоты на симптомы и качество жизни пациентов с билиарным сладжем (исследование АУРА)

Профессор К.Л. Райхельсон, к.м.н. Э.А. Кондрашина, к.м.н. Е.В. Пазенко

СПбГУ, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на клинические симптомы и качество жизни пациентов с билиарным сладжем (БС) в реальной клинической практике.

Материал и методы: проведено нерандомизированное наблюдательное многоцентровое исследование. Включено 1056 пациентов с желчным сладжем и/или ранней стадией желчнокаменной болезни (из 10 центров), которым назначалась УДХК в суточной дозе 10 мг на 1 кг массы тела в капсулах (250 мг) или таблетках (500 мг). При наличии показаний пациенты получали сопутствующую терапию согласно действующим клиническим рекомендациям. Из них выделена подгруппа из 948 пациентов с БС. Продолжительность исследования составила 180 дней. Первичные точки для оценки влияния терапии урсодезоксихолевой кислотой: клинические симптомы и качество жизни пациентов. Вторичные точки: регресс БС и показатели безопасности лечения.

Результаты исследования: наиболее частыми жалобами пациентов с БС были тошнота, горечь во рту, изжога, ощущение переполнения после еды, вздутие живота и флатуленция. На фоне приема препарата УДХК зафиксировали существенное снижение частоты клинических симптомов, включая боли в животе. Показано также существенное повышение качества жизни пациентов. Случаев желчной колики во время лечения не зарегистрировано. При контрольном ультразвуковом исследовании БС сохранялся у 13,8% пациентов, у которых был выявлен исходно. Отмечена высокая безопасность применения УДХК: всего 4 нежелательных явления, не относящихся к серьезным. Комплаентность в подавляющем большинстве случаев была высокой.

Заключение: отмечена положительная клиническая динамика, регресс БС, что сопровождалось значимым улучшением как физических, так и психологических показателей качества жизни пациентов. Отмечена высокая безопасность препарата, подтвержденная стабильно высокой приверженностью пациентов лечению.

Ключевые слова: билиарный сладж, урсодезоксихолевая кислота, лечение, качество жизни, профиль безопасности, реальная клиническая практика.

Для цитирования: Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А., Пазенко Е.В. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на симптомы и качество жизни пациентов с билиарным сладжем (исследование АУРА). РМЖ. 2024;1:1–6.

ABSTRACT

Ursodeoxycholic acid effect on the symptoms and life quality of patients with biliary sludge (AURA study)

K.L. Reichelson, E.A. Kondrashina, E.V. Pazenko

St. Petersburg State University, St. Petersburg

Aim: to evaluate the ursodeoxycholic acid (UDCA) effect on the clinical signs and life quality of patients with biliary sludge in real clinical practice.

Patients and Methods: a non-randomized observational multicenter study was conducted. 1056 patients with bile sludge and/or early stage of gallstone disease (10 centers) were included, who were prescribed UDCA at a daily dose of 10 mg per 1 kg weight in capsules (250 mg) or tablets (500 mg). If indicated, patients received concomitant therapy according to current clinical guidelines. Of 1056 patients, a subgroup of 948 patients with biliary sludge (BS) was isolated. The study lasted for 180 days. Primary points for assessing the effect of UDCA therapy were clinical signs and life quality of patients. Secondary points were BS regression and indicators of treatment safety.

Results: the most common complaints of patients with BS were nausea, bitter taste in the mouth, heartburn, feeling of fullness after eating, abdominal bloating and flatulence. During UDCA intake, a significant decrease in the incidence of clinical signs, including abdominal pain, was recorded. Also, there was a significant improvement in the life quality of patients. No cases of biliary colic have been reported during treatment. During the control ultrasound, biliary sludge persisted in 13.8% of patients who were diagnosed initially. The high safety of UDCA treatment was noted: 4 side effects associated with UDCA intake were observed, and there were no severe adverse events. There was a high compliance in the vast majority of patients.

Conclusion: positive clinical trend and regression of BS were noted, which was accompanied by a significant improvement in both physical and psychological indicators of the life quality of patients. The high safety of the UDCA was noted, which was confirmed by the high patient compliance to the treatment.

Keywords: biliary sludge, ursodeoxycholic acid, treatment, life quality, safety profile, real clinical practice.

For citation: Reichelson K.L., Kondrashina E.A., Pazenko E.V. Ursodeoxycholic acid effect on the symptoms and life quality of patients with biliary sludge (AURA study). RMJ. 2024;1:1–6.

ВВЕДЕНИЕ

Термин «билиарный сладж» (БС) начал широко использоваться в медицинской литературе с 70-х годов прошло-

го века с момента внедрения в рутинную клиническую практику методов ультразвукового исследования (УЗИ). Основу БС составляют мягкие аморфные нити муцина,

в которые встроены твердые пластинчатые кристаллы моногидрата холестерина, соли кальция, пигментные кристаллы, различные минералы. При УЗИ сладж экзогенен, не дает акустической тени, визуализируется в виде осадка, сгустков или замазкообразной желчи [1].

Частота обнаружения БС в популяции составляет 1,7–4,0%, при этом у пациентов с патологией билиарного тракта достигает 40% [2]. Истинная распространенность БС неизвестна, так как у многих пациентов он протекает без клинической симптоматики. К появлению БС приводят перенасыщение желчи холестерином, формирование матрицы (ядра) кристаллизации, нарушение функций желчного пузыря (ЖП) (сокращение, всасывание, секреция), сопровождающиеся гиперсекрецией муцинов и накоплением муцинового геля в просвете ЖП, нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот [3].

Некоторые авторы рассматривают БС как предстadium желчнокаменной болезни (ЖКБ), поскольку примерно у 20–30% пациентов с БС со временем обнаруживаются холестериновые желчные камни. Вовремя начатое лечение позволяет избежать формирования конкрементов. В 30–40% случаев наблюдается стабильное персистирование БС, а у 13–15% пациентов в течение года происходит его самопроизвольное разрешение [2, 4, 5]. Известны такие факторы риска формирования БС, как резкое похудение, беременность, полное нахождение на парентеральном питании, некоторые медикаментозные препараты (цефтриаксон, октреотид, фибраты, эстрогены), трансплантация костного мозга. [6, 7].

В 20% случаев БС не имеет клинических симптомов [1]. Но у части пациентов его развитие сопровождается появлением болей в животе, а также симптомами диспепсии, к которым относят тошноту, отрыжку, метеоризм, абдоминальный дискомфорт, неустойчивый стул. Большая часть жалоб обусловлена не столько самим БС, сколько сопутствующими функциональными расстройствами или органическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У трети пациентов БС может приводить к таким осложнениям, как желчная колика, острый холангит, острый бескаменный холецистит, острый панкреатит, папиллит [8–10].

Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является средством базисной терапии БС и связанных с ним нарушений моторики желчевыводящих путей [11]. Терапевтические эффекты УДХК связывают с ее способностью уменьшать синтез холестерина в печени за счет ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермента А-редуктазы, снижать секрецию холестерина в желчь на 40–60%, тормозить его кишечную абсорбцию и увеличивать конверсию в желчные кислоты. Улучшение оттока желчи также обусловлено тем, что УДХК за счет усиления экзоцитоза и включения белков-транспортёров желчных кислот в мембрану гепатоцита стимулирует экспрессию транспортных систем билиарного эпителия. Гидрофильная УДХК защищает холангиоциты от гидрофобных желчных кислот, обладающих цитотоксическим действием. [6, 12]. В результате цитопротективного и противовоспалительного влияния УДХК на мышечные клетки стенки ЖП, а также повышения их чувствительности к холецистокинину улучшается сократимость ЖП. Кроме того, УДХК обладает антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью [13–15]. Для лечения БС рекомендуется УДХК

в дозе 10 мг/кг в 2 приема после еды в течение 2 нед. — 2 мес. Возможны повторные курсы лечения [11].

Цель исследования: оценить влияние УДХК на клинические симптомы и качество жизни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное нерандомизированное observationalное многоцентровое исследование (протокол NIS-URD-22.02) препарата УДХК (Урдокса®) в лечении пациентов с БС и/или ранней стадией ЖКБ (одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований). Критерием включения являлось наличие ультразвуковых признаков БС и/или начальных стадий ЖКБ (рентгеногегативные конкременты ЖП менее 1 см, неосложненный холелитиаз в анамнезе). В 10 исследовательских центрах было отобрано 1056 пациентов, в том числе 687 (65,1%) женщин и 368 (34,9%) мужчин. Средний возраст пациентов составил $43,3 \pm 13,0$ года. Пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты получали УДХК (Урдокса®) из расчета 10 мг на 1 кг массы тела в капсулах (250 мг) или таблетках (500 мг). При наличии показаний назначалась сопутствующая терапия согласно действующим клиническим рекомендациям. Период наблюдения для каждого пациента составил $180 \pm 1-2$ дня, контрольные визиты проводились каждые 30 дней. Первичные точки для оценки влияния терапии УДХК: клинические симптомы и качество жизни пациентов. Вторичные точки: регресс сладжа по данным УЗИ и показатели безопасности лечения. Клинические симптомы фиксировались на всех семи визитах, начиная с визита 2, определялись приверженность к лечению (по шкале Мориски — Грин) и частота развития нежелательных явлений. Оценка динамики биохимических показателей крови, ультразвуковых характеристик выполнялась на визитах 1 и 7. Кроме того, на визитах 1, 4, 7 проводился анализ качества жизни при помощи опросника SF-36. При анализе данных выделялись подгруппы пациентов с ЖКБ и БС. В данной статье мы анализируем влияние терапии УДХК (Урдокса®) на клинические симптомы, ультразвуковые характеристики, качество жизни 948 пациентов с БС (отдельная подгруппа).

Статистическая обработка результатов выполнялась при помощи программного обеспечения RStudio v. 1.1.353 for Windows (RStudioInc., США), использовались стандартные методы параметрической и непараметрической статистики. Распределение признаков в выборках описывалось как среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Для оценки количественных показателей рассчитывался t-критерий Стьюдента. Сравнение качественных номинальных данных проводилось при помощи критерия Макнемара. Критическим уровнем значимости при проверке статистической гипотезы был определен $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наиболее частыми жалобами пациентов с БС были: тошнота, горечь во рту, изжога, ощущение переполнения после еды, вздутие живота и флатуленция (см. таблицу). На фоне приема препарата УДХК (Урдокса®) начиная с визита 2 (день 30) зафиксировано статистически значимое снижение частоты клинических симптомов.

Таблица. Динамика изменения количества пациентов с жалобами при БС (n=948), n (%)

Жалоба	Визит						
	1	2	3	4	5	6	7
Боли в животе	392 (41,4)	172 (18,1)*	64 (6,8)*	47 (5)*	23 (2,4)*	13(1,4)*	5 (0,5)*
Тошнота	329 (34,7)	120 (12,7)*	61 (6,4)*	31 (3,3)*	13 (1,4)*	11 (1,2)*	7 (0,7)*
Горечь во рту	479 (50,5)	229 (24,2)*	96 (10,1)*	68 (7,2)*	53 (5,6)*	35 (3,7)*	13 (1,4)*
Изжога	274 (28,9)	80 (8,4)*	41 (4,3)*	36 (3,8)*	27 (2,8)*	19 (2)*	8 (0,8)*
Ощущение переполнения после еды	424 (44,7)	208 (21,9)*	130 (13,7)*	109 (11,5)*	69 (7,3)*	27 (2,8)*	21 (2,2)*
Вздутие живота	411 (43,4)	249 (26,3)*	193 (20,4)*	152 (16)*	88 (9,3)*	50 (5,3)*	44 (4,6)*
Флатуленция	197 (20,8)	115 (12,1)*	87 (9,2)*	87 (9,2)*	39 (4,1)*	35 (3,7)*	23 (2,4)*

Примечание. * — статистически значимые различия ($p < 0,001$) при сравнении с визитом 1.

При пальпации живота на визите 1 у 342 (36,1%) пациентов отмечалась болезненность в проекции ЖП, частота выявления симптома статистически значимо снижалась к визиту 7 (4(0,4%) пациента, $p < 0,001$).

На фоне терапии УДХК (Урдокса®) нами установлено статистически значимое снижение частоты выявления ультразвуковых признаков БС (948 (100%) пациентов и 131 (13,8%) пациент на визитах 1 и 7 соответственно, $p < 0,05$) (рис. 1).

В связи с наличием сопутствующей патологии, преимущественно метаболически ассоциированной жировой болезни печени, у 176 (16,7%) пациентов в общей группе исходно был повышен уровень АЛТ или АСТ, у 77 (7,3%) — общего билирубина, у 5 (3,1%) — щелочной фосфатазы (ЩФ), у 177 (16,8%) — γ -глутамилтранспептидазы (ГТТ). У подавляющего большинства больных эти показатели нормализовались на фоне терапии УДХК (Урдокса®) (рис. 2).

При анализе данных опросника SF-36 уже к визиту 4 выявлено статистически значимое улучшение всех показателей качества жизни пациентов с БС, принимающих УДХК (рис. 3). К визиту 7 достигнуто дальнейшее статистически значимое улучшение качества жизни в обоих компонентах — физическом и психологическом.

В общей группе пациентов с БС и/или начальными стадиями ЖКБ (1056 пациентов) высокий уровень приверженности лечению УДХК (Урдокса®) на протяжении всего исследования демонстрировали от 83,3% (875) до 90,1% (929) пациентов в зависимости от визита.

По результатам анализа данных исследования выявлен высокий уровень безопасности УДХК. Серьезных нежелательных явлений, в том числе эпизодов желчной колики, в процессе наблюдения зафиксировано не было. В общей группе наблюдалось 31 нежелательное явление, только 4 (0,4%) из них были отмечены исследователями как связанные с приемом препарата. Во всех случаях это была хологенная диарея, которая самостоятельно разрешилась без дополнительных терапевтических вмешательств и без изменения дозы УДХК. Среди пациентов с нормальными лабораторными показателями состояния печени на 180-й день терапии УДХК было зафиксировано повышение АЛТ (5 (0,005%) пациентов), АСТ (7 (0,007%) пациентов), общего билирубина (6 (0,006%) пациентов), ГТТ (4 (0,004%) пациента), ЩФ (2 (0,002%) пациента). Во всех случаях уровень повышения показателей не соответствовал критериям лекарственного поражения печени [16].

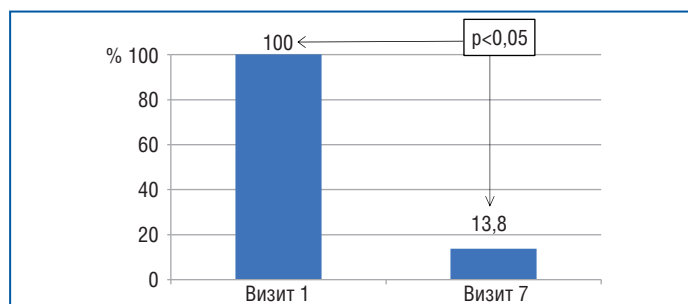


Рис. 1. Частота выявления БС по УЗИ исходно и после курса терапии УДХК (n=948)

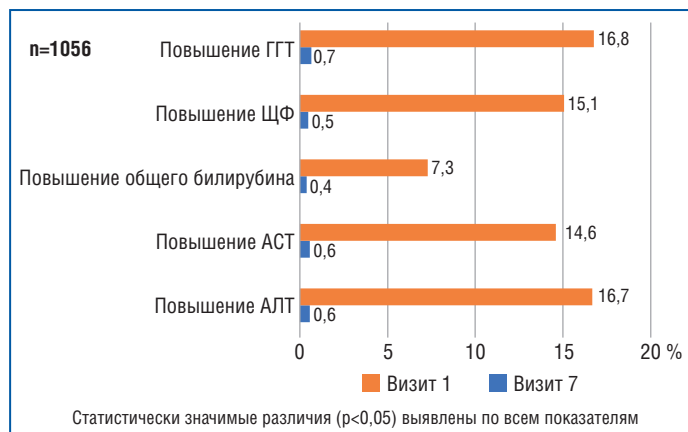


Рис. 2. Доля пациентов с повышенными лабораторными показателями состояния печени исходно и после курса терапии УДХК

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день УДХК широко применяется для лечения БС и ЖКБ. Но в большинстве ранее выполненных исследований преимущественно оценивалась эффективность терапии [17–20], кроме того, данные, получаемые в стандартизированных группах в рандомизированных клинических исследованиях, не всегда совпадают с клинической практикой, где препараты назначаются зачастую коморбидным пациентам. У практикующих врачей иногда возникают вопросы о безопасности УДХК, в том числе риске провокации желчной колики или хологенной диареи. Наше исследование было нацелено не только на оценку эффективности УДХК в реальной

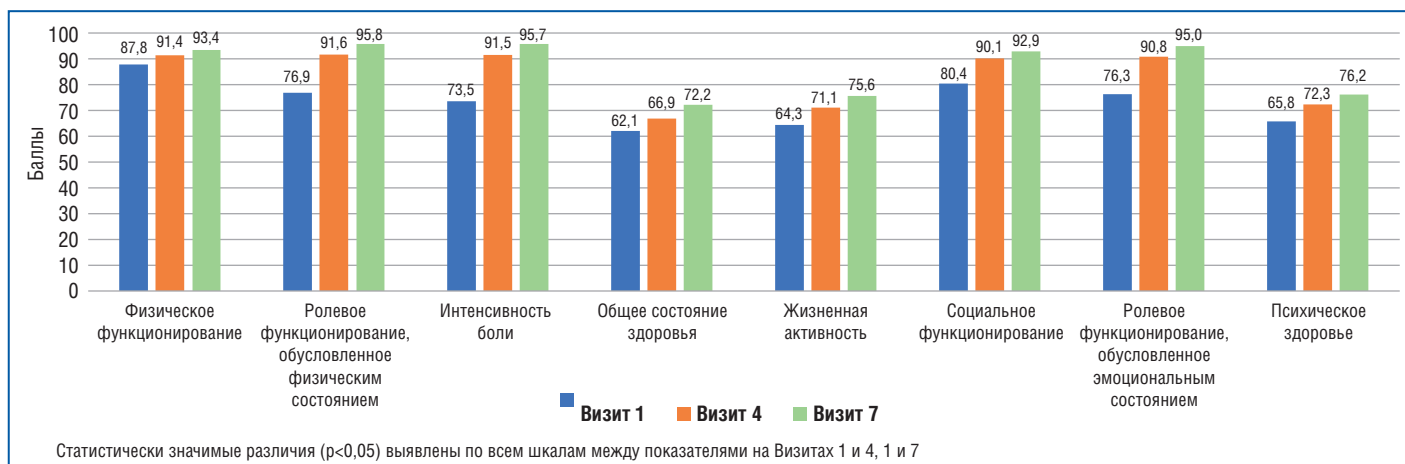


Рис. 3. Динамика изменения качества жизни пациентов с БС при терапии УДХК (опросник SF-36) ($n=943$)

практике, но и на определение побочных эффектов и качества жизни пациентов в этих условиях.

В нашем исследовании пациенты с признаками БС уже к визиту 2 продемонстрировали статистически значимое уменьшение жалоб на фоне приема УДХК. У них снизилась частота болей в животе, тошноты, горечи во рту, ощущения переполнения после еды и метеоризма. К визиту 7 (180-й день) также наблюдалось достоверное уменьшение болезненности при пальпации живота в зоне проекции ЖП. Схожее положительное влияние УДХК на клинические симптомы БС было выявлено в исследованиях отечественных и зарубежных авторов [17–19], которые обнаружили уменьшение выраженности синдрома билиарной боли и диспепсических симптомов. Так, А.Р. Исанбаева и соавт. [7] наблюдали купирование билиарной боли и явлений диспепсии, причем регресс боли наступал уже к 21-му дню приема УДХК, что, по мнению авторов, объясняется тем, что боль часто имеет функциональный характер и меньше зависит от измененных реологических свойств желчи. В исследовании И.А. Викторовой и соавт., использовавших также препарат Урдокса® при БС, исчезновение как билиарной боли, так и диспепсии было замечено на 3–4-й неделе лечения [20]. Представляется интересным тот факт, что у пациентов с ЖКБ, получающих литолитическую терапию УДХК, также наблюдается облегчение симптомов в течение первых трех месяцев лечения даже в тех случаях, когда количество и размеры желчных камней у них не изменяются [1].

Положительный клинический эффект, вероятно, связан с растворением твердых кристаллов холестерина, раздражающих болевые рецепторы, а также влиянием на сократительную функцию ЖП. УДХК потенцирует постпрандиальное сокращение ЖП за счет снижения содержания холестерина в цитоплазматической мембране гладкомышечных клеток его стенки, а также предотвращает повреждение миоцитов гидрофобными и токсичными желчными кислотами [21, 22].

Важно учитывать, что УДХК — плеiotропный препарат, который используется при самых различных заболеваниях ЖКТ [23], и исчезновение или уменьшение жалоб в ряде случаев могло быть обусловлено позитивным влиянием УДХК на другие функциональные и органические заболевания. В исследовании мы не анализировали сопутствующую заболеваемость и причины симптомов. Оно выполнялось в условиях рутинной клинической практики и демонстрирует, что УДХК, назначенная в связи с БС, может ока-

зать благоприятное влияние на жалобы пациента вне зависимости от их происхождения.

С уменьшением жалоб, вероятно, связана и позитивная динамика показателей качества жизни, оцениваемых в нашем исследовании при помощи опросника SF-36. Так, среди пациентов с БС все физические и психологические показатели здоровья статистически значимо улучшились уже к визиту 4 (90-й день приема УДХК). В доступных нам литературных источниках не было найдено упоминаний об анализе объективных изменений качества жизни пациентов с БС на фоне приема УДХК.

Клиническая эффективность терапии УДХК в нашем исследовании была подтверждена исчезновением БС у 86,2% пациентов по данным УЗИ после 180 дней лечения. Большинство авторов также выявили полное исчезновение БС или отчетливое уменьшение количества взвеси в ЖП у подавляющей части (55–80%) пациентов уже к концу 1–3-го месяца приема УДХК [7, 17, 19]. Некоторым пациентам для достижения положительного эффекта требовалась более длительная (6–12 мес.) литолитическая терапия [17, 24, 25].

Позитивным «побочным эффектом» в нашем исследовании явилась нормализация исходно повышенных показателей состояния печени у отдельных пациентов. БС, как и ЖКБ, является частым спутником метаболически-ассоциированной жировой болезни печени [26]. В метаанализах показано, что применение УДХК приводит к снижению сывороточных трансаминаз и ГГТ у пациентов с неалкогольной жировой болезнью [27, 28]. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов, оценивавших эффективность применения препарата Урдокса® при БС и выявивших снижение выраженности цитолиза и холестаза к 4-й неделе лечения [29].

В нашем исследовании наблюдалась высокая приверженность пациентов терапии, что, вероятно, обусловлено в том числе существенным клиническим ответом на проводимое лечение и отсутствием серьезных нежелательных явлений. Препарат продемонстрировал широкий профиль безопасности, наиболее частым побочным эффектом была диарея, которая не требовала отмены препарата и использования дополнительных методов лечения. В общей группе ни у одного пациента (даже с наличием конкрементов в ЖП) не было зафиксировано эпизодов желчной колики. Результаты работ других авторов также свидетельствуют о хорошей переносимости препаратов УДХК [7, 17, 19], в том числе и препарата Урдокса® [20, 29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами проспективное нерандомизированное обсервационное многоцентровое клиническое исследование демонстрирует эффективность и безопасность применения препарата Урдокса® у пациентов с БС в реальной клинической практике. Отмечена положительная клиническая динамика, регресс БС, что сопровождалось значимым улучшением как физических, так и психологических показателей качества жизни пациентов. Отмечена высокая безопасность препарата, что косвенно подтверждается и стабильно высокой приверженностью пациентов лечению на протяжении всего исследования. ▲

Источники финансирования: многоцентровое обсервационное исследование проведено при финансовой поддержке компании «Биннофарм Групп».

Конфликт интересов: авторы статьи являются участниками исследования.

Благодарность

Авторы выражают благодарность за помощь при проведении исследования Копыловой Д.В. (БУЗ ВО ВОКБ № 1, Воронеж), Авдеевой Н.В. (ООО «РОСТ-медицина», Нижний Новгород), Ахметгареевой А.Д. (ГБУЗ РБ Поликлиника № 43, г. Уфа), Сурковой А.А., Кореневой Е.В., Бастриковой Р.Ш. (ООО «Медицинский центр «Шанс», г. Екатеринбург), Быченковой М.А. (ООО «Партнер», г. Уфа), Витер Н.В. (ООО «МЦ «Доктор Плюс», г. Ижевск), Денисову А.А. (ООО «Медозон», Ульяновск), Есиной Т.Е. (ООО «Эпиона», г. Санкт-Петербург), Задворному И.П. (АУЗ ВО «ВОККДЦ», г. Воронеж), Зайнуллиной Г.И., Ионовой С.И. (ГБУЗ РБ Поликлиника № 50, г. Уфа),

Козаевой А.В. (СПб ГБУЗ КДП № 1, г. Санкт-Петербург), Суворовой Н.В., Корневой Е.Е. (ООО «Неомакс», г. Коломна), Большакову Н.В., Крамаренко Е.А. (СПб ГБУЗ «КДЦ № 85», г. Санкт-Петербург), Сидельникову Т.А., Липова А.В. (АНМО «СКККДЦ», г. Ставрополь), Лупанову В.С. (ООО «Женское здоровье», г. Королев), Малкову О.В. (ФКУЗ МСЧ-62 ФСИН России № 1, г. Рязань), Матвееву Е.О. (СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 112», Санкт-Петербург), Оголь В.В. (ООО «ЦВТ», г. Барнаул), Павлову Л.Н. (ООО «АКСИС», Зеленоград), Политову Л.М. (МУПХП г. Уфы, г. Уфа), Сальникову Е.Н. (ООО «ММЦ Медикал Он Груп-Самара», г. Самара), Сапункову Н.Ю. (ООО МРЦ «Нейролайф», г. Уфа), Свиридову Т.Н. (ООО «Клиника «Город Здоровья», г. Воронеж), Сергееву А.В. (СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 25 Невского района», г. Санкт-Петербург), Смирнову Н.В. (ОГБУЗ «КОКБ имени Королева Е.И.», г. Кострома), Чижикову И.Е. (СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 114», г. Санкт-Петербург), Шевелеву И.А. (ООО «Исида», г. Барнаул).

Литература

1. Wang H.H., Portincasa P., Liu M. et al. Similarities and differences between biliary sludge and microlithiasis: Their clinical and pathophysiological significances. *Liver Res.* 2018;2(4):186–199. DOI: 10.1016/j.livres.2018.10.001.
2. Полунина Т.Е. Билиарный сладж. Алгоритмы диагностики, схемы терапии. *Трудный пациент.* 2013;11(10):42–46. [Polunina T.E. Biliary sludge. Algorithms of diagnostics, treatment regimens. *Difficult patient.* 2013;11(10):42–46 (in Russ.)].
3. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Современные подходы к терапии пациентов с билиарным сладжем: как подобрать оптимальную схему? *Медицинский алфавит.* 2019;1(6):5–12. [Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V. et al. Modern approaches to treatment of patients with biliary sludge: how to choose optimal scheme? *Medical alphabet.* 2019;1(6):5–12 (in Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-6(381)-5-12.
4. Sporea L. О частоте выявления «желчного сладжа» с помощью УЗИ. *Sono Ace International.* 1999;5:9–13. [Sporea L. On the frequency of detection of "bile sludge" using ultrasound. *Sono Ace International.* 1999;5:9–13 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



КОМПЛЕКСНЫЙ КУРС ТЕРАПИИ ЖЁЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ НА 1 МЕСЯЦ



ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ И НОРМАЛИЗАЦИИ МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ БИЛИАРНОГО ТРАКТА*

*согласно инструкции по применению: Урдокса® 500 РУ ЛП-№(001340)-(РГ-РУ), Необутин® Ретард РУ № ЛП-№(000623)-(РГ-РУ), М-М-URD-2023_06-11181

5. Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новоженнова Е.В. Билиарный сладж. Эпидемиология, факторы риска, формирование, диагностика, лечебные подходы. *Медицинский алфавит*. 2017;2(19):5–8. [Minushkin O.N., Burdina E.G., Novozhyonova E.V. Biliary sludge. Epidemiology, risk factors, formation, diagnosis, treatment approaches. *Medical alphabet*. 2017;2(19):5–8 (in Russ.).]
6. Gamboa A., Tian C., Massaad J. et al. The Therapeutic Role of Ursodeoxycholic Acid in Digestive Diseases. *AGH*. 2011;2(1):43–49.
7. Исанбаева А.Р., Сахаутдинова Г.М. Оценка терапевтической эффективности различных препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1477–1481. [Isanbaeva A.R., Sakhautdinova G.M. Evaluation of therapeutic efficiency of various drugs of ursodeoxycholic acid in the treatment of biliary sludge. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(12):1477–1481 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201250.
8. Ros E., Navarro S., Bru C. et al. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology*. 1991;101(6):1701–1709. DOI: 10.1016/0016-5085(91)90410-m.
9. Saraswat V.A., Sharma B.C., Agarwal D.K. et al. Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: response to therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(10):1206–1211. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03462.x.
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):64–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Baranskaya Ye.K. et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):64–80 (in Russ.)].
11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shulpekova Yu.O. et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63–80 (in Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80.
12. Wang J.-Y., Wu S.-D. Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Liver Diseases Liver Pathophysiology. From book: *Liver Pathophysiology*. Ed. Pablo Muriel. Academic Press; 2017. Chapter 55, P. 767–779.
13. Portincasa P., Ciaula A.D., Bonfrate L., Wang D.Q. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012;3(2):7–20. DOI: 10.4292/wjgpt.v3.i2.7.
14. Guarino M.P., Cong P., Cicala M. et al. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut*. 2007;56(6):815–820. DOI: 10.1136/gut.2006.109934.
15. Nishizawa T., Suzuki H., Takahashi M. et al. Effect of ursodeoxycholic acid and endoscopic sphincterotomy in long-term stenting for common bile duct stones. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(1):63–67. DOI: 10.1111/jgh.12012.
16. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(2):29–54. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V. et al. Medicinal liver damage in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2):29–54 (in Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54.
17. 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):60–65. [Butorova L.I., Ardatskaya M.D., Osadchuk M.A. et al. Comparative effectiveness of ursodeoxycholic acid preparations in the treatment of biliary sludge. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(8):60–65 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000700.
18. Okus A., Tanrikulu Y., Gemici K. et al. Effectiveness of ursodeoxycholic acid for the treatment of gall bladder stones and sludge in pregnant women. *Annals of Medical Research*. 2021;28(3):593–596. DOI: 10.5455/annalsmedres.2020.02.111.
19. 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. [Khlynov I.B., Akimenko R.I., Gurikova I.A. et al. Biliary sludge: experience of therapy in real clinical practice. *Lechashchii vrach*. 2019;4:80–83 (in Russ.)].
20. Викторова И.А., Трухан Д.И., Волкова И.С. Опыт применения препарата Урдокса® в лечении билиарного сладжа. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2011;11:24. [Viktorova I.A., Trukhan D.I., Volkova I.S. Experience with the use of the drug Urdoxa® in the treatment of biliary sludge. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2011;11:24 (in Russ.)].
21. Ильченко А.А. Обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты при функциональных нарушениях билиарного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;9:108–112. [Il'chenko A.A. Rationale for the use of ursodeoxycholic acid in functional disorders of the biliary tract. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2011;9:108–112 (in Russ.)].
22. Behar J., Lee K.Y., Thompson W.R., Biancani P. Gallbladder contraction in patients with pigment and cholesterol stones. *Gastroenterology*. 1989;97(6):1479–1484. DOI: 10.1016/0016-5085(89)90392-2.
23. Райхельсон К.Л., Прашнава М.К. Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения. *Доктор.Ру*. 2015;12(113):50–56. [Raykhel'son K. L., Prashnova M.K. Ursodeoxycholic Acid: Current Guidelines and Potential Uses. *Doktor.Ru*. 2015;12(113):50–56 (in Russ.)].
24. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И. и др. Урсодезоксихолевая кислота в лечении больных с билиарным сладжем. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;3:10–12. [Minushkin O.N., Elizavetina G.A., Ivanova O.I. et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with biliary sludge. *Effective pharmacotherapy*. 2012;3:10–12 (in Russ.)].
25. Топчий Н.В., Топорков А.С. Холелитиаз и билиарный сладж: современные методы диагностики и лечения. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;7:36–45. [Topchiy N.V., Toporkov A.S. Cholelithiasis and biliary sludge: modern methods of diagnosis and treatment. *Effective pharmacotherapy*. 2011;7:36–45 (in Russ.)].
26. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Леденцова С.С., Маньяков А.В. Неалкогольный стеатогепатит и билиарный сладж у лиц с метаболическим синдромом. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):78–83. [Radchenko V.G., Seliverstov P.V., Ledentsova S.S., Manyakov A.V. Nonalcoholic steatohepatitis and biliary sludge in people with metabolic syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(9):78–83 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201688978-83.
27. Zhang W., Tang Y., Huang J., Hu H. Efficacy of ursodeoxycholic acid in nonalcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2020;29(4):696–705. DOI: 10.6133/apjcn.202012_29(4).0004.
28. Lin X., Mai M., He T. et al. Efficiency of ursodeoxycholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;16(6):537–545. DOI: 10.1080/17474124.2022.2083605.
29. 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;2–3:23–26. [Simanenkov V.I., Sablin O.A., Lutayenko Ye.A., Il'chishina T.A. Possibility of using ursodeoxycholic acid (Urdoxa) for biliary dyskinesias. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2010;2–3:23–26 (in Russ.)].