Урсодезоксихолевая кислота в лечении заболеваний билиарного тракта

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Плотникова Екатерина Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. подготовки врачей первичного звена здравоохранения, рук. курса клинической гастроэнтерологии ФГБОУ ВО КемГМУ.
E-mail: eka-pl@rambler.ru

Сухих Андрей Сергеевич – канд. мед. наук, доц. ЦНИЛ ФГБОУ ВО КемГМУ

Е.Ю.Плотникова✉, А.С.Сухих
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
✉eka-pl@rambler.ru

Хронические заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей в связи с широкой распространенностью, склонностью к прогрессированию с развитием холелитиаза, высокой частотой хирургических вмешательств и большими потерями по нетрудоспособности приобретают всю большую значимость среди патологии органов пищеварения. В статье рассматриваются патогенетические аспекты формирования и лечения патологии билиарного тракта. Основное место уделено бессимптомной желчнокаменной болезни, обосновывается стратегия ее консервативного лечения препаратами урсодезоксихолевой кислоты.
Ключевые слова: билиарный тракт, желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, урсодезоксихолевая кислота.

Для цитирования: Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Урсодезоксихолевая кислота в лечении заболеваний билиарного тракта. Справочник поликлинического врача. 2018; 3: 46–52.

Ursodeoxycholic acid in treatment of diseases of a biliary tract

E.Yu.Plotnikova✉, A.S.Suhih
Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650056, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a
✉eka-pl@rambler.ru

Chronic diseases of a gall bladder and biliary tract in connection with prevalence, tendency to progressing with development of a holelitiasis, high frequency of surgical interventions and big losses in disability gain all big importance among pathology of digestive organs. In article pathogenetic aspects of formation and treatment of pathology of a biliary tract are considered. The main place is given to asymptomatic cholelithiasis, the strategy of its conservative treatment is proved by medicines of ursodeoxycholic acid.
Key words: biliary tract, cholelithiasis, biliary sludge, ursodeoxycholic acid.

For citation: Plotnikova E.Yu., Suhih A.S. Ursodeoxycholic acid in treatment of diseases of a biliary tract. Handbook for Practitioners Doctors. 2018; 3: 46–52.

Заболевания желчного пузыря (ЖП) и желчных путей весьма распространены, хотя статистические данные по этому вопросу немногочисленны и противоречивы. В последние 10 лет частота этой патологии резко увеличилась. Она занимает 11% из общего числа заболеваний органов пищеварения (в структуре всех заболеваний заболевания органов пищеварения составляют 35–37%). Тем не менее хронические заболевания ЖП и желчевыводящих путей в связи с широкой распространенностью, склонностью к прогрессированию с развитием холелитиаза, высокой частотой хирургических вмешательств и большими потерями по нетрудоспособности приобретают все большую значимость среди патологии органов пищеварения. Многие авторы высказывают точку зрения, что заболевания желчевыводящих путей занимают одно из первых мест среди патологии органов пищеварения, проявляя устойчивую тенденцию к росту. Таких больных в 2 раза больше, чем больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, а среди женщин – в 10 раз. В структуре хронических заболеваний желчевыводящих путей первое место занимает хронический холецистит (бескаменный), который диагностируется в 53–63% случаев, желчнокаменная болезнь – ЖКБ (холелитиаз), включая хронический холецистит с калькулезом ЖП, функциональные и другие заболевания ЖП и протоков встречаются в 2–3 раза реже (21–25%). Эти заболевания редко остаются изолированными длительное время, в патологический процесс вовлекаются другие органы пищеварения (наиболее часто – поджелудочная железа и печень) [1–3].

В 1966 г. М.Я.Студеникин предложил рабочую классификацию, согласно которой выделяются функциональные (дискинезии), воспалительные (холецистит, холангит, холецистохолангит), обменные (ЖКБ), паразитарные (описторхоз, фасциолез, аскаридоз) заболевания, опухоли и аномалии развития желчных путей. Существует более 40 разных классификаций патологии билиарного тракта, но принципиально все они повторяют приведенную классификацию [4].

По механизму развития все функциональные нарушения билиарного тракта подразделяют на первичные и вторичные. При этом в структуре функциональных билиарных расстройств первичные нарушения занимают сравнительно небольшое место, их частота колеблется в пределах 10–15%. Значительно чаще (85–90%) встречаются вторичные функциональные расстройства, возникающие в результате развития органической билиарной патологии [5].

Основные причины возникновения билиарной патологии:
- **первичные нарушения нейрогуморальной регуляции, аномалии развития желчевыводящих путей;**
- **нарушения синтеза компонентов желчи;**
- **заметные изменения (уменьшения) давления в протоковой системе и ЖП;**
- **постоянное спастическое сокращение сфинктера Одди;**
- **застой желчи в ЖП;**
- **дисфункции ЖП;**
- **камнеобразование;**

- **хронический воспалительный процесс;**
- **повышение экспрессии циклооксигеназы-2 в гладкомышечных клетках билиарного тракта.**

Наиболее часто эти причины сочетаются, приводя к формированию ЖКБ. ЖКБ является полиэтиологическим заболеванием. Снижение сократительной способности ЖП является предрасполагающим фактором для камнеобразования, поскольку небольшие кристаллы холестерина (ХС) могут свободно поступать с током желчи в кишечник до того, как они трансформируются в конкременты. Снижение сократительной способности связывают с нарушением нейрогуморальной регуляции в опорожнении ЖП и непосредственным влиянием ХС на гладкую мускулатуру стенки ЖП. В перенасыщенной ХС желчи происходит нуклеация – конденсационный и агрегационный процесс, при котором образуются микроскопические кристаллы моногидрата ХС. Муцин-гликопротеиновый гель, постоянно секретирующийся ЖП, плотно прилегает к его слизистой, захватывает кристаллы ХС, образуя суспензию жидких кристаллов. При снижении сократительной способности ЖП из везикул, пересыщенных ХС, образуются твердые кристаллы. Обтурация шейки ЖП и пузырного протока билиарным песком или камнем приводит к гипертензии в ЖП. С момента возникновения такой гипертензии появляются благоприятные условия для развития инфекции.

Факторы риска возникновения ЖКБ:
- **женский пол;**
- **пожилой и старческий возраст;**
- **ожирение;**
- **беременность (высокий уровень эстрогенов усиливает секрецию ХС в желчь);**
- **снижение массы тела или длительное голодание;**
- **длительное парентеральное питание;**
- **некоторые лекарственные препараты;**
- **заболевания (например гепатиты, цирроз печени, сахарный диабет, заболевания двенадцатиперстной и подвздошной кишки).**

У женщин, использующих противозачаточные средства, желчные камни возникают в 2 раза чаще. Прием эстрогенсодержащих препаратов в период менопаузы увеличивает риск образования желчных камней в 2,5 раза. На литогенные свойства желчи влияет прием и других препаратов. Так, клофибрат увеличивает экскрецию ХС и повышает литогенные свойства желчи. Лечение октреотидом (Сандостатин) у больных акромегалией приводит к перенасыщению желчи ХС, снижению двигательной активности ЖП и формированию желчных камней у 13–60% пациентов [6].

Существуют формулы Дивера (пять «F») и Торека (семь «F»), согласно которым с большой степенью вероятности можно заподозрить больных, имеющих желчные камни [4]:

1) Female (женщина);
2) Fat (полная);
3) Forty (40 лет и старше);
4) Fertile (имевшая беременность);
5) Fair (блондинка);
6) Flabbi (с отвислым животом);
7) Flatelent (страдающая от газов).

Безымянный врач Византийской империи впервые описал наличие камней в печени человека, но самое раннее свидетельство наличия желчных камней у человека – 30 камней в неповрежденном ЖП – найдено у мумифицированной египетской жрицы, жившей примерно в 1500 г. до н.э. В давние времена для лечения и растворения желчных камней использовались многочисленные методы лечения, включая молитву, магию, травы и зелья [7].

Информационный блок

Общая распространенность ЖКБ сегодня в большинстве развитых стран, включая США, Великобританию, Италию и скандинавские страны, составляет от 10 до 20%. Распространенность увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин. В возрасте 65 лет около 30% женщин имеют камни ЖП, а к 80 годам их имеют 60% мужчин и женщин. Подавляющее большинство камней ЖП (70–85%) бессимптомны [8]. M.Khuroo и соавт. Из Индии [9] сообщили о распространенности ЖКБ у 6,1% (мужчины – 3,1% и женщины – 9,6%) лиц старше 15 лет из Кашмира в Северной Индии; 94% из них были бессимптомными во время диагностики.

«Лечить или не лечить» – это шекспировская дилемма, с которой большинство хирургов сталкиваются очень часто.

В руководстве Всемирной гастроэнтерологической организации по бессимптомной ЖКБ (Global Guidelines: Asymptomatic Gallstone Disease) приводится определение ***бессимптомных желчных камней***: наличие желчных камней выявляется случайно у пациентов, у которых не было никаких абдоминальных симптомов или же имеющиеся симптомы не связывали с наличием желчных камней. Диагноз устанавливается во время обычного ультразвукового исследования, проводимого по поводу какой-либо другой патологии брюшной полости, а время от времени при пальпации ЖП во время операции. Далее описывается симптоматика ЖКБ [10–12]: боль в правом подреберье или эпигастральной области, иррадиирующая в правое плечо и заставляющая пациента лечь, боль не ослабевает после дефекации. Чаще боль имеет постоянный, а не схваткообразный характер. Датское исследование распространенности желчных камней указывает, что «ночная боль в правом верхнем квадранте» является самым отчетливым симптомом у мужчин, а «сильная и угнетающая боль, спровоцированная жирной пищей», является симптомом, который лучше всего коррелирует с наличием желчных камней у женщин [13]. Многие пациенты указывают на неотчетливое нарушение пищеварения, вздутие живота и боли, которые чаще имеют отношение к синдрому возбужденной кишки. Однако в некоторых случаях бывает очень трудно решить вопрос о том, вызывают желчные камни эти симптомы или не вызывают. Так, например, местом локализации боли часто является подложечная область, и эта ситуация может быть неправильно интерпретирована как наличие язвенной болезни, особенно в тех случаях, когда боль возникает после еды и ночью [14].

ЖКБ сама по себе несет неотъемлемые риски. Потенциальные опросы населения выявили повышенную общую смертность у пациентов с ЖКБ, особенно от сердечно-сосудистых заболеваний и рака [15, 16]. Кроме того, по мере развития ЖКБ происходит сопутствующее увеличение осложнений, таких как, например, билиарнозависимый панкреатит [17]. Симптоматическая болезнь ЖП или острый холецистит являются первичными показаниями к холецистэктомии, которая в настоящее время считается «золотым стандартом» в лечении ЖКБ.

Современное медико-терапевтическое лечение ЖКБ зависит прежде всего от клинической стадии: бессимптомной, симптоматической (типичная желчная колика) и осложненного заболевания. Бессимптомные желчные камни редко требуют лечения, поскольку они обычно имеют

доброкачественное течение, прогрессирование симптоматики ЖКБ относительно невелико – от 10 до 25% [18]. У людей с бессимптомным холелитиазом в конечном итоге могут развиться симптомы, которые требуют лечения с довольно низким риском, составляя в среднем от 2 до 3% в год, 10% за 5 лет [19, 20]. Еще реже, от 1 до 2% в год, развиваются более серьезные осложнения – острый холецистит, перфорация или гангрена ЖП, острый панкреатит и т.п. [21, 22]. Таким образом, выжидательная тактика является подходящим выбором для бессимптомных желчных камней среди населения в целом. Исключением являются пациенты с высоким риском для осложнений желчных путей:

1. Большие желчные камни (>3 см) или ЖП, переполненный камнями, которые несут более высокий риск развития рака ЖП, что предполагает профилактическую холецистэктомию [23, 24].

2. Серповидноклеточная анемия, которая связана с развитием пигментных желчных камней, часто требующих холецистэктомии. При выполнении на ранней стадии, вне чрезвычайной ситуации, холецистэктомия при данном заболевании уменьшает хирургические риски, но по-прежнему характеризуется высокой смертностью (1%) и послеоперационными осложнениями (>30%) [25].

3. Трансплантация паренхиматозных органов (сердце, легкие, почки, поджелудочная железа), более проблематичными являются последствия трансплантации тех органов, в которых развиваются желчные камни, часто прогрессирующие до клинических симптомов и осложнений, таких как калькулезный холецистит, главным образом в течение первых 2 лет. При пересадке печени ЖП удаляется во время гепатэктомии [26].

4. Хирургические операции в брюшной полости, выполненные по другим причинам, могут сопровождаться одновременной холецистэктомией в ситуациях, когда риск образования желчных камней и осложнений высок. Профилактическую холецистэктомию следует рассматривать у пациентов с болезненным ожирением при бариатрических операциях [27].

Согласно докладу Конференции по консенсусу Национального института здоровья США, «наличие лапароскопической холецистэктомии не должно расширять показания к удалению ЖП» [28]. Более того, наблюдение 279 пациентов с бессимптомными желчными камнями выявило, что естественное течение данного заболевания является доброкачественным и только у 20% этих пациентов появились боль или осложнения в течение 24 лет [22]. Таким образом, у большинства пациентов не будет развиваться симптоматика: 80% из них никогда не будут испытывать билиарной боли или других осложнений, таких как острый холецистит, холангит или панкреатит [29]. Большинство желчных камней клинически «молчат» и часто случайно обнаруживаются во время ультразвукового исследования брюшной полости, которое выполняется по другой причине.

Поскольку в большинстве случаев ЖКБ протекает бессимптомно, важно точно определить, какие симптомы вызваны желчными камнями: настоящая билиарная боль и/или осложнения – и дифференцировать их с неспецифическими абдоминальными жалобами, включая диспепсию [30–32]. Боль при калькулезном холецистите имеет определенный характер у большинства пациентов [33, 34]. В настоящее время холецистэктомия не устраняет «билиарные» боли у 10–33% людей с документированными желчными камнями [35, 36]. Путаница с другими функциональными расстройствами кишечника, такими как синдром раздраженной толстой кишки и функциональная диспепсия, не приводит к благоприятным результатам после холецистэктомии [37, 38]. Отказ от ненужной холецистэктомии становится очень актуальным в эпоху эскалации темпов хирургических вмешательств.

При функциональных заболеваниях ЖП (бескаменном заболевании ЖП, дискинезии ЖП или дискинезии желчных путей) механизм боли может быть обусловлен препятствием, расположенным на выходе из ЖП, несогласованностью между сокращением ЖП и расслаблением сфинктера Одди или висцеральной гиперчувствительностью. Ключом к существованию описанных нарушений является ослабление опорожнения ЖП, достоверно определяемое холецистографией с холецистокинином [39, 40]. Удаление ЖП в данной ситуации чревато проблемами, недостаточно доказательств для проведения холецистэктомии при функциональном заболевании ЖП [41].

При рассмотрении лечения бессимптомных желчных камней нельзя забывать, что целью является не облегчение хронического изнурительного состояния, а предотвращение потенциальной будущей проблемы – желчной колики и/или осложнений (включая рак ЖП). Следовательно, на самом деле это «профилактика». Как и во всех профилактических вмешательствах, ожидаемый риск для пациента должен быть почти нулевым. В большинстве западных стран большинство пациентов с бессимптомными желчными камнями остаются бессимптомными на протяжении всей своей жизни и не требуют никакого лечения. Исследования аутопсии показывают, что более 90% пациентов с камнями в ЖП умерли от не связанных с ними причин. Смерть от осложнений ЖКБ очень редко встречается у пожилых людей как следствие осложнений или послеоперационных проблем. Продольное наблюдение пациентов с бессимптомными желчными камнями показало, что в течение 20-летнего периода только у 18% людей развивалась билиарная боль, а средняя годовая вероятность развития боли в ЖП составляла 2% в течение первых 5 лет, 1% – во время следующих 5 лет и 0,5% и 0,1% – в течение третьего и четвертого 5-летнего периода соответственно; ни один из этих людей не умер от болезни ЖП [42].

Основным терапевтическим методом профилактики и лечения заболеваний билиарного тракта, в том числе ЖКБ, является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Литолиз с помощью УДХК остается сегодня основным для тех пациентов, которым не показана или противопоказана холецистэктомия. Это показание оставалось основным для применения УДХК до 1985 г., когда U.Leuschner и соавт. впервые сообщили о биохимических улучшениях при хроническом активном гепатите у пациентов, перенесших лечение желчных камней УДХК [43].

I.Makino и соавт. [44] впервые сообщили о растворении желчных камней при применении УДХК, которую использовали прежде всего для лечения холестериновых камней ЖП в качестве альтернативы холецистэктомии [45, 46].

В некоторых популяциях УДХК может эффективно растворять холестериновые камни ЖП путем солюбилизации ХС в желчи. Метаанализ G.May и соавт. показал, что УДХК успешно растворяла радиолюминесцентные камни у 37% пациентов. Эффективность увеличивалась с уменьшением размеров камней [47]. Другой анализ показал, что растворяемость холестериновых камней при приеме УДХК составляла 30–50% [48]. Однако камни часто рецидивируют после растворения на фоне УДХК. Одиночные камни имеют самый низкий уровень их повторного образования [49]. Показатели рецидивов в исследовании N.Villanova и соавт. составили 12,5% в 1-м году и 61% на 11-м году после лечения УДХК [50].

Хотя желчные камни в основном состоят из ХС, только небольшое число пациентов (<10% от общего числа) мож-

но лечить системной терапией с использованием УДХК до полного растворения камней [51]. Кандидаты на лечение УДХК должны обладать холестериновыми некальцинированными желчными камнями диаметром менее 20 мм и сохраненным кистозным протоком. Рекомендуемая доза УДХК для лечения камней ЖП составляет 8–10 мг/кг в день, большие дозы не дают дополнительных преимуществ. Частота растворения составляет 30–60% (около 1 мм уменьшения в диаметре камня в месяц), а первоначальный диаметр камня является наиболее важным фактором, влияющим на скорость растворения [46, 50, 52].

Клиническое исследование P.Portincasa и соавт. продемонстрировало полное растворение мелких камней (<5 мм) с помощью УДХК после 6 мес (90% примерно в 90% случаев). После полного растворения прием УДХК следует продолжить еще 3 мес, чтобы устранить микроскопические камни, которые не были обнаружены с помощью ультразвукового исследования. Отсутствие динамики или минимальное изменение диаметра ЖП в течение 6–12 мес на фоне лечения УДХК представляет собой плохой прогностический признак. Вероятность растворения камня большого размера (>20 мм в диаметре) или нескольких камней очень низкая (менее 40–50% после 1 года лечения) [51].

Билиарный сладж является другой терапевтической мишенью для УДХК. Образование осадка в желчной системе может быть, например, при быстрой потере массы тела, беременности, общем парентеральном питании и трансплантации паренхиматозных органов. Микролитиаз уже давно считается причиной боли у пациентов с дисфункцией сфинктера Одди билиарного типа, особенно после холецистэктомии. В исследовании N.Okoro и соавт. 12 пациентов с микролитиазом были отобраны из 118 пациентов с билиарной болью после холецистэктомии. Эти пациенты принимали УДХК в течение 6 мес в рандомизированном двойном слепом проспективном исследовании. В результате было получено значительное уменьшение боли на фоне лечения. Большинство пациентов (11/12) не имели рецидивов боли 29 мес [53].

Среди пациентов с неповрежденным ЖП повторный острый панкреатит может возникать реже при использовании УДХК, микролитиаз играет в этом определенную роль [54]. Благотворное влияние УДХК было показано в клиническом исследовании, в котором идиопатический острый панкреатит был связан с микроскопическими желчными камнями или желчным сладжем. Пациентам назначалась УДХК в течение 3–6 мес, что предотвратило рецидивы эпизодов панкреатита в течение последующих 44 мес [52]. В другом небольшом исследовании 4 из 5 пациентов с билиарным сладжем и микролитиазом на фоне приема УДХК достигли долгосрочного эффекта по профилактике повторного панкреатита [55, 56]. Однако из-за риска рецидива острого панкреатита пациентам с билиарным сладжем обычно рекомендуется холецистэктомия [57].

УДХК снижала частоту возникновения желчных камней у пациентов с быстрым снижением массы тела, после бариатрической операции желудочного шунтирования. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с использованием 600 мг УДХК в сутки в течение 6 мес показало уменьшения образования желчных камней в течение 6 лет после желудочного шунтирования у 2% пациентов с плацебо в сравнении с 32% при приеме УДХК [58]. В метаанализе 13 рандомизированных контролируемых исследований протективного эффекта УДХК во время снижения массы тела с участием 1791 пациента 1217 рандомизированных пациентов принимали УДХК, а 574 – плацебо. В результате было подтверждено, что УДХК (в диапазоне 300–1200 мг в день) может предотвратить формирование

камней ЖП во время диеты или после бариатрической хирургии [59]. Прием УДХК (диапазон 500–600 мг в день) должен продлиться, пока масса тела не стабилизирована. Эффективность лечения является лучшей в период потери массы тела, уменьшается риск камнеобразования до стабилизации массы тела. Анализ стоимости профилактики образования желчных камней у описанных пациентов показал, что прием УДХК понижает затраты на лечение в последующем [58].

Долгосрочное исследование с применением УДХК у 527 пациентов с симптоматическими желчными камнями уменьшало частоту билиарной боли и острого холецистита по сравнению с пациентами, у которых отсутствовало лечение в течение 18 лет [60]. Интересно, что этот терапевтический эффект не зависел от растворения желчных камней. УДХК продемонстрировала эти эффекты, восстанавливая нормальную среду ЖП, которая, как было показано, в более поздних исследованиях при ЖКБ характеризуется воспалительным статусом. S.Tomida и соавт. сообщили о снижении частоты рецидивов до менее 10% у пациентов после 4 лет применения УДХК по сравнению с 40% у пациентов на плацебо [60].

Применение УДХК восстанавливает функции мышц ЖП и уменьшает уровень биохимических маркеров окислительного стресса и воспаления, что может частично объяснить положительные эффекты у пациентов с симптоматическими камнями ЖП, которые не зависели от растворения желчных камней [61]. M.Guarino и соавт. Подтвердили этот специфический положительный эффект УДХК в двойном слепом рандомизированном 4-недельном исследовании, они сравнивали эффекты УДХК с результатами плацебо у пациентов, которые планировали холецистэктомию при симптоматических камнях ЖП. Это исследование показало, что предварительный прием УДХК восстанавливает нормальное сокращение мышечных клеток ЖП за счет влияния на содержание ХС в плазматических мембранах и уровней H_2O_2, липидное окисление, а также продукцию простагландина E_2 ($ПГE_2$) и активность катала-зы [61]. Эти результаты согласуются с данными исследования, в котором показано улучшение мышечного сокращения ЖП у пациентов, 3 нед получавших УДХК, по сравнению с пациентами, не получающими лечение [62]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что литогенная желчь, содержащая избыточный ХС, создает благоприятную среду в ЖП, изменяющую нормальный баланс между гидрофобными желчными кислотами и защитными механизмами ЖП. Желчные кислоты стимулируют образование активных форм кислорода, способных инициировать воспалительные процессы и холецистит. Таким образом, УДХК путем снижения избыточного ХС и нейтрализации гидрофобных желчных кислот восстанавливает баланс между агрессивными желчными факторами и защитными механизмами ЖП [60].

Двойное слепое рандомизированное 4-недельное исследование, сравнивающее эффекты УДХК с результатами плацебо у пациентов с симптоматическими камнями ЖП, которые планировали холецистэктомию, показало, что эта гидрофильная желчная кислота приводила к уменьшению числа активированных макрофагов и уменьшению продукции $ПГE_2$ в мышце ЖП [63]. ПГ являются каталитическими продуктами циклооксигеназы-2 и являются хорошо известными модуляторами гладкомышечной функции желудочно-кишечного тракта [64, 65]. Хотя незначительное влияние других типов клеток, таких как тучные клетки и мышечные клетки, в которых продукция $ПГE_2$ вносит вклад в механизмы цитозащиты, однозначно не исключает, что противовоспалительный эффект УДХК может быть следствием уменьшения числа активированных макрофагов, которые являются основным источником продуцирования ПГ [66]. Этот вывод добавляет еще одно доказательство противовоспалительного эффекта этой гидрофильной желчной кислоты.

Становится очевидным, что тактика «санации» при ЖКБ, на которой часто настаивают хирурги, не оправдана при бессимптомном или мягком течении заболевания. Руководство Всемирной гастроэнтерологической организации

Информационный блок

Существенным моментом, влияющим на качество препарата, является качество субстанции. Поскольку стоимость субстанции составляет примерно 1/2 себестоимости производства лекарственного препарата, производители часто закупают более дешевые субстанции. Невысокое качество субстанции может быть обусловлено изменением методов синтеза, приводящих к появлению токсичных примесей и продуктов деградации[1].

С учетом вышеизложенного внимание клиницистов должен привлечь отечественный лекарственный препарат Урдокса® производства АО «ФП «Оболенское», обладающий характеристиками, позволяющими считать его препаратом выбора врачами на любом этапе медицинской помощи больным с широким спектром нозологий. Урдокса® производится из европейской субстанции (Италия, Industria Chimica Emiliana), аналогичной используемой в двух других известных препаратах, производимых в Германии и Чехии, на российском производстве по стандартам GMP, что позволяет предложить потребителям привлекательную цену, особенно значимую при курсовом приеме. Благодаря доступной цене и терапевтической эффективности препарат может с успехом заменять более дорогие аналоги[2–4]. Урдокса® входит в перечень жизненно важных лекарственных средств. Высокий профиль безопасности позволяет применять препарат у детей старше 3 лет. Препарат успешно прошел все предусмотренные законодательством регистрационные процедуры, что позволяет говорить о его биоэквивалентности ведущим лекарственным средствам, содержащим УДХК[4,5].

1. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса // Справочник поликлинического врача. 2012. № 4. С. 32-36 [Trukhan D.I. Originaly i generiki: perezagruzka v svete ekonomicheskogo krizisa // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2012. № 4. C. 32-36 (in Russian)].
2. Шульпекова Ю.О., Шульпекова Н.В., Семенистая М.Ч. и др. Клиническое и патогенетическое обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении желчнокаменной болезни // РМЖ. 2017. № 10. С. 745–749 [Shul'pekova YU.O., Shul'pekova N.V., Semenistaya M.CH. i dr. Klinicheskoye i patogeneticheskoye obosnovaniye primeneniya ursodezoksikholevoy kisloty v lechenii zhelchnokamennoy bolezni // RMZH. 2017. № 10. S. 745–749 (in Russian)].
Review and Meta-analysis // Obes Surg. 2017. Vol. 27(11). P. 3021–3030.
3. Трухан Д.И., Викторова В.И. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача «первого контакта». Пассивное ожидание или активное наблюдение? // Медицинский совет. 2016. № 14. С. 109–115 [Trukhan D.I, Viktorova V.I. Bolezni zhelchnogo puzyrya i zhelchevyvodyashchikh putey v praktike vracha «pervogo kontakta». Passivnoye ozhidaniye ali aktivnoye nablyudeniye? // Meditsinskiy sovet. 2016. № 14. S. 109–115 (in Russian)].
4. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. Методические рекомендации по применению урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса) у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей. Электронный ресурс. [Simanenkov V.I., Lutayenko Ye.A. Metodicheskiye rekomendatsii primeneniya ursodezoksikholevoy kisloty (Urdoksa) u patsiyentov s diskineziyami zhelchevyvodyashchikh putey. Elektronnyy resurs (in Russian)]. URL: http://medznate.ru/docs/index-35443.html (Дата обращения: 29.03.2018).
5. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Жировая болезнь печени как фактор изменения риска сердечно-сосудистых катастроф у больных артериальной гипертензией // Лечащий врач. 2015. № 5. С. 1–6 [Mekhtiyev S.N., Mekhtiyeva O.A. Zhirovaya bolezn' pecheni kak faktor izmeneniya riska serdechno-sosudistykh katastrof u bol'nykh arterial'noy gipertenziyey // Lechashchiy vrach. 2015. № 5. S. 1–6 (in Russian)].

по бессимптомной ЖКБ в отношении холецистэктомии гласит: «Соотношение риска/пользы проявляется в следующем: предположительно из 10 тыс. пациентов с бессимптомными камнями у 200 в течение 10 лет разовьются острые осложнения с уровнем смертности в 2,5% (5 пациентов), у 100 пациентов появится острый панкреатит с 10% смертельных исходов (10 пациентов). Таким образом, 15 пациентов умрут от осложнений желчных камней. Если же все 10 тыс. подвергнутся холецистэктомии, то умрут от хирургических осложнений от 10 до 50 пациентов. При этом смертельные исходы от осложнений растянутся на 10 лет. А стоимость профилактической хирургии, установленная на основании широкой распространенности желчных камней, будет очень высокой. По расчетам, основанным на средней стоимости в британских госпиталях, она достигнет почти 4 млн фунтов на 10 тыс. пациентов с бессимптомными камнями» [14].

Большое количество исследований, посвященных применению УДХК при патологии билиарного тракта, опубликованных в литературе, ясно указывают на благоприятные эффекты этой желчной кислоты. Они подтверждены более поздними достижениями в понимании ее эффектов с точки зрения противовоспалительного препарата. Действительно, поскольку только небольшое число пациентов могут извлечь выгоду из применения УДХК в плане терапии растворения желчных камней, его специфический положительный эффект связан также с предотвращением осложнений у пациентов с симптоматическими желчными камнями. Эта гидрофильная желчная кислота может быть альтернативным терапевтическим подходом у пациентов с высоким уровнем хирургического риска с симптоматическими камнями ЖП. Кроме того, УДХК является одним из менее дорогих, наиболее проверенных и безопасных препаратов, доступных в настоящее время. Среди препаратов УДХК заслуживает внимание препарат Урдокса, который зарегистрирован на отечественном рынке в 2009 г. Все виды эквивалентности (фармацевтическая, фармакокинетическая и терапевтическая) с референсным препаратом представлены авторами этой статьи неоднократно в отечественных изданиях [67, 68]. Препарат может назначаться при всех заболеваниях билиарного тракта в стандартных дозировках (10–15 мг/кг массы тела) как интермиттирующими курсами, так и постоянно, в зависимости от цели лечения.

Субстанция, применяемая для производства Урдоксы, приобретается в Италии у компании ИЧЕ (Индустриа Кимика Эмилиана) С.П.А.

Последствия изменения факторов экологического риска предсказывают увеличение числа людей с желчными камнями. Стареющее население, а также растущая эпидемия ожирения и метаболического синдрома, несомненно, увеличат частоту и осложнения ЖКБ. Выявление факторов риска, которые могут быть изменены (экстремальное ожирение, быстрая потеря массы тела, малоподвижный образ жизни и ключевые факторы питания), должны дать возможность предотвратить холелитиаз. По этим причинам история применения УДХК при билиарной патологии, похоже, не заканчивается, а заслуживает дальнейшего внимания и исследования.

Литература/References

1. *Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. / Ilchenko A.A. Bolezni zhelchnogo puzyria i zhelchnykh putei: Rukovodstvo dlia vrachei. 2-e izd., pererab. i dop. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011. [in Russian]*
2. *Галкин В.А. Заболевание желчного пузыря и желчевыводящих путей. Ростов-на-Дону: Феникс, 2014. / Galkin V.A. Zabolevanie zhelchnogo puzyria i zhelchevyvodiashchikh putei. Rostov-na-Donu: Feniks, 2014. [in Russian]*
3. *Буеверов А.О. Хронические заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей: краткое руководство для практикующих врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2015. / Bueverov A.O. Khronicheskie zabolevaniia zhelchnogo puzyria i zhelchevyvodiashchikh putei: kratkoe rukovodstvo dlia prakti-kuiushchikh vrachei. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2015. [in Russian]*
4. *Желчнокаменная болезнь. Учебно-методическое пособие. Под ред. А.А.Щеголева. М.: РНИМУ, 2015. / Zhelchnokamennaia bolezn. Uchebno-metodicheskoe posobie. Pod red. A.A.Shchegoleva. M.: RNIMU, 2015. [in Russian]*
5. *Ильченко А.А., Быстровская Е.В. Опыт применения Дюспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2002; 4: 21–2. / Ilchenko A.A., Bystrovskaia E.V. Opyt primeneniia Diuspatalina pri funktsionalnykh narusheniiakh sfinktera Oddi u bolnykh, perenesshikh kholetsistektomiiu. Eksperim. i klin. gastroenterologiia. 2002; 4: 21–2. [in Russian]*
6. *Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. Лечащий врач. 2004; 4: 27–32. / Ilchenko A.A. Zhelchnokamennaia bolezn. Lechashchii vrach. 2004; 4: 27–32. [in Russian]*
7. *Tait N, Little JM. The treatment of gallstones. BMJ 1995; 311: 99–105.*
8. *Sakorafas HG, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. Dig Dis Sci 2007; 52: 1313–25.*
9. *Khuroo MS, Mahajan R, Zargar SA et al. Prevalence of biliary tract disease in India: a sonographic study in adult population in Kashmir. /Gut. 1989;30(2):201–205.*
10. *Berger MY, van-der-Velden JJIM, Lijmer JG et al. Abdominal symptoms: Do they predict gallstones? A systematic review. Scand J Gastroenterol 2000; 35 (1): 70–6.*
11. *Jørgensen T, Kay L, Hougaard Jensen K. Which abdominal symptoms are due to stones in the gallbladder. Gastroenterology 1994; 106: A342.*
12. *Heaton KW, Braddon FEM, Mountford RA et al. Symptomatic and silent gall stones in the community. Gut 1991; 32 (3): 316–20.*
13. *Jorgensen T. Abdominal symptoms and gallstone disease: An epidemiological investigation. Hepatology 1989; 9 (6): 856–60.*
14. *WGO Practice Guideline – Asymptomatic Gallstone Disease. http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/asymptomatic-gallstone-disease*
15. *Ruhl CE, Everhart JE. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States. Gastroenterology 2011; 140: 508–16.*
16. *Grimaldi CH, Nelson RG, Pettitt DJ et al. Increased mortality with gallstone disease: results of a 20-year population-based survey in Pima Indians. Ann Intern Med 1993; 118: 185–90.*
17. *Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Borgström A. Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: is there really an increase? Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 831–7.*
18. *Guarino MP, Cocca S, AltomareA et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. World J Gastroenterol 2013; 19 (31): 5029–34.*
19. *Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM et al. The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. Ann Intern Med 1984; 101: 171–5.*
20. *Ransohoff DF, Gracie WA, Wolfenson LB, Neuhauser D. Prophylactic cholecystectomy or expectant management for silent gallstones. A decision analysis to assess survival. Ann Intern Med 1983; 99: 199–204.*
21. *Gibney EJ. Asymptomatic gallstones. Br J Surg 1990; 77: 368–72.*
22. *Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. Am J Surg 1993; 165: 399–404.*
23. *Schirmer BD, Winters KL, Edlich RF. Cholelithiasis and cholecystitis. J Long Term Eff Med Implants 2005; 15: 329–38.*
24. *Kapoor VK. Cholecystectomy in patients with asymptomatic gallstones to prevent gall bladder cancer: the case against. Indian J Gastroenterol 2006; 25: 152–4.*
25. *Ebert EC, Nagar M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 483–9.*
26. *Kao LS, Kuhr CS, Flum DR. Should cholecystectomy be performed for asymptomatic cholelithiasis in transplant patients? J Am Coll Surg 2003; 197: 302–12.*
27. *Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM et al. Gallstone formation after rapid weight loss: a prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity. Am J Gastroenterol 1991; 86: 1000–5.*
28. *Gallstones and laparoscopic cholecystectomy. NIH Consens Statement 1992; 10: 1–28.*
29. *Sakorafas GH, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. Dig Dis Sci 2007; 52: 1313–25.*
30. *Stiehl A, Czygan P, Kommerell B et al. Ursodeoxycholic acid versus chenodeoxycholic acid. Comparison of their effects on bile acid and bile lipid composition in patients with cholesterol gallstones. Gastroenterology 1978; 75: 1016–20.*
31. *Traverso LW. Clinical manifestations and impact of gallstone disease. Am J Surg 1993; 165: 405–9.*
32. *Fenster LF, Lonborg R, Thirlby RC, Traverso LW. What symptoms does cholecystectomy cure? Insights from an outcomes measurement project and review of the literature. Am J Surg 1995; 169: 533–8.*
33. *Festi D, Sottili S, Colecchia A et al. Clinical manifestations of gallstone disease: evidence from the multicenter Italian study on cholelithiasis (MICOL). Hepatology 1999; 30: 839–46.*
34. *Berhane T, Vetrhus M, Hausken T et al. Pain attacks in non-complicated and complicated gallstone disease have a characteristic pattern and are accompanied by dyspepsia in most patients: the results of a prospective study. Scand J Gastroenterol 2006; 41: 93–101.*
35. *Weinert CR, Arnett D, Jacobs D Jr, Kane RL. Relationship between persistence of abdominal symptoms and successful outcome after cholecystectomy. Arch Intern Med 2000; 160: 989–95.*
36. *Vetrhus M, Berhane T, Søreide O, Søndenaa K. Pain persists in many patients five years after removal of the gallbladder: observations from two randomized controlled trials of symptomatic, noncomplicated gallstone disease and acute cholecystitis. J Gastrointest Surg 2005; 9: 826–31.*
37. *Mertens MC, Roukema JA, Scholtes VP, DeVries J. Risk assessment in cholelithiasis: is cholecystectomy always to be preferred? J Gastrointest Surg 2010; 14: 1271–9.*
38. *Thistle JL, Longstreth GF, Romero Y et al. Factors that predict relief from upper abdominal pain after cholecystectomy. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 891–6.*
39. *Shaffer E. Acalculous biliary pain: new concepts for an old entity. Dig Liver Dis 2003; 35 (Suppl 3): S20-S25.*
40. *DiBaise JK, Richmond BK, Ziessman HH et al. Cholecystokinin-cholescintigraphy in adults: consensus recommendations of an interdisciplinary panel. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 376–84.*
41. *Gurusamy KS, Junnarkar S, Farouk M, Davidson BR. Cholecystectomy for suspected gallbladder dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev 2009; 1: CD007086.*

42. Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. J Clin Epidemiol 1989; 42 (2): 127–36.
43. Leuschner U, Leuschner M, Sieratzki J et al. Gallstone dissolution with ursodeoxycholic acid in patients with chronic active hepatitis and two year follow-up: a pilot study. Dig Dis Sci 1985; 30: 642–9.
44. Makino I, Tanaka H. From a choleretic to an immunomodulator: historical review of ursodeoxycholic acid as a medicament. J Gastroenterol Hepatol 1998; 13: 659–64.
45. 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.
46. Tint GS, Salen G, Colalillo A et al. Ursodeoxycholic acid: a safe and effective agent for dissolving cholesterol gallstones. Ann Intern Med 1982; 97: 351–6.
47. May GR, Sutherland LR, Shaffer EA. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials. Aliment Pharmacol Ther 1993; 7 (2): 139–48.
48. Rubin RA, Kowalski TE, Khandelwal M et al. Ursodiol for hepatobiliary disorders. Ann Intern Med 1994; 121 (3): 207–18.
49. Petroni ML, Jazrawi RP, Pazzi P et al. Risk factors for the development of gallstone recurrence following medical dissolution. The British-Italian Gallstone Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12 (6): 695–700.
50. Villanova N, Bazzoli F, Taroni F et al. Gallstone recurrence after successful oral bile acid treatment. A 12-year follow-up study and evaluation of long-term post dissolution treatment. Gastroenterology 1989; 97 (3): 726–31.
51. Portincasa P, Ciaula AD, Bonfrate L, Wang DQ. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2012; 3: 7–20.
52. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. J Hepatol 2001; 35: 134–46.
53. Okoro N, Patel A, Goldstein M et al. Ursodeoxycholic acid treatment for patients with postcholecystectomy pain and bile microlithiasis. Gastrointest Endosc 2008; 68 (1): 69–74.
54. 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): 1701–9.
55. Saraswat VA, Sharma BC, Agarwal DK et al. Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: response to therapy. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19 (10): 1206–11.
56. Testoni PA, Caporuscio S, Bagnolo F et al. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. Am J Gastroenterol 2000; 95 (7): 1702–7.
57. Gamboa A, Tian C, Massaad J et al. The Therapeutic Role of Ursodeoxycholic Acid in Digestive Diseases. Ann Gastroenterol Hepatol 2011; 2 (1): 43–9.
58. Sugerman HJ, Brewer WH, Shiffman ML et al. A multicenter, placebo- controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric- bypass-induced rapid weight loss. Am J Surg 1995; 169 (1): 91–6; discussion 96–7.
59. Shoheiber O, Biskupiak JE, Nash DB. Estimation of the cost savings resulting from the use of ursodiol for the prevention of gallstones in obese patients undergoing rapid weight reduction. Int J Obes Relat Metab Disord 1997; 21: 1038–45.
60. Tomida S, Abei M, Yamaguchi T et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. Hepatology 1999; 30: 6–13.
61. 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.
62. 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.
63. Guarino MP, Carotti S, Morini S et al. Decreased number of activated macrophages in gallbladder muscle layer of cholesterol gallstone patients following ursodeoxycholic acid. Gut 2008; 57: 1740–1.
64. Schwarz NT, Kalff JC, Türler A et al. Prostanoid production via COX-2 as a causative mechanism of rodent postoperative ileus. Gastroenterology 2001; 121: 1354–71.
65. Rebollar E, Arruebo MP, Plaza MA, Murillo MD. Effect of lipopolysaccharide on rabbit small intestine muscle contractility in vitro: role of prostaglandins. Neurogastroenterol Motil 2002; 14: 633–42.
66. Xiao ZL, Biancani P, Behar J. Role of PGE2 on gallbladder muscle cytoprotection of guinea pigs. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004; 286: G82–G88.
67. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня. Терапевт. 2012; 7: 23–33. / Plotnikova E.Iu., Sukhikh A.S. Ursodezoksikholevaia kislota vchera i segodnia. Terapevt. 2012; 7: 23–33. [in Russian]
68. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Урсодезоксихолевая кислота на отечественном фармацевтическом рынке. Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum. 2018; 1: 36–42. / Plotnikova E.Yu., Suhih A.S. Ursodeoxycholic acid in the domestic pharmaceutical market. Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum). 2018; 1: 36–42. [in Russian]