

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИТОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ, В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

И.В.Уфимцева^{1,2} ✉, И.Ю.Пирогова^{2,3}

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

² ООО Медицинский центр «Лотос»; Россия, г. Челябинск

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, г. Москва

Резюме

Цель исследования: выявить факторы, влияющие на эффективность консервативного лечения желчнокаменной болезни (ЖКБ), и дать практические рекомендации для успешного литолиза.

Дизайн: поперечный срез на базе проспективного когортного исследования.

Материалы и методы. Обследованы 114 человек с ЖКБ в возрасте от 18 до 65 лет, из них 75 (65,8%) женщин, 39 (34,2%) мужчин. Средний возраст пациентов составил 48,4±13,3 года. Больные с ЖКБ после проведенной литолитической терапии урсодеооксихолевая кислота (УДХК) в дозе 15 мг/кг в течение 1 года были разделены по эффективности литолиза на две группы: 1-я - 58 (50,9%) человек без эффекта от литолиза, 2-я - 56 (49,1%) участников с эффективным литолизом. У всех пациентов выполнены общеклинические, биохимические анализы крови, ультразвуковое исследование и мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, эластометрия печени.

Результаты. В группе неэффективного литолиза статистически чаще диагностированы неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания, ожирение, инсулинорезистентность, выше были индекс Homeostasis model assessment (НОМА), индекс коморбидности Cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G), размеры и плотность камня, индекс стеатоза Fatty liver index (FLI) и значение S, по данным эластометрии печени. На фоне терапии УДХК значительно снижались показатели цитолиза, холестаза. В 1-й группе существенно уменьшились плотность и размеры желчного камня, индекс FLI и показатель S эластометрии печени, улучшались значения липидограммы и индекс НОМА. На исход литолиза наибольшее влияние оказали индекс НОМА, индекс коморбидности CIRS-G, размеры и плотность желчного камня. Данные предикторы внесены в математическую модель прогнозирования эффективности литолиза.

Заключение. Литолитическая терапия у пациентов с ЖКБ возможна на начальной стадии заболевания, ее эффективность определяется параметрами желчного камня, наличием коморбидной патологии, сочетанием с НАЖБП и инсулинорезистентностью.

Ключевые слова: литолиз, желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, коморбидность.

Для цитирования

Уфимцева И.В., Пирогова И.Ю. Факторы, влияющие на эффективность литолитической терапии желчнокаменной болезни, в амбулаторной практике терапевта. Вестник терапевта. 2023; 2(57). URL: <https://journaltherapy.ru/statyi/factory-vlijajushhie-na-jeffektivnost-litoliticheskoy-terapii-zhelchnokamennoj-bolezni-v-ambulatornoj-praktike-terapevta/> (дата обращения: дд.мм.гг.)

Пирогова Ирина Юрьевна — д. м. н., профессор кафедры общеврачебной практики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; руководитель центра гастроэнтерологии ООМЦ «Лотос». 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. <https://orcid.org/0000-0003-1278-3746>. E-mail: irina_pirogova@inbox.ru

Уфимцева Ирина Владимировна — врач-гастроэнтеролог ООО МЦ «Лотос», аспирант кафедры факультетской терапии ЮУГМУ. 454007, Россия, г. Челябинск, пр-т Ленина, д. 17. <https://orcid.org/0000-0002-7626-5000>. E-mail: ufimtsevaiv77@mail.ru

THE EFFECTIVENESS OF LITHOLYTIC THERAPY OF CHOLELITHIASIS IN THE POLYCLINIC PRACTICE OF THE THERAPIST

I.V. Ufimtseva^{2,1}, I.Yu Pirogova^{2,3}

¹ South Ural State Medical University; 64 Vorovskoy Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

² Lotos Medical Center; 17 Lenin Ave., Chelyabinsk, Russian Federation 454007

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklouho-Maclay Str., Moscow, Russian Federation 117198

Aim: To identify the factors influencing the effectiveness of conservative treatment of cholelithiasis and to give practical recommendations for successful litholysis.

Design: cross-section based on a prospective cohort study.

Materials and methods. 114 people with cholelithiasis aged 18 to 65 years were examined, including 75 (65.8%) women, 39 (34.2%) men. The average age of the patients was 48.4±13.3 years. All patients received ursodeoxycholic acid (UDCA) 15 mg/kg for 12 months. The patients were divided into two groups: 1st - 58 (50.9%) people without the effect of litholysis, 2nd - 56 (49.1%) participants with effective litholysis.

The groups were divided according to the effectiveness of litholysis (with effective litholysis – 56 people (49.1%) and without effect — 58 people (50.9%). All patients were examined: general clinical, biochemical blood tests, abdominal ultrasound, computed tomography of the abdominal cavity, liver elastometry were performed.

Result. In the group without litholysis, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), cardiovascular and endocrine diseases, obesity, insulin resistance were statistically more often diagnosed, the indices of the Homeostasis model assessment (HOMA), the comorbidity index Cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G), stone size, stone density were higher, the index of steatosis Fatty liver index (FLI) and the value of S according to liver elastometry were higher. Against the background of UDCA therapy, cytotoxicity and cholestasis indices significantly decreased, lipidogram and HOMA index values improved, gallstone density and size decreased, FLI index and liver elastometry index decreased. The outcome of litholysis is most influenced by the HOMA index, the comorbidity index CIRS-G, the size and density of the gallstone. These predictors are included in the mathematical model of prediction of litholysis.

Conclusion. Litholytic therapy in patients with GI is possible at the initial stage of the disease, its effectiveness is determined by the parameters of the gallstone, the presence of comorbid pathology, combination with NAFLD and insulin resistance.

Keywords: cholelithiasis, litholysis, non-alcoholic fatty liver disease, comorbidity.

Введение

В амбулаторной практике терапевта в настоящее время ежегодно отмечается рост заболеваемости желчнокаменной болезнью (ЖКБ) на 0,47% у мужчин и на 0,67% у женщин [1]. В первую оче-

редь это вызвано увеличением распространенности ожирения, избыточной массы тела, метаболического синдрома, инсулинорезистентности среди населения, что напрямую связано с образованием желчных камней [2–4]. В России частота ЖКБ составляет от 3 до 25%, в мире — от 10 до 30%.

В основе образования желчных камней лежит нарушение обмена жиров и углеводов, оказывающее неблагоприятное влияние на сократительную функцию желчного пузыря и литогенность желчи, а также на развитие ожирения и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), ускоряющих процесс камнеобразования [5].

В хирургической практике наличие ЖКБ расценивалось ранее как прямое показание к холецистэктомии (ХЭ). Но в настоящее время ввиду важной роли желчного пузыря как органа, не только накапливающего и выделяющего желчь, но и участвующего в обмене желчных кислот, предпочтение отдается органосохраняющим тактикам ведения пациентов с ЖКБ [6, 7].

Известно, что обмен желчных кислот напрямую связан с обменом холестерина. Желчные кислоты — лиганды для фарнезоидного X-рецептора (FXR), представленного в печени и кишечнике, его функция заключается в подавлении активности гидроксилазы холестерина 7(CYP7A1), фермента, уменьшающего скорость синтеза желчных кислот из холестерина. Открытие эффектов FXR помогло определить механизмы влияния желчных кислот на углеводный и липидный обмен.

Существуют также рецепторы, с которыми взаимодействуют желчные кислоты, — это G-белоксцепленные рецепторы (TGR5). TGR5 находятся на клетках нейронов межмышечного сплетения кишечника, L-клетках кишечника, печени (холангиоцитах, эндотелии синусоидов, клетках Купфера) и спинного мозга. При помощи L-клеток желчные кислоты стимулируют секрецию глюкагоноподобного пептида¹ и нормализуют секрецию инсулина [8].

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЖКБ, консервативная терапия ЖКБ возможна при наличии бессимптомного течения или клинически манифестных формах (нечастые приступы билиарной боли) с рентгеноотрицательными желчными камнями менее 15 мм, заполняющими желчный пузырь менее чем на 1/3, и сохраненной функцией желчного пузыря, а также при отказе пациента от оперативного вмешательства. В остальных случаях рекомендуется выжидательная тактика или плановая ХЭ. Малоинвазивные вмешательства, такие как контактный химический литолиз и ударно-волновая литотрипсия, в настоящее время используются редко в связи с риском осложнений после вмешательства и неэффективностью методов (частота рецидива холецистолитиаза в течение 1–2 лет составляет 50%) [9].

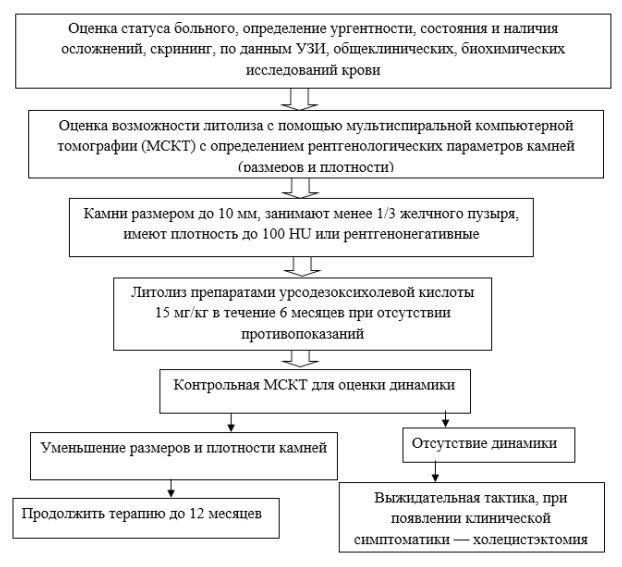
В случаях острого калькулезного холецистита или учащения клинических симптомов ЖКБ, а также при осложненном ее течении (водянка или эмпиема желчного пузыря, кальцификация стенки, абсцессы, прободение с развитием желчного перитонита, пузырно-кишечные и холедоходуоденальные свищи, прогрессирующая печеночная недостаточность, билиарный панкреатит и некроз поджелудочной железы, холангит, вторичный билиарный цирроз печени) показана urgentная госпитализация с проведением ХЭ [1, 9].

В терапевтической практике мы видим, что после операции у пациентов с ЖКБ не корректируются патофизиологические изменения, присутствующие при заболевании. Никакие другие органы не исполняют физиологическую роль желчного пузыря, поэтому после ХЭ нарушаются работа сфинктерного аппарата билиарного тракта и нейрогуморальная регуляция выделения желчи. Термин «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС) введен в 1926 году для обозначения заболеваний и состояний, связанных с выполнением ХЭ. Ранние формы ПХЭС: остаточные камни в пузырном протоке или общем желчном протоке, холангит, последствия интраоперационного повреждения желчных протоков, истечение желчи. Отсроченные формы: рецидив образования камней в протоках, стриктуры, воспаление культи пузырного протока, стеноз большого сосочка, дискинезия сфинктера Одди, образование невриномы, проявления заболеваний соседних органов (гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, хронического панкреатита, синдрома раздраженного кишечника, дивертикулярной болезни, ишемии кишечника) [10, 18].

На амбулаторном приеме терапевт должен тщательно взвесить все за и против для определения показаний к оперативному лечению ЖКБ, оценить риски ПХЭС и возможность проведения литолитической терапии. Алгоритм диагностического поиска при ЖКБ представлен на рисунке 1. По литературным данным, при рентгенологической плотности желчного камня до 100 единиц Хаунсфилда (НУ) и размерах до 10–15 мм можно назначать консервативную терапию препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при наличии единичных камней или заполнении менее 1/3 желчного пузыря. Камни плотностью более 100 НУ и размером более 15 мм являются пигментными

Рисунок 1

Алгоритм диагностического поиска и лечения желчнокаменной болезни



(содержат билирубинат кальция), эффективность литолиза таких камней минимальна [11].

По нашим исследованиям, эффективность литолиза с помощью УДХК в дозе 15 мг/кг в течение 1 года при правильном подборе кандидатов может составлять 81,7% [12, 14, 15]. Другие работы показали, что литолиз холестериновых камней при приеме УДХК составляет лишь 30–50% [14, 17].

По данным современных исследований, удаление желчного пузыря повышает риск развития НАЖБП, изменяет метаболизм желчных кислот, обмен глюкозы и липидов в печени через FXR и TGR5, понижает уровень фактора роста фибробластов (FGF19), синтезируемый слизистой желчного пузыря и влияющий на регуляцию синтеза желчных кислот и липогенез в печени [18, 23]. Известно также, что после ХЭ усиливается образование гидрофобной гепатотоксичной дезоксихолевой желчной кислоты с накоплением ее в печени и прогрессирование неспецифического гепатита и холестаза [24]. Поэтому своевременная диагностика и лечение ЖКБ позволит избежать развития коморбидной патологии и провести эффективный литолиз желчных камней.

Цель данного исследования: выявить факторы, влияющие на эффективность консервативного лечения ЖКБ, и дать практические рекомендации для успешного литолиза в амбулаторной практике.

Материалы и методы

Тип исследования — поперечный срез на базе проспективного когортного исследования. Протокол одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. В исследование вошли пациенты, обратившиеся к гастроэнтерологу в ООО МЦ «Лотос» в период с 2018 по 2021 год.

Критерии включения:

- 1) возраст 18–65 лет;
- 2) наличие ЖКБ;
- 3) согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) злокачественные новообразования (в анамнезе до 5 лет).
- 2) ментальные расстройства и психические заболевания, затрудняющие контакт.
- 3) наличие других по этиологии заболеваний печени.

Включены 114 человек с ЖКБ в возрасте от 18 до 65 лет, из них 75 (65,8%) женщин и 39 (34,2%) мужчин. Средний возраст пациентов — $48,4 \pm 13,3$ года. Всем больным с диагностированной ЖКБ при отсутствии противопоказаний назначалась УДХК в дозе 15 мг/кг в течение 1 года.

После завершения терапии пациенты были разделены по эффективности литолиза желчных камней на две группы: 1-я – 58 человек (50,9%) без эффекта от литолиза, 2-я – 56 человек (49,1%) с эффективным литолизом (полное растворение

желчного камня или его уменьшение в 2 раза и более).

У всех пациентов собран анамнез (наследственные заболевания, стаж ЖКБ, присутствие сопутствующей патологии), рассчитаны индексы коморбидности Cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G) и Чарлсона, измерены антропометрические параметры (рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии). У всех пациентов выполнены общеклинические, биохимические анализы крови (аланинаминотрансфераза (АСТ), аспартатаминотрансфераза (АЛТ), общий и прямой билирубин, амилаза, γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), липидограмма, глюкоза, индекс Homeostasis model assessment (НОМА), инсулин), произведен расчет индексов фиброза (Fibrosis 4, APRI) и индекса стеатоза Fatty liver index (FLI), проведены ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости для скрининга на ЖКБ и НАЖБП, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости для определения параметров желчных камней (плотности и размеров) и плотности печени [13], эластометрия печени с помощью аппарата Fibro Scan с датчиком XL для определения степени фиброза и стеатоза печени.

Нами использованы следующие критерии диагностики НАЖБП: наличие жирового гепатоза, по данным УЗИ органов брюшной полости, значение FLI более 60, значение плотности печени при МСКТ менее 50 HU, значение Cap эластометрии печени более 200dB/m.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 19. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критерия Шапиро Уилка. При сравнении двух несвязанных групп применялся критерий Манна Уитни, для сравнения двух связанных выборок критерий Вилкоксона. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Для оценки различий использовался коэффициент корреляции Спирмена, для сравнения групп по признакам критерий χ^2 Пирсона. Прогнозирование эффективности литолиза у пациентов с ЖКБ производилось методом логистической регрессии. Для оценки модели логистической регрессии проведен анализ ROC-кривой.

Результаты

При сравнении групп мы выявили статистически значимые различия по следующим клиническим показателям: возрасту, ИМТ, индексу коморбидности CIRS-G: все эти параметры были меньше у больных с удавшимся литолизом. Данные представлены в *таблице 1*.

В 1-й группе значительно чаще встречалась инсулинорезистентность: у 45 (77,6%) против 10 (18,9%) во 2-й группе (критерий χ^2 $p < 0,001$). НАЖБП также чаще диагностирована

Таблица 1

Клинические показатели обследованных пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа	P
Возраст, годы	52,5 [44; 60]	45 [32,7; 54,7]	0,008
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1 [24,5; 34,4]	26,9 [23,8; 29]	0,006
Окружность талии, см	90 [78,7; 103]	86 [76; 96,7]	0,124
Cumulative illness rating scale for geriatrics, баллы	7 [5; 9]	5 [3; 7]	< 0,001

в 1-й группе — 43 (74,1%) против 22 (39,3%) во 2-й группе (критерий $\chi^2 p < 0,001$).

Камни большой плотности (более 100 НУ, по данным МСКТ), затрудняющей литолиз, в 1-й группе обнаружены у 34 человек (60,3%), во 2-й группе — у 11 человек (19,6%) ($p < 0,001$). У больных 1-й группы статистически значимо чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания — у 38 человек (65,5%), эндокринные заболевания — у 22 человек (37,9%) и отягощенная наследственность по ЖКБ у 45 человек — 77,6% против 14,3% во 2-й группе), $p < 0,05$. Показатели представлены на рисунке 2.

При анализе биохимических показателей в группах до лечения статистически значимые различия найдены по индексу НОМА (Me = 3,1 и 2 соответственно, $p < 0,001$) и индексу стеатоза FLI (Me = 59,5 и 41 соответственно, $p = 0,022$). На фоне проводимой терапии мы увидели существенную положительную динамику (критерий Вилкоксона $p < 0,05$) в обеих группах по следующим показате-

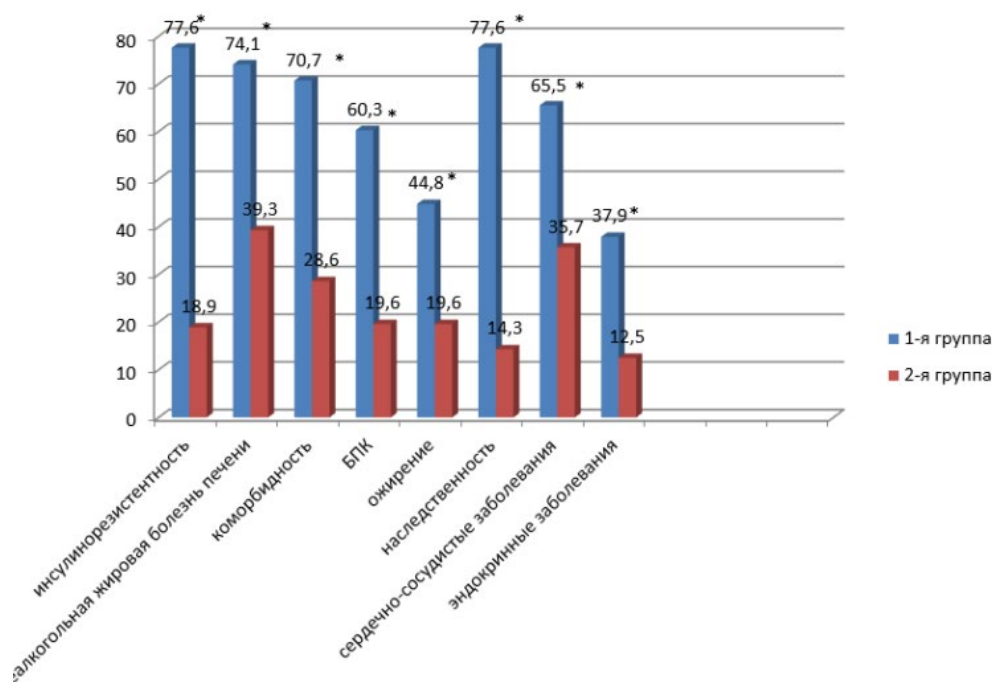
лям: уровням АСТ, АЛТ, общего билирубина, ГГТП, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), индексу НОМА. Таким образом, на фоне проводимой терапии УДХК снижаются уровни биохимических маркеров цитолиза, холестаза, нормализуются параметры липидного и углеводного обмена.

По результатам инструментальных исследований, размеры желчного камня изначально были больше в 1-й группе, чем во 2-й (Me = 10 и 5 мм соответственно, $p < 0,001$), плотность камня также была выше (Me = 102,5 и 69,5 НУ соответственно, $p = 0,021$), стеатоз печени, по данным эластометрии, более выражен в 1-й группе (Me = 306 против 213 dB/m во 2-й группе, $p = 0,005$). После терапии УДХК размеры желчного камня в 1-й группе не изменились, а во 2-й существенно снизились (Me снизилась с 5 до 0 мм, $p < 0,001$), плотность камня увеличилась в 1-й группе (с 102,5 до 125 НУ, $p = 0,011$) и уменьшилась во 2-й (с 69,5 до 25,5 НУ,

Рисунок 2

Сопутствующая патология в группах исследования.

Примечание: коморбидность — высокий индекс коморбидности (CIRS-G более 7 баллов, индекс Чарльсона более 2 баллов), * $P < 0,005$.



$p < 0,001$). Данные инструментальных исследований приведены в *таблице 2*.

Наибольшее влияние на литолиз оказали индекс НОМА, индекс коморбидности CIRS-G, параметры желчного камня (рентгенологическая плотность до 100 НУ, размеры до 10 мм), наличие у пациента НАЖБП. Терапия УДХК была более успешной (полное растворение или уменьшение размеров камней более чем в 2 раза у 79 пациентов без НАЖБП (69,4%), в отличие от 38 больных с НАЖБП (33,8%), $p = 0,001$. Полного литолиза удалось достичь у 46 человек (40,4%), из них пациентов с ЖКБ было 28 человек (57,1%), пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ было 18 человек (27,7%), при $p = 0,002$. Уменьшение камней в 2 и более раз отмечалось у 56 человек (49,1%), из них лиц с ЖКБ было 34 человека (69,4%), лиц с сочетанием НАЖБП и ЖКБ — 22 человека (33,8%) при $p = 0,001$.

Эффективный литолиз чаще наблюдался у пациентов без коморбидности — 81 человек (71,4%),

чем у лиц с высокой коморбидностью — 32 человека (28,6%), критерий χ^2 Пирсона $p < 0,001$.

Для составления математической модели прогнозирования эффективного литолиза мы использовали множественную логистическую регрессию, куда в качестве предикторов включали переменные, отобранные в результате пошаговой логистической регрессии, основываясь на показателях отношения шансов (ОШ): размера камня (ОШ = 0,794), индекса НОМА (ОШ = 0,355), большой плотности камня (ОШ = 0,161), возраста (ОШ = 0,964), наличия сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ = 0,292), наличия эндокринных заболеваний (ОШ = 0,234), мужского пола (ОШ = 2,4), ожирения (ОШ = 0,301), НАЖБП (ОШ = 0,226), индекса коморбидности (ОШ = 6,02), оказавших наибольшее влияние на исход.

На основании отобранной моделью предикторов: НОМА индекса, размера и плотности желчного камня и индекса коморбидности CIRS-G разработана математическая модель прогнозирования

Таблица 2

Результаты инструментальных исследований и расчетные индексы в группах до и после лечения, Ме [25–75%]

Показатели		1-я группа	2-я группа	P (критерий Манна — Уитни)
Размеры желчного камня, мм	до	10 [6,7; 14,2]	5 [4; 7,7]	< 0,001
	после	11 [8; 16]	0 [0; 0]	< 0,001
p (критерий Вилкоксона)		0,028	< 0,001	–
Плотность желчного камня, НУ	до	102,5 [43,7; 229,2]	69,5 [45; 96,5]	0,021
	после	125 [61,5; 306,7]	25,5 [14,2; 44,2]	0,001
p (критерий Вилкоксона)		0,011	< 0,001	–
Плотность печени, по данным мультиспиральной компьютерной томографии, НУ	до	49 [40; 57]	53 [45,5; 58]	0,107
	после	50 [43,7; 58]	56 [52; 60]	0,001
p (критерий Вилкоксона)		0,102	< 0,001	–
Индекс Fibrosis 4	до	1 [0,86; 1,4]	0,9 [0,68; 1,2]	0,100
	после	0,9 [0,7; 1,3]	0,79 [0,54; 1,06]	0,008
p (критерий Вилкоксона)		0,011	< 0,001	–
Индекс APRI	до	0,28 [0,21; 0,45]	0,29 [0,21; 0,4]	0,700
	после	0,28 [0,21; 0,39]	0,24 [0,19; 0,3]	0,083
p (критерий Вилкоксона)		0,002	< 0,001	–
Индекс Fatty liver index	до	59,5 [33,5; 87]	41 [21,2; 68,5]	0,022
	после	58,5 [29,9; 86,7]	35,5 [16,2; 54,2]	0,001
p (критерий Вилкоксона)		0,002	< 0,001	–
Плотность печени, по данным эластометрии, кПа	до	5,8 [4,9; 6,6]	5,1 [4,7; 5,6]	0,070
	после	5,8 [5,1; 6,3]	5,1 [3,8; 5,3]	0,028
p (критерий Вилкоксона)		0,448	0,045	–
Стеатоз печени, по данным эластометрии, dB/м	до	306 [247,5; 352]	213 [181,5; 284,5]	0,005
	после	254 [208,5; 275]	213 [190; 243]	0,001
p (критерий Вилкоксона)		0,001	0,028	0,002

эффективности литолиза для использования практикующими врачами на амбулаторном приеме для принятия решения о консервативном лечении ЖКБ, результаты представлены в *таблице 3*.

Исходя из полученных данных, мы составили формулу расчета прогностической модели эффективности литолиза с возможностью расчета на калькуляторе (патентная заявка № 007843 от 15.02.2023 г.).

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(11,06 - 0,205 \times PK - 0,948 \times НОМА - 2,27 \times БПК - 3,378 \times CIRS)}}$$

Обсуждение

Результаты проведенной работы показали несомненную значимость консервативной терапии для всех пациентов с ЖКБ. Мы оценили статус больных с неудавшимся литолизом и пришли к выводу, что на исход консервативной терапии влияют такие факторы, как возраст, ИМТ, параметры желчного камня, наличие коморбидных заболеваний. Особо сильное воздействие на результаты терапии оказали инсулинорезистентность, НАЖБП и сердечно-сосудистые заболевания. При низкой коморбидности эффективность литолиза была намного выше (71,4%), как и при отсутствии НАЖБП (69,4%).

Наши данные совпали с литературными, в которых показано, что наибольшая частота растворения (более 70%) достигается у пациентов с небольшими (менее 5 мм) флотирующими рентгеногегативными камнями. При лечении этих больных УДХК удалось достичь уменьшения выраженности клинической симптоматики более чем у 50% из них в течение 3 месяцев [19, 20]. При приеме УДХК в дозе 10 мг/кг в день в течение 12 месяцев камни растворились примерно у 60% пациентов. Рецидивы в ближайшие 5 лет зарегистрированы у 20–25% больных [9, 11].

В исследованиях С.А. Дадвани и соавт. показана эффективность терапии УДХК в 40–70% случаев в сроки от 3 до 24 месяцев (в среднем 12 месяцев).

Лучших результатов удалось добиться у пациентов с мелкими (до 5 мм) холестериновыми камнями и неосложненным течением ЖКБ и хорошей сократительной функцией желчного пузыря [14].

Нами впервые составлена с помощью множественной логистической регрессии прогностическая модель эффективности литолиза у пациентов с ЖКБ. Это важный аспект отбора пациентов на терапию и понимания прогноза ЖКБ. С помощью данной модели на амбулаторном приеме врачам первичного звена будет удобно провести расчет, используя рутинные показатели (размеры и плотность камня, индекс НОМА, индекс коморбидности CIRS-G), для понимания перспективности лечения пациента или необходимости оперативного вмешательства.

Исторически УДХК известна с 1902 года, когда впервые из экспедиции были привезены желчные пузыри медведей и выделена медвежья желчь. В 1954 году японский ученый Т. Каназава впервые синтезировал УДХК, а в 1957 году впервые появился оригинальный препарат URSO в Японии. С 80-х годов XX века УДХК успешно используется для лечения ЖКБ [22, 23]. Терапия УДХК имеет ряд преимуществ: отсутствие серьезных побочных эффектов, возможность амбулаторного лечения, сохранение желчного пузыря, избежание ХЭ и последствий послеоперационного периода.

При приеме УДХК внутрь изменяется соотношение между содержанием холестерина и желчных кислот, снижается литогенность желчи. В предыдущих наших исследованиях показано, что терапия УДХК не только благоприятно влияет на параметры желчных камней, но и оказывает комплексное действие на липидный и углеводный обмен: увеличивается концентрация липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и снижаются уровни ЛПНП, АЛТ, АСТ, ГГТ, индекс НОМА, степень стеатоза печени [12, 14, 15].

Международное многоцентровое исследование УСПЕХ (2019) под руководством В.Т. Ивашкина также продемонстрировало, что монотерапия УДХК значительно снижает гепатологические (биохимические показатели цитолиза и холестаза,

Таблица 3

Результаты множественной логистической регрессии

Параметры	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Значимость	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал		1/ОШ
					нижняя граница	верхняя граница	
Размеры камня, мм	-0,210	0,063	0,001	0,814	0,719	0,922	1,23
Homeostasis model assessment	-0,950	0,278	0,001	0,388	0,225	0,668	2,58
Большая плотность камня	-2,270	0,596	0,001	0,103	0,032	0,332	9,7
CIRS- G	-3,39	1,192	0,004	0,034	0,003	0,349	29,4

степень стеатоза и фиброза печени) и сердечно-сосудистые риски (уровни ЛПНП, триглицеридов, толщину комплекса интима-медиа в сочетании с повышением содержания ЛПВП) у коморбидных больных с НАЖБП [21].

Результаты настоящего исследования позволили внедрить в амбулаторную практику метод диагностики и лечения ЖКБ с подбором пациентов на литолиз с учетом математической модели расчета эффективности терапии [16]. Он зарегистрирован как метод диагностики и лечения ЖКБ. Составлены акты внедрения метода в амбулаторную практику терапевтов и гастроэнтерологов медицинского центра «Лотос» г. Челябинска — клинической базы Южно-Уральского государственного медицинского

университета Минздрава России. Это позволит нам в дальнейшем развивать превентивную диагностику и раннее лечение ЖКБ и НАЖБП и избежать негативных последствий осложненного течения ЖКБ и постхолецистэктомического синдрома.

Заключение

Результаты исследования показали, что литолитическая терапия у пациентов с ЖКБ возможна на начальной стадии заболевания, ее эффективность определяется параметрами желчного камня, наличием коморбидной патологии, сочетанием с НАЖБП и инсулинорезистентностью.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 480 с. Ivashkin V.T., Lapina T.L. Gastroenterology. National leadership. Short edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 480 p.
2. Осадчук М.А., Киреева Н.В., Васильева И.Н., Мирнова Е.Д. Влияние степени выраженности метаболических нарушений на диаметр конкрементов в желчном пузыре: клинико-инструментальные и лабораторные данные. *Терапия*. 2019; 5(3): 55–9 DOI: 10.18565/therapy.2019.3.55-59
3. Chen L.-Y., Qiao Q.-H., Zhang S.-C., Chen Y.-H. et al. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(31): 4215–20. DOI: 10.3748/wjg.v18.i31.4215
4. Ata N., Kucukazman M., Yavuz B., Bulus H. et al. The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease. *Can. J. Gastroenterol.* 2011; 25(5):274–6. DOI: 10.1155/2011/356761
5. Буеверов А.О. Клинико-патогенетические параллели НАЖБП и ЖКБ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):17–23. Bueverov A.O. Clinical and Pathogenetic Parallels of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Gallstone Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019; 29(1): 17–23. (in Russian). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-17-236>.
6. Chang Y., Noh Y.-H., Suh B.-S., Kim Y. et al. Bidirectional Association between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Gallstone Disease: A Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2018;7(11): 458. DOI: 10.3390/jcm7110458
7. Malik A.A., Wani M.L., Tak S.I., Irshad I. et al. Association of dyslipidaemia with cholelithiasis and effect of cholecystectomy on the same. *Int. J. Surg.* 2011; 9(8):641–2. DOI: 10.1016/j.ijsu.2011.08.003
8. Гриневич В.Б., Сас Е.И. Физиологические эффекты желчных кислот. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2017; (2): 87–91.9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26(3): 64–80.
9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Ю.К., Охлобыстин А.В. и др. Диагностика и лечение желчнокаменной болезни: рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):64–80. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Baranskaya Y.K., Okhlobystin A.V. 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 Russian). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>
10. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В. Постхолецистэктомический синдром: пособие для врачей. М.: Прима Принт; 2019.72 с.
11. Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). М.: Фортепринт; 2013. 32 с.
12. Пирогова И.Ю., Уфимцева И.В., Ушакова И.В., Жерносок Н.А. и др. Диагностическая и лечебная тактика ведения пациентов желчнокаменной болезнью. *Уральский медицинский журнал*. 2019;3:30–8. Pirogova I.Yu., Ufimtseva I.V., Ushakova I.V., Zhernosek N.A. et al. Management the patients with gallstone disease. *Ural Medical Journal*. 2019;3:30–8. (in Russian). DOI: 10.25694/URMJ.2019.03.18
13. Lazo M., Hernaez R., Bonekamp S., Kamel I.R. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2011; 343:d6891.. DOI: 10.1136/bmj.d6891
14. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулуток А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 176 с.
15. Пирогова И.Ю., Уфимцева И.В. Клиническое исследование применения Урсосан форте у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и желчнокаменной болезнью (исследование КУРС). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022; 6(5): 213–20. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-213-220
16. Уфимцева И.В., Пирогова И.Ю., Сеницын С.П., Чулков В.С. и др. Особенности течения ЖКБ у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;203(7): 103–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-103-109
17. Rubin R.A., Kowalski T.E., Khandelwa I M., Malet P.F. Ursodiol for hepatobiliary disorders. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121(3): 207–18. DOI: 10.7326/0003-4819-121-3-199408010-00009
18. Буеверов А.О. Холецистэктомия как фактор риска прогрессирования НАЖБП. *Consilium Medicum*. 2019;21(8): 93–7. Bueverov A.O. Cholecystectomy as a risk factor of non-alcoholic fatty liver disease progression. *Consilium Medicum*. 2019; 21(8): 93–7. (in Russian). DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190503
19. Tint G.S., Salen G., Colalillo A., Graber D. et al. Ursodeoxycholic acid: a safe and effective agent for

- dissolving cholesterol gallstones. *Ann. Intern. Med.* 1982;97(3):351–6. DOI: 10.7326/0003-4819-97-3-351
20. Lee J.M., Hyun J.J., Choi I.Y., Yeom S.K. et al. Comparison on Response and Dissolution Rates Between Ursodeoxycholic Acid Alone or in Combination With Chenodeoxycholic Acid for Gallstone Dissolution According to Stone Density on CT Scan: Strobe Compliant Observation Study. *Meicine (Baltimore)*. 2015;94(50): e2037. DOI: 10.1097/MD.0000000000002037
21. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2): 24–42. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Tikhonov I.N. et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (in Russian). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>
22. Heuman D.M., Mihas A.A., Allen J. Gallstones (Cholelithiasis). *Medscape*. 2019. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/175667-overview>.
23. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J. Hepatol.* 2016;65(1):146–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005
24. Honda A., Yoshida T., Tanaka N., Matsuzaki Y. et al. Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease. *J. Gastroenterol.* 1995; 30(1): 61–6. DOI: 10.1007/BF01211376 ■