

**FARG‘ONA JAMOAT SALOMATLIGI TIBBIYOT INSTITUTI**

**MADRAXIMOVA NIGORA RAVSHANBEK QIZI**

**BILIAR SLADJ VA O‘T-TOSH KASALLIGI.  
DIAGNOSTIKA, DAVOLASH  
VA PROFILAKTIKA**

Monografiya



**Farg‘ona 2026**

Ishlab chiqaruvchi tashkilot: **Farg‘ona Jamoat Salomatligi Tibbiyot Instituti**

**Muallif:**

**Madraximova N.R.** Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti “Normal anatomiya” kafedrası assistent o‘qituvchisi

**Taqrizchilar:**

**Maxmudov N.I.** RSHTYOIMFF ilmiy ishlar bo‘yicha direktor o‘rinbosari, t.f.n., dotsent

**Abdulxakimov A.R.** Farg‘ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti Normal anatomiya kafedrası mudiri, PhD.

Monografiya Farg‘ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti Ekspert Kengashi tomonidan 2026 yil “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ dagi \_\_\_\_\_ - son bayoni bilan tasdiqlandi.

Monografiya Farg‘ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti Ilmiy Kengashi tomonidan 2026 yil “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ dagi \_\_\_\_\_ - son bayoni bilan tasdiqlangan.

**FJSTI Ekspert kengash kotibi, PhD**

**A.R. Muradimova**

## MUNDARIJA

O‘t-tosh kasalligi epidemiologiyasi.....	4
O‘t-tosh kasalligining etiologiyasi va patogenezini.....	5
O‘t-tosh kasalligini o‘rganishning qisqacha tarixi.....	6
Litogenezning zamonaviy nazariyasi.....	7
O‘t toshlari turlari.....	17
Xolesterinli o‘t toshlarining hosil bo‘lishi.....	18
Pigmentli toshlarning hosil bo‘lishi.....	24
O‘t-tosh kasalligi tasnifi.....	26
O‘t-tosh kasalligining klinik ko‘rinishi.....	27
O‘t-tosh kasalligi diagnostikasi.....	29
Differensial diagnostika.....	40
Biliar sladj.....	41.
Xolestsistektomiya va postxolestsistektomik sindrom.....	44
O‘t-tosh kasalligini davolash.....	49
Davolashning asosiy usullari.....	49
Ekstrakorporal zarba to‘lqinli litotripsiya.....	49
Peroral litoliz.....	50
O‘t-tosh kasalligini tashxislash va davolash algoritmi.....	52
O‘t-tosh kasalligi qaytalanishining oldini olish.....	53
Litolik samaradorlik ursodezoksixol kislotasi bilan.....	54
Davolash bo‘yicha amaliy tavsiyalar.....	65
Litolitik samaradorlikni oshirishning qo‘shimcha yo‘llari.....	68
O‘t-tosh kasalligi profilaktikasi.....	72
Metabolik sindrom, semizlik va vazn yo‘qotish bilan bog‘liq o‘t-tosh kasalligining oldini olish.....	73
Idiopatik pankreatitning oldini olish.....	76
Adabiyotlar.....	79

## **O‘T-TOSH KASALLIGI EPIDEMIOLOGIYASI.**

Hozirgi vaqtda o‘t-tosh kasalligi (O‘TK, xolelitiaz) ni haqli ravishda "sivilizatsiya kasalligi" deb atashadi. Taniqli terapevt, SSSR Tibbiyot fanlari akademiyasi akademigi, professor V.X. Vasilenko..."so‘nggi o‘n yilliklarda o‘t yo‘llarining yallig‘lanish jarayonlarining butun bir buluti bizga yaqinlashmoqda, o‘t-tosh kasalligi butun dunyoda misli ko‘rilmagan sur‘atlar bilan ko‘paymoqda," deb yozganligi bejiz emas. O‘t-tosh kasalligi kattalarda eng ko‘p uchraydigan surunkali kasalliklardan biri bo‘lib, yurak-qon tomir kasalliklari va qandli diabetdan keyin uchinchi o‘rinda turadi (Ilchenko A.A., 2004).

O‘TK yuqori tarqalganligi va kasallanishi, o‘lim darajasi, jarrohlik yordami va turli xil asoratlarni davolash bilan bog‘liq xarajatlar tufayli jamoat salomatligi uchun jiddiy muammo hisoblanadi. Rivojlangan mamlakatlarda O‘TK darajasi o‘rtacha 10 dan 15% gacha bo‘lib, so‘nggi 30-yil ichida kasallik yuklamasi 20% dan ortiq oshgan (Stinton L.M. et al., 2012; Stender S. va boshq., 2013). O‘TK bilan kasallanish yoshga qarab ortib boradi, natijada 65 yoshga kelib kasallik 20% ayollarda va 5% erkaklarda aniqlanadi (Webb T.P., 2016). Simptomatik kasallikning rivojlanish xavfi yiliga taxminan 2-3% va o‘t pufagida tosh paydo bo‘lganidan besh yil o‘tgach 10% ni tashkil qiladi (Khan Z.A. et al., 2020). Qo‘shma Shtatlarda aholining taxminan 15-20 foizi o‘t toshlari tashuvchilari bo‘lib, ispan bo‘lmaganlarga qaraganda Lotin Amerikasi aholisi orasida kasallanish darajasi yuqori (Shaff er E.A. et al., 2005). Shimoliy va Janubiy Amerikaning tub aholisi (lotin amerikalik va chililik amerikalik hindular) butun dunyo bo‘ylab o‘t toshlari va o‘t pufagi saratoni rivojlanish xavfi eng yuqori bo‘lgan guruhlardir, O‘TKning juda yuqori tarqalishi Arizona shtatidagi Pima guruhi kabi amerikalik hindularda tasvirlangan (Bustos B.I. et al., 2019). Ushbu populyatsiyalarda genetik xavf omillari erta yoshda (30 yoshdan kichik) litogen safro va o‘t toshlari shakllanishiga va 50 yoshga kelib kasallikning erkaklar va ayollar orasida 50% dan ortiq tarqalishiga hissa qo‘shadi, (Bustos B.I. et al., 2019; Volzke H. va boshq., 2005; Fonseca C.M. va boshq., 2020). Yevropa mamlakatlarida xolelitiazning tarqalish ko‘rsatkichlari taxminan 20% ni tashkil qiladi, ammo turli tadqiqotchilarning ma‘lumotlariga ko‘ra, tarqalish 6 dan 30% gacha va hatto 40-50% gacha o‘zgarib turadi. (EASL, 2016). Italiyada xolelitiazni ko‘p markazli populyatsion o‘rganish (MICOL) shuni ko‘rsatdiki, o‘t toshlarining umumiy chastotasi ayollarda 18,8% va erkaklarda 9,5% ni tashkil qiladi (Attili A.F. et al., 1995; Lammert F. va boshq., 2016).

Tarixan o‘t toshlari tarqalishining eng past ko‘rsatkichlari Afrika populyatsiyalarida, oraliq ko‘rsatkichlar esa Osiyo populyatsiyalarida (5-20%) qayd etilgan (Lammert F. et al., 2016). Janubi-Sharqiy Osiyoda O‘TK tarqalishi pastroq, ammo toshlar ko‘pincha o‘t yo‘llarida joylashadi va parazitlar invazyalar bilan bog‘liq (Stinton L.M. et al., 2012).

Rossiyada, kam sonli epidemiologik tadqiqotlar va mutaxassislarning baholariga ko‘ra, O‘TK chastotasi 5 dan 25% gacha. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, dunyoda har o‘n yilda bemorlar soni kamida ikki baravar ko‘paymoqda.

O‘t-tosh kasalligining sezilarli darajada tarqalishi va kasallanishning

ko'payishi ko'plab xavf omillarining mavjudligi bilan bog'liq bo'lib, ayniqsa rivojlangan iqtisodiyotga ega mamlakatlar uchun dolzarbdir. Yevropa va Shimoliy Amerika populyatsiyasidagi barcha o't toshlarining 80-90% ini xolesterinli toshlar tashkil qiladi. O't toshlari har qanday yoshda paydo bo'lishi mumkin, shuning uchun O'TK hozirgi vaqtda nafaqat kattalarda, balki bolalar va o'smirlarda ham dolzarb muammo hisoblanadi. Ayollar o't-tosh kasalligi bilan erkaklarga nisbatan taxminan 2-6 marta ko'proq kasallanadilar. Batafsil tahlil shuni ko'rsatdiki, ayollarda xolesterinli toshlar erkaklarga qaraganda tez-tez uchraydi, ayollarda o't pufagida xolesterinli toshlarning shakllanishi balog'atga yetish davridan boshlanadi (Nakeeb A. et al., 2002; Russo M.W. et al., 2004; Shaffer E.A., 2005; Lammert F., Miquel J.F., 2008; Tyuryumin Ya.L., 2012; Portincasa P. va boshq., 2012).

O'TKning yuqori tarqalishi va uning o'sishiga turg'un tendensiya tufayli xolelitiaz bo'yicha operatsiyalar soni ham ortib bormoqda. Keng amaliyotga kam invaziv laparoskopik xoletsistektomiyaning joriy etilishi ushbu operatsiyaga ko'rsatmalarni kengaytirdi. Hozirgi vaqtda jarrohlik aralashuvlar soni bo'yicha xoletsistektomiya dunyoda appendektomiyadan keyin ikkinchi o'rinda turadi. Jahon xirurglar uyushmasi ma'lumotlariga ko'ra, dunyoda har yili 1,5 milliondan ortiq xoletsistektomiya amalga oshiriladi: AQShda - 400-500 ming, Rossiyada - 250-300 ming, Kanadada - 80 minggacha operatsiya (Petuxov V.A., 2003; Ilchenko A.A., 2004).

## **O'T TOSH KASALLIGINING ETIOLOGIYASI VA PATOGENEZI**

### **O't tosh kasalligini o'rganishning qisqacha tarixi**

O't-tosh kasalligi (O'TK) qadimdan ma'lum bo'lgan kasallik hisoblanadi. Qadimgi qabrlarni qazish chog'ida inson qoldiqlari orasida o't toshlarining izlari topilgan. 1909-yilda ser Grafton Elliot-Smit Buyuk Britaniyaning Londondagi Qirollik jarrohlik kolleji muzeyiga jigar va 30 ta o't toshi mavjud o't pufagi saqlanib qolgan Misr mumiyosini hadya etgan. Doktor G. Elliot-Smit taniqli anatom bo'lib, misrshunos sifatida ham yuqori baholangan. Uning aytishicha, mumiyoning kelib chiqishi Fiva shahridagi Dayr al-Baxon bo'lib, u Misr fir'avnlarning XXI sulolasiga mansub Amenemhat ismli koinaga tegishli (miloddan avvalgi 1000-yillar atrofi). Mumiyoning o't pufagi katta va "ko'plab sharsimon toshlar"ga ega ekanligi ta'riflangan. Ekspонат Ikkinchi jahon urushi davrida nemislarning Londonda bombardimon qilishi oqibatida yo'q qilingan, biroq ushbu ekspонатning saqlanib qolgan tavsifi o't pufagidagi toshlar uzoq vaqtdan beri ma'lum bo'lganining dalili sifatida qaraladi (Glenn F. va boshqalar, 1971).

O'TKning xarakterli simptomlari va davolashning birinchi usullari tavsifi Abu Ali ibn Sino (Ibn Sino, 980-1037), Sels (Aulus Cornelius Celsus, taxminan miloddan avvalgi 25-yil - taxminan milodiy 50-yil), D.B. Morgani (Giovanni Battista Morgagni, 1682-1771) asarlarida keltirilgan. Galen (Claudius Galenus, 129 - taxminan 200 yoki 216) va Vezaliy (Andrea Vesalius, 1514-1564) murdalarni yorishda o't toshlarini topdilar. O't-tosh kasalligi haqida ba'zi ma'lumotlar Gippokrat (miloddan avvalgi V-IV asrlar) asarlarida mavjud. U

nafaqat kasallik alomatlarini tasvirlab berdi, balki o‘tning inson organizmidagi rolini aniqlashga harakat qildi.

XVI-XVII asrlarda anatomiyaning rivojlanishi gepatobiliar tizim kasalliklarini o‘rganishga yordam berdi. Bu davrda o‘t pufagidagi toshlarni ko‘pgina olimlar tasvirlab bergan edilar. O‘t toshlarining batafsil tavsifi 1507-yilda Antonio Benivenius (Shehadi W.H., 1979) tomonidan amalga oshirilgan va fransuz shifokori Fernel (Fernel J., 1574) o‘t tosh kasalligining klinik ko‘rinishini tasvirlab bergan, shuningdek, uning sariqlik bilan bog‘liqligini aniqlagan. Nemis anatomi A.Fater (Abraham Vater, 1684-1751) o‘t toshlarining morfologiyasini tasvirlab berdi va o‘t pufagida quyuqlashgan o‘t tosh hosil qiladi, deb hisobladi. O‘t toshlarini kimyoviy tekshirish birinchi marta 1746-yilda Galeati (D.M. Galeati, 1686-1775) tomonidan amalga oshirilgan.

O‘t-tosh kasalligi to‘g‘risida XVI-XVIII asr mualliflari tomonidan to‘plangan ma‘lumotlar nemis anatomi va fiziologi Albrecht Galler (Albrecht von Haller, 1708-1777) tomonidan "Opuscula pathologica" (1755 y.) va "Elementa physiologiae corporis humani" (1757-1766 yy.) A. Galler barcha o‘t toshlarini ikki sinfga bo‘lgan: 1) katta tuxumsimon, ko‘pincha yakka toshlar, ular "ta‘msiz sariq moddadan iborat bo‘lib, qizdirilganda eriydi va yonishga qodir" va 2) kichikroq, to‘q rangli, ko‘p qirrali, ular ko‘pincha nafaqat qovuqda, balki o‘t yo‘llarida ham topiladi. Shunday qilib, o‘t toshlarining xolesterinli va pigmentli toshlarga bo‘lingan zamonaviy tasnifi aslida A. Galler tomonidan asoslab berilgan (Dederer Yu.M. va hammual., 1983).

1769-yilda fransuz shifokori Fransua Puletye de la Sal (François Poulletier de la Salle, 1719-1788) o‘t toshlarida yupqa kumush plastinkalar bilan ifodalangan "tuzga o‘xshash modda"ni topdi, bu aslida boshqa tadqiqotchilar qatori xolesterinning kashf etilishini oldindan ko‘rsatdi. Keyinchalik xolesterinni sof holda Antuan de Furkrua (1789 y.), safro tarkibidan esa nemis kimyogari Leopold Gmelin (Leopold Gmelin, 1788-1853) va fransuz organik kimyogari Mishel Shevrel (Michel Eugène Chevreul, 1786-1889) ajratib olgan va uni xolesterin (yunon. chole - safro, stereos - qattiq, tana, hajmli) deb atagan.

1867-yilda AQShning Indiana shtatidagi Indianapolis shahrida Jon Bobbs (John Bobbs) 31 yoshli ayolga xoletsistostomiya operatsiyasini amalga oshirdi, u keyinchalik 77 yoshgacha yashadi va hatto o‘z shifokoridan ham omon qoldi. O‘n besh yil o‘tgach, Karl Langenbuch (Carl Langenbuch) Germaniyaning Berlin shahrida birinchi xoletsistektomiyani amalga oshirdi: 16 yil davomida safro sanchig‘idan aziyat chekkan erkakning o‘t pufagini muvaffaqiyatli olib tashlagandan so‘ng, u olib tashlangan pufakda ikkita xolesterin toshi va surunkali yallig‘langan qalinlashgan o‘t pufagini topdi (Spirou Y. va boshq., 2013).

XIX asrning o‘rtalarida o‘t toshlarining kelib chiqishi haqida dastlabki nazariyalar paydo bo‘ldi. Ushbu nazariyalarning shakllanishining boshidanoq, turli mualliflarning qarashlarining xilma-xilligiga qaramay, ikkita asosiy yo‘nalishni ajratib ko‘rsatish mumkin. Ulardan birining tarafdorlari o‘t-tosh kasalligi paydo bo‘lishining sababini patologik o‘zgargan o‘t ishlab chiqaradigan jigarning g‘ayritabiiy holatida ko‘rishgan, bu esa uning zich tarkibiy qismlarining cho‘kishiga olib keladi. Boshqa yo‘nalish vakillari kasallikning sababi o‘t

pufagidagi patologik o'zgarishlar (yallig'lanish, staz) deb hisoblashgan. Ushbu yo'nalishlarning birinchisining asoschisi ingliz shifokori J.L.W. Thudichum (1829-1901) bo'lib, u tosh kurtaklari patologik o'zgargan o'tning jigar ichi o't yo'llarida quyuqlashishi natijasida hosil bo'lishini taxmin qilgan. U 1887-1888-yillardagi ma'ruzalarida O'TK rivojlanishida yallig'lanish o'zgarishlari va infeksiyaning ahamiyatini ko'rsatib o'tgan. S.P. Botkin. Keyinchalik o'sha davrda mavjud bo'lgan tosh hosil bo'lish nazariyalari P.K. Berezkin (1931 y.) (Dederer Yu.M. va hammual., 1983).

Hozirgi vaqtda O'TK kasalligining kelib chiqishi erta bolalik davriga borib taqaladi deb hisoblanadi. Qarindoshlari ushbu patologiya bilan og'rikan odamlarda o't toshlarining paydo bo'lish xavfi 2-4 baravar yuqori. Shunday qilib, xolelitiaz bilan kasallangan barcha yoshdagi bolalarni, shu jumladan yangi tug'ilgan chaqaloqlarni tekshirish natijalariga ko'ra, 56,4% o't toshlari birinchi qarindoshlikdagi bemorlarning qarindoshlarida aniqlangan. Bundan tashqari, homila ichi davrida O'TK rivojlanishi mumkinligi haqida ma'lumotlar mavjud (ya'ni, fetal xolelitiaz), ammo bu davrda hosil bo'lgan toshlar o'z-o'zidan erib ketishi mumkinligi ko'rsatilgan. Odamda o'tning litogenligi uchun javobgar bo'lgan gen hali topilmagan, ammo xolesterin almashinuvining buzilishi va keyinchalik o't litogenligining o'zgarishi bir qator genlarning polimorfizmi bilan bog'liq.

## **Litogenezning zamonaviy nazariyasi.**

Jigarning muhim funksiyalaridan biri tashqi sekretsia funksiyasi - o't hosil qilishdir. Sog'lom odamda bir kecha-kunduzda o'rtacha 600-800 ml o't ajraladi.

O't pufagi quyidagi asosiy tarkibiy qismlardan iborat:

- suv  $\geq 80\%$
- o't kislotalari tuzlari - 12%;
- fosfolipidlar - 4%
- xolesterin - 0,7-1,6%;
- plazma oqsillari - 0,8-1,0%;
- bilirubin - 0,1-0,6%;

Bu komponentlardan tashqari o't tarkibida anorganik elektrolitlar ham bo'ladi. O't kislotalari (O'K) tuzlari va letsitin xolesterin bilan birgalikda mitsellalar deb ataladigan suvda eriydigan molekulyar agregatlarni hosil qiladi. Shu tufayli o'z-o'zidan suvda erimaydigan xolesterin o'tning suyuq muhitida tashilishi mumkin.

O't asosan gepatotsitlar va kamroq darajada o't yo'llari epiteliysining sekretor hujayralari tomonidan ishlab chiqariladi. Uning ekskretsiyasi ATFga bog'liq bo'lgan transport tizimi tomonidan boshqariladi.

Mavjud tushunchalarga ko'ra, O'TK rivojlanishining xavf omillariga ayol jinsiga mansublik (estrogen darajasi), yosh, ortiqcha tana vazni, tez vazn yo'qotish, homiladorlik, irqiy mansublik, irsiyat, qandli diabet, Kron kasalligi, jigar sirrozi, gemolitik anemiyalar, giperlipidemiya, "g'arbiy" ovqatlanish turi, klofibrat yoki estrogenlarni qabul qilish, ichak mikrobiotsenozining buzilishi,

ichakning motor-evakuator funksiyasining buzilishi (ichak bradiaritmiasini, qabziyat) va boshqalar kiradi. Ozish paytida, ayniqsa, qat'iy cheklovchi parhez yoki tez vazn yo'qotishga olib keladigan bariatrik operatsiyalar bilan bog'liq bo'lsa, o'tning litogenligi xolesterinning chiqarilishi, o't pufagining motor funksiyasining pasayishi va unda o'tning turg'unligi tufayli yanada kuchayadi. Tez vazn yo'qotish (haftasiga 1,5 kg dan ortiq) 30% odamlarda o't pufagida tosh paydo bo'lishiga olib keladi va o't belgilarining paydo bo'lish xavfini va xolestsistektomiya zarurligini oshiradi. Ozish paytida parchalanadigan charvi va tutqich yog'lari qonga o'tadi va gepatotsitlarda erkin xolesterin darajasini oshiradi, bu esa xolesterinli o't toshlarining shakllanishiga olib keladi (Lee D.K. et al., 2020).

Bugungi kunda dunyodagi O'TK kasalliklarining 15% dan ortig'ini genetik omillarning mavjudligi, shu jumladan o't kislotalari sintezi tezligini tartibga soluvchi xolesterin 7-alfa-gidroksilaza (sitoxrom P450 7A1 (CYP7A1)) faolligining genetik jihatdan aniqlangan pasayishi bilan izohlash mumkin. Bugungi kunda 25 tadan kam bo'lmagan litogen genlar aniqlangan bo'lib, eng mashhurlari - O'TK rivojlanish xavfining oshishiga olib keladigan apolipoprotein Ye (apoE4 allelini o'z ichiga olgan) ma'lum bir genotipining mavjudligi, kattalar va bolalarda intragepatik sladj shakllanishi orqali O'TK rivojlanishiga olib keladigan ABCB4 genidagi nuqsonlar, bunda ABCB4 variantlari nafaqat jigar ichi xolestazi va O'TK, balki sirroz va jigar saratoni bilan ham bog'liq; ABCG8 genining p.D19H mutatsiyasi; UDP glyukuronoziltransferaza (UGT1A1) geni, aftidan, asosan erkaklarda O'TK uchun qo'shimcha xavf omili hisoblanadi.

O'TK rivojlanishidan himoya qilish mumkin bo'lgan omillarga C vitaminini qabul qilish, spirtli ichimliklarni me'yorida iste'mol qilish, qahva, yong'oq iste'mol qilish, jismoniy mashqlar kiradi (Skvorsova T.E. va Shemerovskiy K.A., 2006; Bajwa N. va boshq., 2010). Qizig'i shundaki, kolorektal saraton bilan og'rigan bemorlarda O'TK va xolestsistektomiya chastotasi sezilarli darajada oshgan (mos ravishda 2,1 va 5,3 marta), bu ushbu kasalliklar patogenezi ba'zi umumiylikni ko'rsatishi mumkin (Rezasoltani S. et al., 2019).

70-yillarning boshlarida molekulyar biologiya va biokimyoning yutuqlari tufayli o't kislotalari, fosfolipidlar va xolesterinning tuzilishi va metabolizmi to'g'risida ma'lumotlar paydo bo'ldi. Small D.M. va Rapo S. (1970) O'TK rivojlanishida 5 ta bosqichni ajratishgan: 1) o'tning haddan tashqari to'yinishiga olib keladigan genetik, biokimyoviy va metabolik nuqsonlar; 2) kimyoviy bosqich (biokimyoviy tekshiruvda litogenlik belgilari aniqlanadi); 3) fizik bosqich (xolesterin kristallarining hosil bo'lishi); 4) kristallarning o'sishi va toshlarning hosil bo'lishi; 5) klinik simptomlarning paydo bo'lishi.

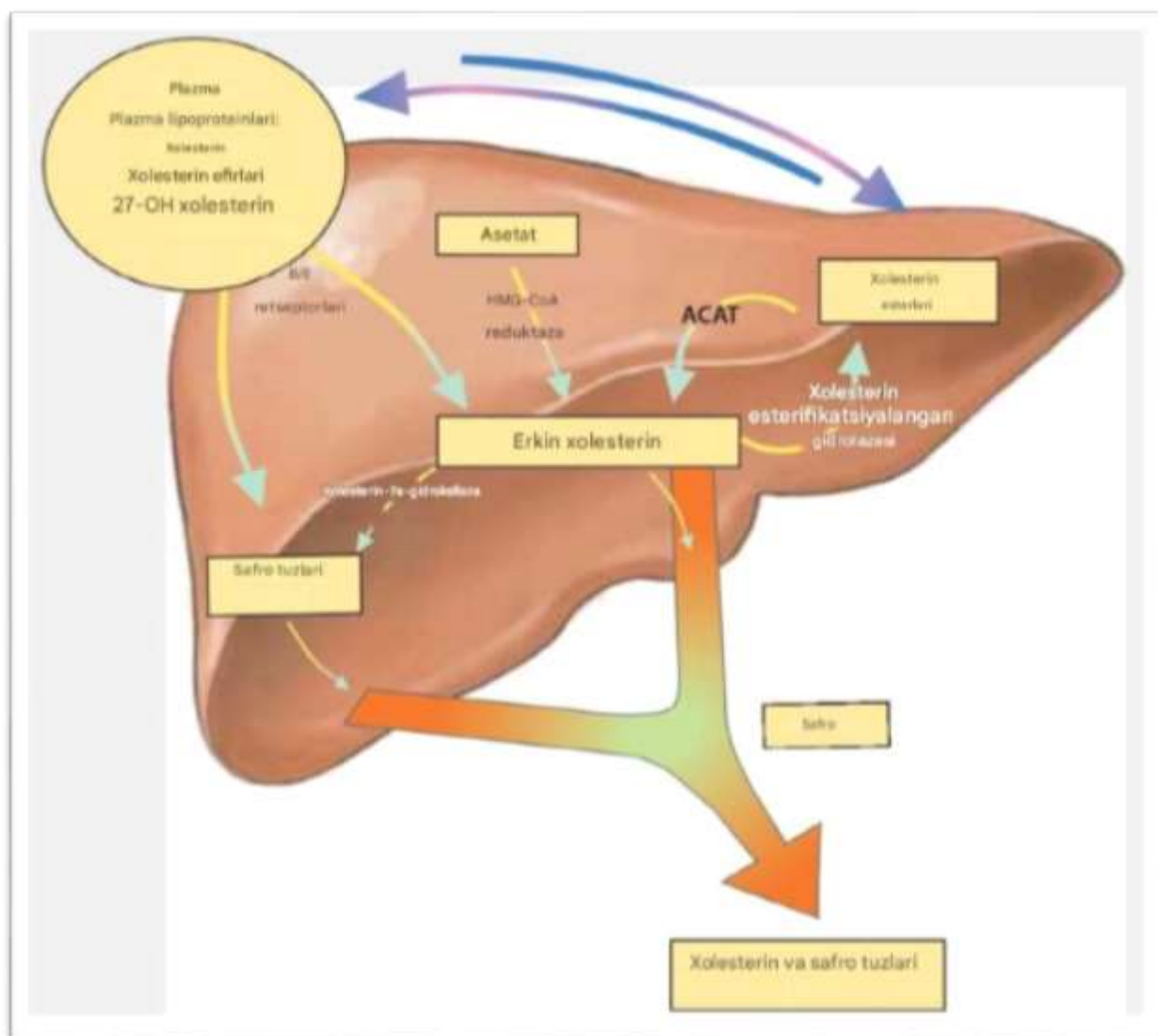
O't pufagida tosh hosil bo'lishining molekulyar bosqichlarini ham kuzatish imkonini beruvchi xavf omillarining xilma-xilligini hisobga oluvchi litogenezi zamonaviy konsepsiyasi yaxshi o'rganilgan va yetarlicha izchil ko'rinadi. Tosh hosil bo'lishi haqidagi zamonaviy tasavvurlar nuqtayi nazaridan o't kislotalari sirkulyatsiyasi va O'TKda bu jarayonning buzilish mexanizmlari haqidagi masala eng noaniq bo'lib qolmoqda.

JK jigarda xolesterindan sintezlanadigan xolan kislotalarining bir turi hisoblanadi (Li T., Apte U. et al., 2015). Katalitik fermentlar sitoplazma, mikrosoma, mitoxondriya va peroksisomalarda ketma-ket joylashgan.

SK ikki yo‘l bilan sintezlanadi. Ularning sintezining klassik yo‘li gepatotsitlarning endoplazmatik retikulumidagi CYP7A1 sitoxromi tomonidan boshlanadi, u xolesterinni  $7\alpha$ -gidroksixolesteringa katalizlaydi va  $7\alpha$ -gidroksi-4-xolesten-3-on (C4) ishlab chiqaradi. Odamda SK sintezining klassik yo‘li ustunlik qiladi va muqobil yo‘l normal fiziologik sharoitlarda SK umumiy miqdorining 10% dan kamini tashkil qiladi (Li T., Chiang J.Y., 2014). Biroq, jigar kasalliklari bilan og‘rigan bemorlarda o‘t suyuqligi biosintezining asosiy yo‘li sifatida klassik yo‘l bloklanganda muqobil yo‘l faollashishi mumkin (Lavoie J.M., 2016).

O‘t kislotalari metabolizmi glyukoza, lipidlar, xolesterin va dorilar metabolizmi bilan chambarchas bog‘liq. SKlar farnezoid X retseptor (FXR) va u bilan bog‘liq yo‘llar kabi endogen yadro retseptorlarini tartibga solish orqali o‘zlarining sintezi, metabolizmi va gomeostazini qo‘llab-quvvatlaydi. Bundan tashqari, SK energetik almashinuvni rag‘batlantirish, jigar va ichak yallig‘lanishini kamaytirish, shuningdek, insulinga sezuvchanlikni oshirishda muhim rol o‘ynaydigan G-oqsil (TGR5) bilan bog‘liq SK retseptorini tartibga solishda ishtirok etadi (Thomas C. et al., 2008) (1-rasm). TGR5 jigarrang yog‘ to‘qimalarida, mushak to‘qimalarida va enteroendokrin hujayralarda ifodalanadi, bu yerda uning faollashuvi energiya sarfini rag‘batlantirishi va qondagi glyukoza darajasini tartibga solish va parhez tufayli semizlikni kamaytirish uchun glyukagonga o‘xshash peptid-1 (GLP-1) ajralishini keltirib chiqarishi mumkin (de Aguiar Vallim T.Q., 2013).

O‘t kislotalari tuzlari sekretsiyasidan keyin nima bo‘lishini ko‘rib chiqamiz. Odamda ishlab chiqariladigan birlamchi SK xolevaya kislota (XK) va xenodezoksixolevaya kislota (XDXX) hisoblanadi. Birlamchi SKlar jigarda glitsin yoki taurin bilan (odamlarda - asosan glitsin bilan) konyugatsiyalanganidan so‘ng, ovqatlanishga javoban birlamchi SKlar jigardan o‘t suyuqligiga va undan keyin ichak bo‘shlig‘iga ajraladi. Ichak mikrobiotasi ba‘zi mikroorganizmlar tomonidan ishlab chiqarilgan o‘t kislotalari tuzlari (BSH, GJK) gidrolazasini ishlab chiqarish orqali ichakka tushgan SKni ularning bog‘lanmagan shakllariga biotransformatsiya qilish qobiliyatiga ega. So‘ngra  $7\alpha$ -degidroksillanish yoki epimerlanish reaksiyalari orqali ikkilamchi SK hosil bo‘ladi: dezoksixol kislota (DXK), litoxol kislota (LXK) va 7-ketolixol kislota (7-KXK) (Sitkin S., Pokrotnieks J., 2021). Yonbosh ichakning terminal qismida yuqori affinli ichak o‘t kislotalari tashuvchisi (IBAT) va organik erigan moddalar va steroidlar tashuvchisi (OSTalpha / beta) o‘t kislotalari tuzlarini bo‘shliqdan ileotsitlarga o‘tkazadi, u yerdan bazolateral membrana orqali ular darvoza venasi orqali jigarga qaytariladi (Ridlon J.M. et al., 2020).



*1-rasm. Xolesterin va o't tuzlari sintezining metabolik yo'llari. Gepatotsit xolesterin gomeostazining markaziy regulyatori va o't sintezining asosiy sintetik yo'llarining yagona qismi hisoblanadi. O't pufagida xolesterinli toshlarning hosil bo'lishi lipidlar almashinuvi va gepatobiliar tizimdagi o'zaro ta'sirlarning murakkab ketma-ketligi natijasidir. Xolesterin gipersekretsiyasi xolesterinli o't toshlari hosil bo'lishi uchun zarur. Garchi xolesterinning ortiqcha miqdori yoki o't kislotalari tuzlarining yetishmasligi nazariy jihatdan o't yo'llari xolesterinining haddan tashqari to'yinishiga olib kelishi mumkin (Donovan J.M., 1999; Lee D.K., Jang S.I., 2020).*

SK ning ko'p qismi (taxminan 95%) yonbosh ichakda reabsorbsiyalanadi va enterogepatik qon aylanishi orqali jigarga qaytariladi. Qolgan 5-10% reabsorbsiyalanmaydi va najas bilan chiqariladi (Schaap et al., 2014). Jigar tomonidan qayta so'rilgandan so'ng, 7KXK uchlamchi o't kislotasi - ursodezoksixol kislotasiga (UDXK) aylanadi (2 va 3-rasmlar).

SKning gidrofilligi quyidagi tartibda kamayadi: UDXK > XK > XDXK > DXK > LXX, bunda kon'yugirlangan SKlar erkin SKlarga nisbatan ko'proq gidrofil bo'ladi (Monte et al., 2009).

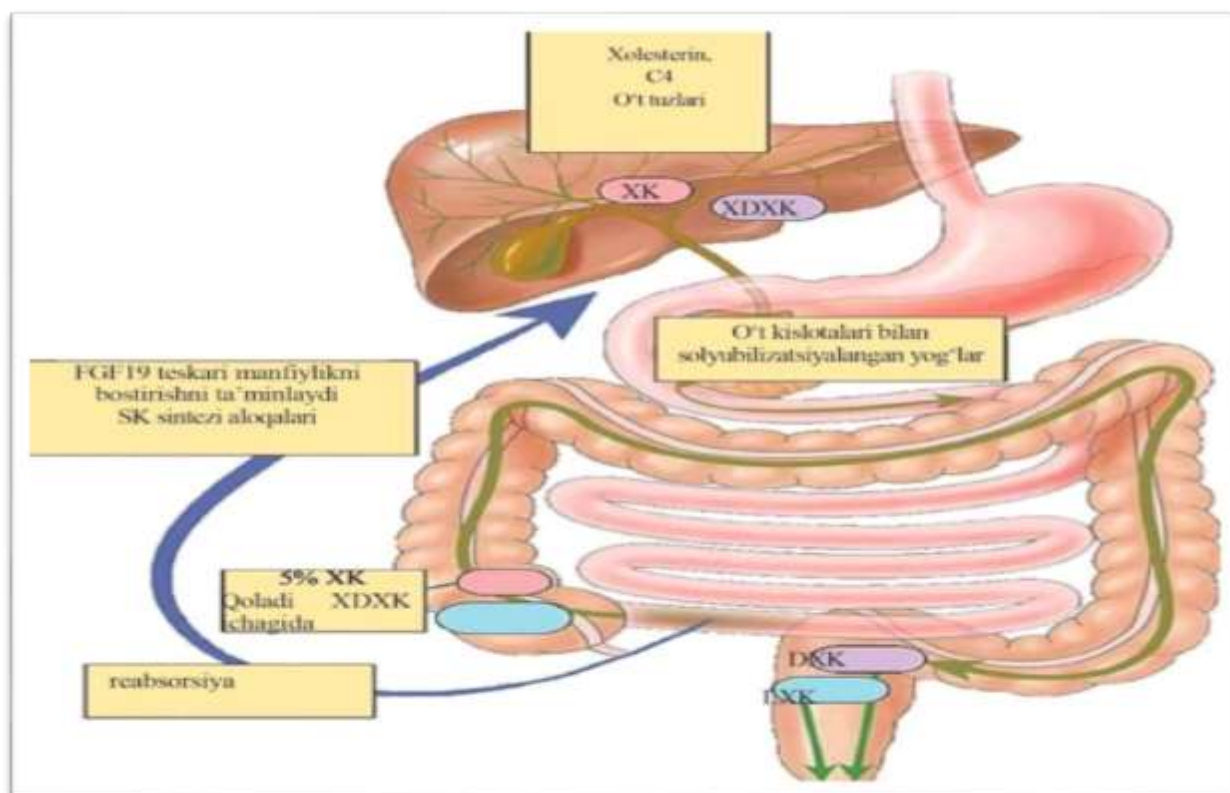
Har kuni 15-30 g sekretsiyalangan o't kislotalari tuzlari gepatotsitlar

tomonidan portal qondan faol soʻriladi. Bunday ekstraksiya juda samarali boʻlib, jigardan "birinchi oʻtish" effekti (first-pass effect) 80% ni tashkil etadi. Ichak va jigar oʻrtasida oʻt tuzlarining aylanishi enterogepatik sirkulyatsiya deb ataladi (2 va 3-rasmlar). Odam organizmida oʻt kislotalari zahirasi 3 g atrofida boʻlib, ovqatlanishiga qarab sutka davomida 4 martadan 12 martagacha aylanib turadi.

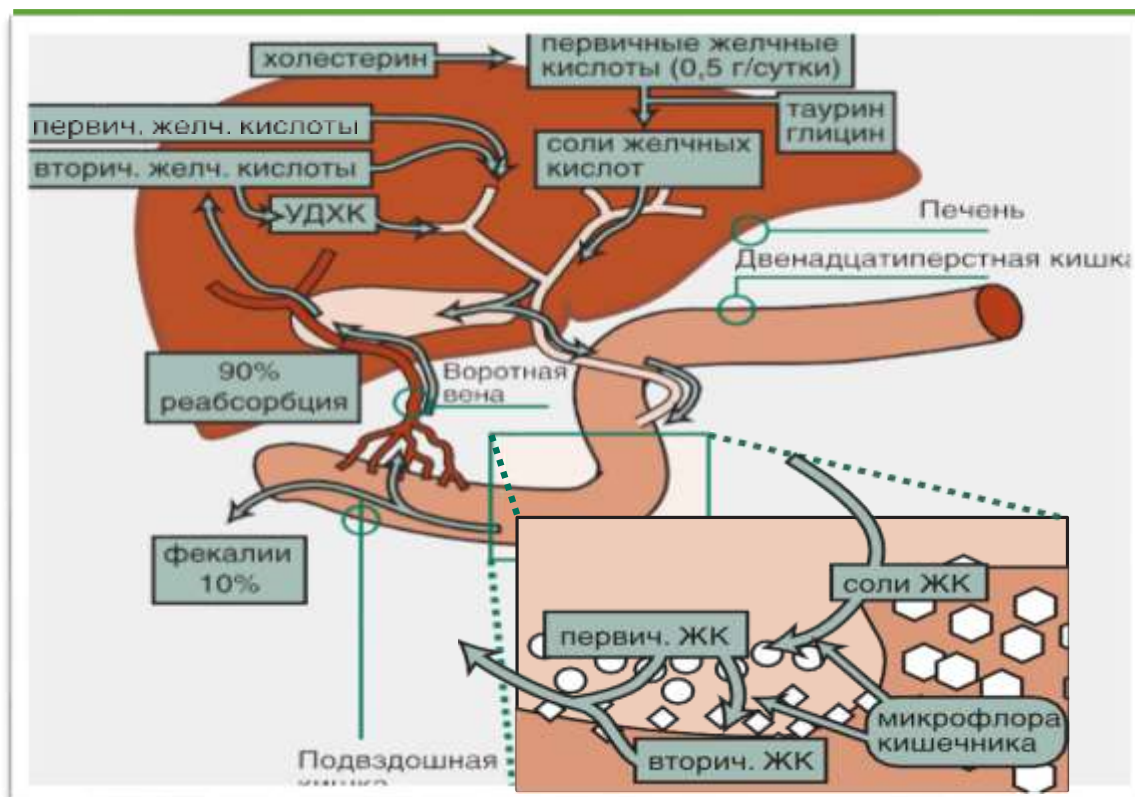
Enterotsitlar tomonidan ishlab chiqariladigan va gormon vazifasini bajaradigan fibroblastlar oʻsish omili 19 (FGF19) oʻt kislotalari tuzlari sintezi va glyukoza metabolizmini, shuningdek, mos ravishda jigar va oʻt pufagidagi maxsus retseptorlar orqali oʻt pufagini toʻldirishni tartibga soladi (Inagaki T. et al., 2005). FGF19 signallarini uzatishning genetik oʻzgaruvchanligi oʻt toshlarining shakllanishiga hissa qoʻshishi mumkin (Krawczyk M., Acalovschi M., Lammert F., 2012).

SK sintezi va chiqarilishi xolesterin va lipidlarning asosiy katabolik yoʻlidir. SK pulida gomeostazni saqlab turish uchun ularning jigarda sintezlanadigan miqdori axlat bilan ekskretsiyalanadigan miqdoriga teng boʻlishi kerak. Yogʻ kislotalari reabsorbsiyasining ingibirlanishi ularning najas bilan ekskretsiyasini oshiradi, bu esa jigarda xolesterindan de novo yogʻ kislotalarining koʻproq sintezlanishiga va yuqori yogʻli parhez tufayli semizlikning kamayishiga olib keladi (Rao et al., 2016).

OʻTK rivojlanishi uzoq va koʻp bosqichli jarayondir. OʻTK patogenezi toʻgʻrisidagi zamonaviy tasavvurlarga koʻra, oʻt pufagida tosh hosil boʻlish davridan oldin metabolizm va oʻtning fizik-kimyoviy xususiyatlaridagi oʻzgarishlar kuzatiladi, bu esa kasallikning boshlanishida biliar sladj - OʻTKning boshlangʻich yoki "tosh oldi" bosqichi shakllanishiga olib keladi.



2-rasm. O't kislotalarining enterogepatik sirkulyatsiyasi. XK - xeno-xoliy kislotalasi, XDXK - xenodezoksixoliy kislotalasi, DXK - dezoksixoliy kislotalasi, LXX - litoxoliy kislotalasi, C4 - jigarda xolesterindan o't kislotalari sintezining cheklovchi bosqichida metabolizmning oraliq mahsuloti, FGF19 - fibroblastlarning o'sish omili - absorbsiyalangan o't kislotalari bilan yadroviy farnezoid X-retseptorlari stimulyatsiyasidan so'ng yonbosh ichak enterotsitlari tomonidan ajralib chiqadigan gormon (Sadowski D.C. va boshq., 2019 dan moslashtirilgan).



3-rasm. O't kislotalarining enterogepatik aylanishi.

O't pufagida tosh hosil bo'lishida patogenezning asosiy jihatlari quyidagilardan iborat:

- Gepatotsitlar tomonidan xolesterin gipersekretsiyasi o't pufagi harakatchanligining pasayishiga va o't pufagi epiteliysi tomonidan musin sekretiyaning kuchayishiga olib keladi.
- Harakatchanlikning pasayishi, bo'shalishning kamayishi va natijada o't pufagining rezervuar funksiyasining pasayishi o't kislotalari tuzlarining ichak bakteriyalari tomonidan parchalanishining kuchayishiga va o't tarkibining o'zgarishiga olib keladi.
- Enterogepatik qon aylanish jarayonining modulyatsiyasi tufayli gidrofob ikkilamchi o't kislotalari ulushining ortishi o't pufagida musin sekretiyaning kuchayishiga olib keladi.

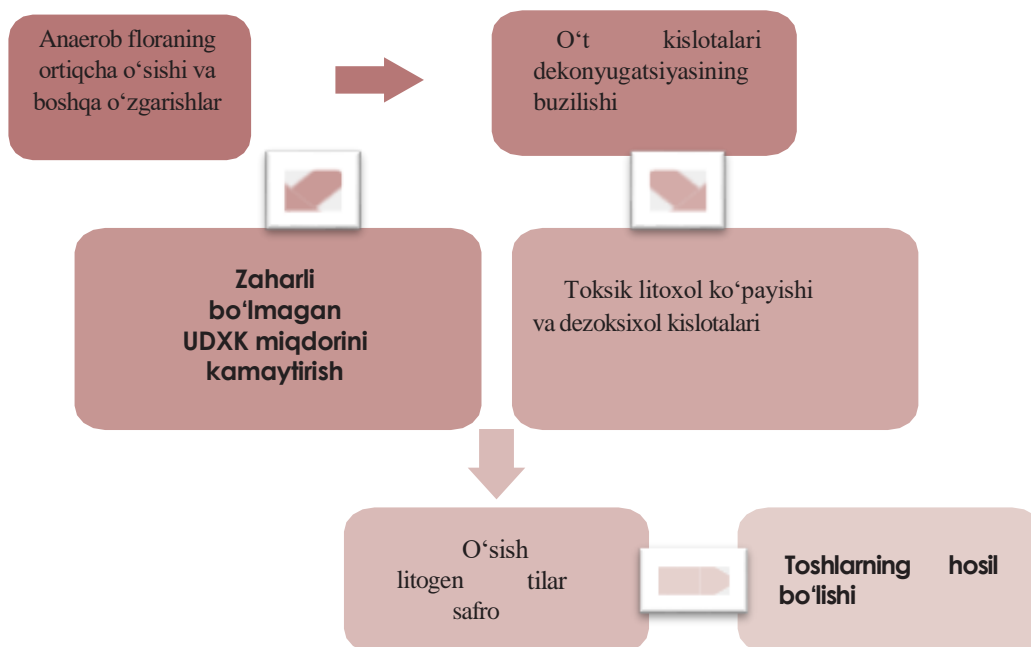
Xolesterin gipersekretsiyasi, mutsin ishlab chiqarilishining ko'payishi va dezoksixolat miqdorining oshishi bunga yordam beradi, tezkor xolesterin kristallari

hosil bo'lishi, safro agregatsiyasi va tosh hosil bo'lishi.

### Ichak mikrobiomasi

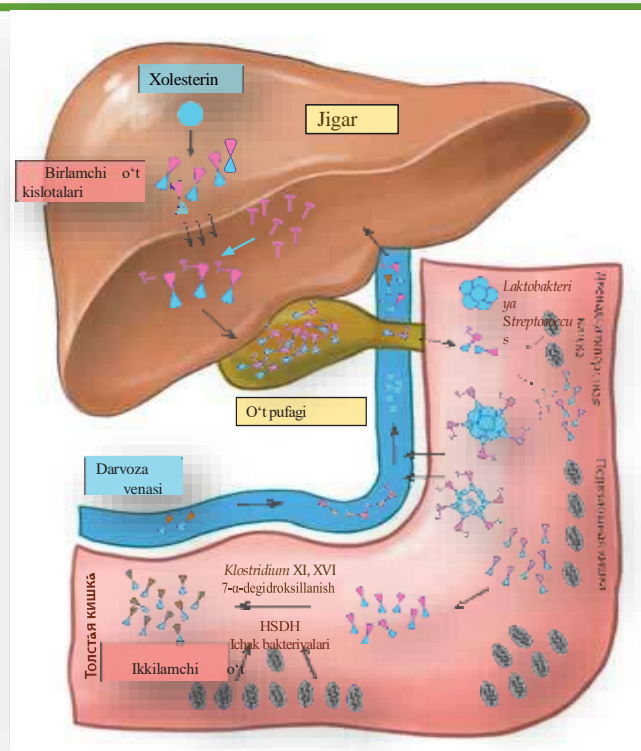
Oshqozon-ichak trakti enterogepatik retsirkulyatsiyasi jarayonini boshqarishda ichak mikrobiotasi muhim rol o'ynaydi (4 va 5-rasmlar). Bunday tartibga solish xolesterin almashinuvi uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega, chunki xolesterinning suyuqlik almashinuviga aylanishi organizmdagi ortiqcha miqdoridan xalos bo'lish yo'lidagi asosiy qadamdir.

#### *Ichak disbiozining o't yo'llariga ta'siri*



*4-rasm. Ichak disbiozining o't yo'llariga ta'siri (Kozlova Ye.V. va Volkov S.V., 2006)*

Disbiotik o'zgarishlar natijasida ichak epiteliysining shikastlanishi (ham zaharli SK, ham bakteriya fermentlari va endotoksinlari) va ichakning motor-evakuator funksiyasining buzilishi kuzatiladi. Bularning barchasi o't kislotalarining buzilgan metabolizmini yanada kuchaytiradi, o'tning litogenligini oshishiga va o't toshlarining shakllanishiga olib keladi (4 va 5-rasmlar). Bundan tashqari



5-rasm. Enterogepatik qon aylanishi, o't kislotalari fiziologiyasi va ularning ichakdagi mikrobl o'zgarishi. O'Kning ko'p qismi enterogepatik qon aylanishi deb ataladigan jarayonda portal qon aylanishi orqali jigarga qaytariladi. 3 g dan iborat bo'lgan SK rezervuari kuniga 6 dan 15 martagacha retsirkulyatsiya qiladi, bunda 0,2 dan 0,5 g gacha najas bilan yo'qotiladi. SK puli de novo sintezi bilan kompensatsiyalanishi kerak. Aslida, GSJ faoliyati natijasida hosil bo'lgan erkin suyuqliklarning eruvchanligi past bo'lib, ular cho'kmaga tushadi va oshqozon-ichak traktidan najas bilan chiqib ketadi. Konyugatsiyalangan suyuqlik asosan yonbosh ichakning terminal qismida faol transport mexanizmlari yordamida so'riladi, oz miqdorda esa ingichka va yo'g'on ichakda passiv diffuziya yo'li bilan so'riladi; yo'g'on ichakda gidrofob ikkilamchi suyuqlik passiv so'riladi. BSH - o't kislotalari tuzlarining gidrolazalari. HSDH - gidroksisteroid degidrogenaza bo'lib, u o't suyuqligi biotransformatsiyasini keltirib chiqaradi va ko'p miqdorda ichak mikrobiotasi tomonidan ishlab chiqariladi (Rezasoltani S. va boshq., 2019 dan moslashtirilgan).

shuningdek, jigar funksiyalari, jumladan Kupfer hujayralari va mononuklear makrofaglar tizimi faoliyati buziladi, dislipoproteinemiya shakllanadi va rivojlanadi (Kozlova Ye.V. va Volkov S.V., 2006; Samsonova N.G. va hammual., 2010; Rezasoltani S. va boshq., 2019).

Ichak mikrobiotsenozidagi turli buzilishlar, ayniqsa anaerob floraning ortiqcha ko'payishi bilan, o't suyuqligining tez va barvaqt dekon'yugatsiyalanishi, ularning hajmi va to'plamining o'zgarishi (shu jumladan ikkilamchi gidrofob o't suyuqligi to'plamining ko'payishi), ayniqsa anaerob floraning haddan tashqari ko'payishi bilan birga kechishi mumkin. Mikrobiota buzilganda o't suyuqligi metabolizmining yomonlashishi xo'jayinning metabolik yo'llarini sezilarli darajada yomonlashtiradi. Zamonaviy molekulyar tadqiqotlar natijalariga ko'ra, ichak biotsenozidagi o'zgarishlar

va o't toshlarining shakllanishi o'rtasida bog'liqlik mavjud. O't tosh kasalligi bilan og'riqan bemorlarda ichak bakteriyalari xilma-xilligi va ma'lum taksonlar, ayniqsa Bacillota filumi vakillari sonining kamayishi aniqlangan (Wang Q. et al., 2020). Shuningdek, O'TK bilan og'riqan bemorlarning ichagida Pseudomonadota filumi bakterial vakillarining haddan tashqari ko'payishi kuzatiladi, bu odatda *Escherichia*, *Salmonella*, *Vibrio* va *Helicobacter* kabi keng ko'lamli patogenlarni o'z ichiga oladi, va *Faecalibacterium*, *Lachnospira* va *Roseburia* kabi avlod vakillarining sezilarli darajada kamayishi.

Ichak mikrobiotasi o't suyuqligining muhim o'zgarishlarini ta'minlashga qodir bo'lgan bir nechta fermentlarni ishlab chiqaradi. Ushbu muhim fermentativ rollarga asoslanib, o'zgargan ichak mikrobiotasi o't suyuqligi va o't toshlari hosil bo'lishining ham sababi, ham oqibati bo'lishi mumkin deb hisoblanadi.

Mikrobiotaning o't litogenligiga ta'siri bir necha yo'nalishda amalga oshirilishi mumkin:

**1. Ichak bakteriyalari enterogepatik qon aylanishi davomida o't suyuqligi biotransformatsiyasini amalga oshiradi va ularning metabolizmini boshqaradi.**

Biotransformatsiyaning asosiy yo'llari ichak mikrobiotasi ishtirokida quyidagilar amalga oshiriladi: o't kislotalari tuzlarining gidrolazalari (O'K) bilan konyugatsiyalangan SK gidrolizi (SKning erkin va glitsin/tauringacha dekonyugatsiyasi),  $7\alpha$ -degidroksillanish (birlamchi SK (XK va XDXK) ning ikkilamchi SK (dezoksixol kislotasi (DXK) va litoxol kislotasiga aylanishi) kislotasi (LXK)), UDXKning  $7\beta$ -degidroksillanishi va LXK hosil bo'lishi (Wang Q. et al., 2020). SKning dekonyugatsiyasi ularning ichakda sodir bo'ladigan keyingi o'zgarishlari uchun asos bo'lib xizmat qiladi (Sitkin S., Pokrotnieks J., 2021).

A GJKlar ichak mikrobiotasining keng doirasi tomonidan ishlab chiqariladi, shu jumladan *Streptococcus*, *Bifidobacterium* va *Lactobacillus* obligat vakillarining faoliyati natijasidir. GJK faolligi ingichka va yo'g'on ichakda yashovchi kommensal bakteriyalarda ham keng tarqalgan. Gram-musbat ichak bakteriyalari GJKning xilma-xil tarqalish darajasiga ega (*Clostridium*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*), gramm-manfiy bakteriyalarda esa GJKning tarqalishi hozirgacha faqat *Bacteroides* vakillarida aniqlangan. Nima uchun ichak mikrobiotasi GJKni siqib chiqarishi noma'lum; ehtimol, bu dekon'yugatsiya suyuqlikning mikroblarga qarshi xususiyatlarini va mikrobiota uchun zaharliligini pasaytirishi hamda ularni ichakdagi mikrobiotaning keyingi modifikatsiyalari uchun qulay qilishi bilan bog'liq (Sitkin S. va boshq., 2021). Shuningdek, GJK faolligi oshganda ingichka ichakda mitsellalar hosil bo'lishi va xolesterin hamda lipidlarning so'rilishi buzilishi aniqlangan. Bu qon zardobidagi xolesterin va triglitseridlar miqdorini pasaytiradi deb taxmin qilinadi, chunki xolesterinning organizmdan chiqishi uning kamroq so'rilishi tufayli ortadi. Shu bilan birga, oshqozon-ichak trakti inson salomatligida muhim rol o'ynashiga qaramay, ichak mikrobiotasi tomonidan oshqozon-ichak trakti fermentativ funksiyasini tartibga solishning asosiy mexanizmlari ko'p jihatdan noma'lum ekanligi qayd etilgan. Oshqozon-ichak traktida GJK faolligini baholash o'ziga xos kimyoviy muhit, o'zgaruvchan taqsimot va mikrobiotaning yuqori dinamik xususiyatini

hisobga olgan holda juda murakkab vazifa hisoblanadi. Hozirgi vaqtda intakt muhitda ichak mikrobiotasining GJK faolligini noinvaziv baholash usullari mavjud emas (Khodakivskyi P.V. va boshq., 2021).

- B  $7\alpha$ -degidroksillanish faqat ichak mikrobiotasining ayrim sinflariga, *Clostridium* turkumiga mansub mikroorganizmlar (Devendran S., 2019) ishtirokida amalga oshiriladi. O't pufagi tosh kasalligiga (O'PTK) chalingan bemorlarda  $7\alpha$ -degidroksillovchi fekal bakteriyalar darajasi yuqori bo'ladi (kuchaygan *Clostridium* XIVa va *Clostridium* XVI klasterlari soni), bu esa ketma-ket ravishda quyidagilarga olib kelishi mumkin: ichakda  $7\alpha$ -degidroksilaza darajasining yuqorilashiga; ikkilamchi o't kislotalari darajasining oshishiga; DXK/XK nisbatining o'zgarishiga; ichakda xolesterin so'rilishining va uning o'tga sekretsiasining kuchayishiga; O'Pda xolesterinning tez kristallanishi va toshlar hosil bo'lishiga (Hussaini S.H. et al., 1995; Wells J.E. et al., 2000; Devendran S., 2019; Rezasoltani S. et al., 2019). O'PTK bilan og'rigan bemorlarda o't kislotalarini  $7\alpha$ -degidroksillovchi bakteriyalar darajasi nazorat guruhidagi bemorlarnikidan juda yuqori – 42 baravar ko'p ekanligi ko'rsatilgan (Wells J.E. et al., 2000). Shuni ta'kidlash lozimki, ba'zi  $7\alpha$ -degidroksillovchi O'K bakteriyalari, shu jumladan *Clostridium scindens* (*Clostridium* XIVa klasteri) va *Clostridium hiranonis* (*Clostridium* XI klasteri), o't kislotalarining  $7\beta$ -degidroksillanishi orqali ham UDXK ni LXXK ga aylantirishga qodir.
- B Hidroksisteroid degidrogenaza (HSDH) fermenti O'K biotransformatsiyasini induksiya qiladi va ichak mikrobiotasi tomonidan ko'p miqdorda ishlab chiqariladi. U O'K oksidlanishini katalizlab, okso-O'K oraliq mahsulotlarini hosil qiladi. HSDH ning asosiy vazifasi hali to'liq o'rganilmagan, ammo u hujayra biosintetik reaksiyalari uchun ekvivalentlarni ishlab chiqarish va kamaytirish orqali bakterial energiya hosil qiladi deb taxmin qilinadi (Ridlon J.M. et al., 2006).

Shunday qilib, ichak mikroblarining ushbu fermentativ rollariga asoslanib, o'zgargan ichak mikrobiotasi O'K profilining o'zgarishi va o't toshlari hosil bo'lishining ham sababi, ham natijasi bo'lishi mumkin deb hisoblanadi (Søreide K., 2017; Rezasoltani S. et al., 2019).

2. Toksik O'Klar (LXXK va DXK ning oshishi va UDXK ishlab chiqarilishining kamayishi), fermentlar va bakterial endotoksinlar natijasida yuzaga keladigan disbiyotik o'zgarishlar oqibatida ichak epiteliysining shikastlanishi, shuningdek, ichakning motor-evakuator funksiyasining buzilishi.
3. Mikrobiota tarkibida *Lactobacillus* vakillari darajasi pasaygan sharoitda xolesterinning assimilyatsiyasi, bog'lanishi va hujayra membranalariga kiritilishi hisobiga ichakda xolesterin so'rilishining kuchayishi (Grigor'eva I.N. et al., 2020).
4. Disbioz sharoitida bakterial xolesterin reduktaza ishlab chiqarilishining kamayishi, bu ferment xolesterinni erimaydigan koprostanolga aylanishini katalizlaydi (koprostanol keyinchalik najas bilan chiqariladi, shu bilan

- ekzogen xolesterin miqdorini kamaytiradi).
5. *Helicobacter* spp. ning ma'lum shtammlari mavjudligi o't pufagida xolesterin toshlari hosil bo'lishiga yordam berishi mumkin, bunda tosh hosil bo'lishini induksiya qilish uchun ureazopozitiv gelikobakteriyalar monoinfeksiyasi yoki kamida bitta ureazopozitiv gelikobakteriya bilan koinfeksiya zarur (Wu T. et al., 2013). *Helicobacter* spp. tomonidan ishlab chiqariladigan ureaza kaltsiyning cho'kishiga yordam beradi, bu esa o't toshlari shakllanishini boshlashi, shuningdek, o't pufagining yallig'lanish kasalliklari va O'PTK patogenezida ishtirok etuvchi interleykinlar IL-1, IL-6 va o'sma nekrozi faktori (TNF)- $\alpha$  kabi ko'p miqdorda yallig'lanishga qarshi va vazoaktiv moddalarning ajralib chiqishini rag'batlantirishi mumkin (Kasprzak A. et al., 2015).
  6. Bakteriyalarning ichakdan migratsiyasi va ichak bakteriyalari tomonidan o't yo'llarining kolonizatsiyasi: masalan, Oddi sfinkteri orqali o'n ikki barmoqli ichakdan translokatsiya yoki gematogen yo'l bilan jigarga tushib, keyinchalik o't bilan chiqarilishi. Kultura usuli natijalari turli kombinatsiyalarda o't, o't pufagi / o't toshlarida bioplyonka hosil qiluvchi bakteriyalarning birga yashashini aniqladi (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Capnocytophaga*, *Lactococcus*, *Bacillus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterobacter* yoki *Citrobacter* spp., *Morganella* spp., *Salmonella* spp. va *Helicobacter pylori*) (Lee D.K. et al., 2020). Bakteriyalar nukleatsiyaviy omil sifatida harakat qilib, ham pigmentli, ham xolesterinli o't toshlari shakllanishini boshlashi mumkin.
  7. Mikrobiotaning buzilishi va litogen parhezidagi yuqori xolesterin darajasi ichak o'tkazuvchanligini oshirishi mumkin, bu esa bakterial lipopolisaxarid (LPS) ning plazmaga anormal ravishda ajralib chiqishiga olib keladi. LPS ning ortiqcha miqdori yallig'lanish reaksiyasini faollashtirish orqali xolesterin to'planishiga va jigar shikastlanishiga sabab bo'ladi.
  8. O'zgargan ichak mikrobiomi kontekstida va o't metabolizmidagi o'zgarishlarni hisobga olgan holda, O'Kning ham, mikrobiotaning ham aniqlangan hujayra va molekulyar ta'sirlarini inobatga olsak, nafaqat O'PTK va o't pufagi adenokarsinomi o'rtasidagi, balki O'PTK va kolorektal rak o'rtasidagi assotsiativ bog'liqliklar ham ko'rib chiqilishi mumkin (Søreide K., 2017).

## O't Toshlarining Turlari

1-jadvalda odamlarda uchraydigan o't toshlarining uchta asosiy turi keltirilgan.

Xolesterin toshlari ko'pincha markaziy yadroga ega bo'lib, unda pigmentlar ustunlik qiladi. Ular bir xilda kalsiylashgan bo'lishi yoki kalsiylashgan qobiqqa ega bo'lishi mumkin. Boshqa holatlarda, bu toshlar kulrang-oq xolesterin cho'kindilaridan iborat bo'ladi. Asosan xolesterindan tashkil topgan kalsiylanmagan toshlar qorinning yuqori qismi diagnostik ultratovush tekshiruvida vizuallashadi. An'anaviy rentgenografiyada esa ular ko'rinmaydi

(rentgen-shaffof).

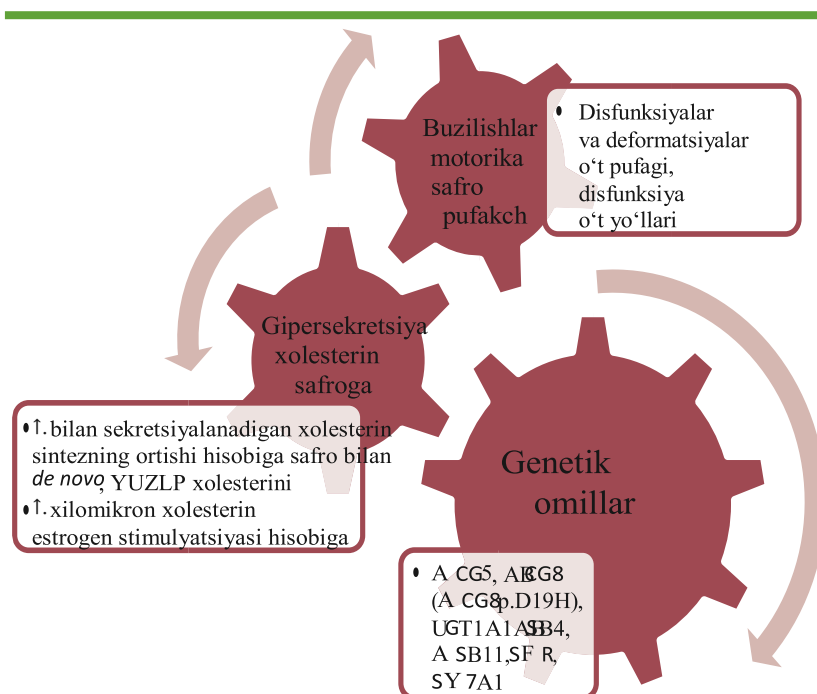
**Qora pigmentli toshlar** tut (tut mevasiga) yoki do‘lanaga o‘xshaydi va qora rangga ega. **Jigarrang pigmentli toshlar** – tuproqsimon-jigarrang, uqalanuvchan bo‘ladi. Bu ikkala turdagi toshlar ham ultratovush tekshiruvida, ham an’anaviy rentgenografiyada vizuallashadi.

*1-jadval. Odamlardagi o‘t toshlarining turlari (Leuschner U., 1996)*

Turi	Tarkibi	Tipik joylashuvi	Uchrash chastotasi	Aniqlash usuli
Xolesterin toshlari	>50% Tosh massasining xolesterin	O‘t pufagi	Barcha toshlarning 80–90% i	Rentgen-shaffof (rentgen nurlarida ko‘rinmaydi)
Jigarrang pigmentli toshlar	Kaltsiy bilirubin	O‘t yo‘llari (protokollari)	Biliar traktida operatsiyalardan so‘ng hollarning 10–20% ida	Rentgen-kontrast (rentgen nurlarida ko‘rinadi)
Qora pigmentli toshlar	Bilirubin polimerlari, dipirrolen, mitsin	O‘t pufagi, kamdan-kam hollarda – o‘t yo‘llari	10–20%, ayniqsa keksa yoshda	Rentgen-kontrast (rentgen nurlarida ko‘rinadi)

### **Xolesterinli o‘t toshlarining hosil bo‘lishi**

To‘plangan epidemiologik va klinik tadqiqotlar ma‘lumotlari, shuningdek, hayvonlar ustida va *in vitro* o‘tkazilgan fizik-kimyoviy eksperimentlar asosida xolesterin-xolelitiazning patofiziologiyasi va patogenezini bo‘yicha muhim konsepsiya taklif qilingan. Barcha toshlarning 80–90% ini tashkil etuvchi xolesterinli o‘t toshlari patogenezini ko‘p faktorli xarakterga ega bo‘lib, asosiy bosqichlarni o‘z ichiga oladi (6-rasm va 2-jadval): o‘tga xolesterinning haddan tashqari ko‘p sekretsiyasi, xolesterin monogidrat kristallarining cho‘kishining tezlashishi, o‘t pufagining to‘liq bo‘shamasligi, ichak disbiozi.



**6-rasm. Xolesterinli toshlar hosil bo'lishining patogenezi**

O't pufagida xolesterinli toshlarning shakllanishi o'tdagi xolesterinning konsentratsiyasi homeostazining buzilishi natijasidir. O't toshlari bo'lgan bemorlarda ichakda xolesterin so'rilish tezligi pastroq va yana 2-tur qandli diabet yoki insulinga rezistentlik bilan og'rikan bemorlarga xos bo'lgan fenotip, ya'ni nazorat guruhiga qaraganda xolesterin sintezining yuqori tezligi (Lammert F. et al., 2016). O'tning xolesterin bilan haddan tashqari to'yinishining bevosita oqibatlariga o't pufagi harakatchanligining pasayishi va mutsin gipersekretsiyasi kiradi. Xolesteringa o'ta to'yingan o't o't pufagini qoplagan epitelial hujayralarda xolesterin miqdorining ko'payishi tufayli o't pufagining qisqaruvchanligini bevosita pasaytiradi (Xu Q.W., Shaffer E.A., 1996). Ortiqcha xolesterin xolesterinning murakkab efirlariga aylanadi va shilliq parda hamda xususiy plastinkada saqlanadi; xolesterin efirlarining bunday to'planishi shilliq mushak hujayralari membranalarining sarkolemmasini qattiq qilib qo'yadi, bu esa xolestsistokinin 1 retseptorlari signallarining o'tkazilishining buzilishiga va G-oqsillar vositasida signal uzatilishining uzilishiga olib keladi (Lammert F. et al., 2016). Bundan tashqari, musinning o'tga ajralishi xolesterinning ortiqcha to'yinishi va gidrofob ikkilamchi o't kislotalari darajasining oshishi tufayli kuchayadi. Bu mushak hujayralarining xolestsistokinin retseptorlari disfunksiyasini va o't pufagining gipomotorligini keltirib chiqaradi, natijada o't pufagida toshlar paydo bo'lishi uchun yetarli bo'lgan o'tning qolish vaqti uzayadi. Yangi ajralib chiqadigan o'tning ko'p qismi ham to'g'ridan-to'g'ri ichakka yuboriladi, u yerda bakterial metabolizm sodir bo'ladi.

## 2-jadval. O't pufagida xolesterinli toshlarning shakllanish bosqichlari

O't pufagidagi xolesterinli toshlar	Asosiy patogenetik zanjirlar
1. Genetik omillar (variantlar yoki bir nukleotidli polimorfizmlar (SNP))	<p>Tez-tez uchraydiganlari: ABCG5, ABCG8 (ABCG8 p.D19H), UGT1A1</p> <p>Kamroq uchraydiganlari: ABCB4, ABCB11, CFTR, CYP7A1</p>
2. O'tning xolesterin bilan to'yinganligi – o't tarkibida juda ko'p xolesterin mavjud	<ol style="list-style-type: none"> <li>Jigarda haddan tashqari sekretiya hisobiga o't bilan sekretlanuvchi xolesterin: <ul style="list-style-type: none"> <li>Jigarda <i>de novo</i> sintezi hisobiga;</li> <li>Yuqori zichlikdagi lipoprotein (YuZLP) xolesterini (xolesterinning teskari transporti hisobiga hosil bo'ladi);</li> <li>Xilomikronlar hisobiga – asosan xolesterinni ichakdan jigarga olib o'tuvchi lipoprotein zarralari</li> </ul> </li> <li>Jigarda o't tuzlari yoki fosfolipidlarning sekretiyaning nisbatan normal xolesterin sekretiysi bilan birga pasayishi, shu jumladan estrogen stimulyatsiyasi hisobiga (G-oqsil bilan bog'langan estrogen retseptorlarining faollashuvi)</li> <li>Xolesterin giperseksretsiyasi va o't tuzlari giposekretiysi / fosfolipidlar giposekretiyaning birgalikdagi ta'siri</li> <li>Bu yo'llarning har birining litogen o't hosil bo'lishiga qo'shgan hissasi noaniqligicha qolmoqda</li> </ol>
3. O't pufagi motorikasining buzilishi	<p>Toshlar hosil bo'lishidan oldin mavjud bo'lgan o't pufagi disfunktsiyalari va deformatsiyalari, o't chiqarish yo'llari disfunktsiyasi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To'yingan o'tdan ko'p miqdordagi xolesterinning o't pufagi devori epiteliy hujayralari tomonidan o'zlashtirilishi devor qattiqligining oshishi hisobiga o't pufagining bo'shashini kechiktiradi</li> <li>Litogen o'tga javoban o't pufagi devorining surunkali yallig'lanishi (aseptik yoki bakterial) <ul style="list-style-type: none"> <li>□ Progesteron (endo/ekzogen) darajasining oshishi fonida o't pufagining gipomobilligi</li> </ul> </li> </ul>

<p>4. Xolesterinning o'tga tez fazaviy o'tishlari (xolesterin kristallarining cho'kishi bilan) o'tning xolesterin bilan haddan tashqari to'yinganligi natijasida</p>	<p>- Glikoproteinlar, mutsinlar va, ehtimol, boshqa heterogen nukleatsiyalovchi agentlar konsentratsiyasining oshishi</p> <p>- Mitsellyar xolesterinning to'liq tuzlanishini ta'minlash uchun o't kislotalari tuzlari va fosfatidilxolin molekularining yetarli miqdorda ajralmasligi</p> <p>- O'tda dezoksixol kislota ulushining ortishi</p> <p>- Omillar kombinatsiyasi</p>
<p>5. Ichak omillari:</p>	<p>- Xolesterin so'rilishining ortishi</p> <p>- Ichak peristaltikasining sekinlashishi</p> <p>- Ichak mikrobiotasining buzilishi ("Mikrobiota" bo'limiga qarang)</p>

Shvetsiyadagi egizaklarni o'rganish shuni ko'rsatdiki, o't-tosh kasalligi xavfining 25 foizi irsiyatga bog'liq (Katsika D. et al., 2005). Kelib chiqishi Lotin Amerikasi va Hindistondan bo'lgan guruhlarda O'TK holatlarining 50 foizigacha va undan ko'prog'i irsiy moyillik bilan bog'liq (Méndez-Sánchez N. et al., 2004). To'liq genomli assotsiativ tadqiqot (GWAS) Germaniya, Chili, Xitoy va Hindiston populyatsiyalarida o't toshlari hosil bo'lishi bilan bog'liq bo'lgan ABCG5-R50C va ABCG8-D19H genlarining ikkita asosiy variantini aniqlashga olib keldi (Di Ciaula A. et al., 2018). Past fosfolipidlar miqdori (LPAC) bilan bog'liq xolelitiaz tashxisi qo'yilgan bemorlarda ABCB4 mutatsiyasi mavjud bo'lib, u xolelitiazning erta boshlanishi va qaytalanishi bilan tavsiflanadi.

Odam xolelitogenezinining birlamchi patofiziologik nuqsoni jigar tomonidan biliar xolesterin ishlab chiqarilishining ko'payishi - o'tning xolesterin bilan haddan tashqari to'yinishi hisoblanadi (Lammert F. et al., 2016). Ortiqcha xolesterin xolesterinning murakkab efirlariga aylanadi va o't pufagi devorining shilliq qavati hamda xususiy plastinkasida to'planib, sarkolemma membranalarida o'zgarishlarni keltirib chiqaradi, bu esa xolestsistokinin I retseptorlari signal kaskadining yanada buzilishiga, shuningdek G-oqsillar orqali signal uzatilishining o'zgarishiga olib keladi (Wang D.Q. et al., 2004). O't pufagi diskineziyasi xolesterinli o't toshlari hosil bo'lishining keyingi hal qiluvchi patogenetik omili hisoblanadi. Xolesteringa boy ovqat o't kislotalari biosintezini oshiradi, gipomotor diskineziyaning mavjudligi esa o'tning litogenligini oshirishga va o't pufagi xolesterozini rivojlanishiga yordam beradi, bu esa o'z navbatida litogenezni kuchaytirgan holda mutsin ishlab chiqarilishini kuchaytiradi (Berr F., 2001). Estrogenlar jigarda xolesterin sintezi va ishlab chiqarilishini rag'batlantirish, shuningdek, o't kislotalari tuzlari ishlab chiqarilishini kamaytirish orqali o't pufagida xolesterin toshlarining hosil bo'lishini kuchaytiradi. Bunda, yuqorida ta'kidlanganidek, genetik komponent

muhim ahamiyatga ega.

Xolesterinli o't toshlarining shakllanishiga ma'lum omillar va sharoitlarning mavjudligi yordam beradi. Epidemiologik tadqiqotlarda bir qator xavf omillari aniqlangan (1-jadval). 3), toshlarning hosil bo'lishi yoki o'sishini tezlashtirishga yordam beradi (Ferrerres A.R., 2014).

Xolesterinli toshlar hosil bo'lishining oraliq bosqichi - biliar sladj yoki o't balchig'i: glyukoproteinlar, mutsin va xolesterin kristallarining yopishqoq aralashmasi hosil bo'lishidir. Shu bilan birga, pufak o'tida xolesterin va xolesterin monogidratiga boy mikroskopik pretsipitatlar aniqlanishi mumkin, bu makroskopik xolesterinli o't toshlari rivojlanishidan oldin sodir bo'ladi. Mutsin gel matritsasi xolesterinning kristallanishini va toshlarning o'sishini tezlashtiradi (Smith B.F., 1987).

Biliar sladj O'TK rivojlanishining har qanday bosqichida uchrashi mumkin. Bundan tashqari, amaliyotda biliar cho'kma ham, hosil bo'lgan toshlar ham xolangit yoki biliarga bog'liq pankreatitni keltirib chiqarishi mumkin.

### *3-jadval. Xolesterinli o't toshlari rivojlanishining xavf omillari*

<b>Modifikatsiyalanmaydigan</b>
Keksalik Ayol jinsi Etnik mansublik (genetik omillar) Irsiy moyillik
<b>Modifikatsiyalanuvchilar</b>
Parhezga oid Yuqori kaloriyali ovqat, yuqori uglevodli ovqat Xolesterin va yog' miqdori yuqori bo'lgan ovqat  Xolesterin va yog' miqdori yuqori bo'lgan, transyog' kislotalari (yog' kislotalarining transizomerlari) miqdori yuqori bo'lgan, sis-to'yinmagan yog'lar miqdori past bo'lgan oziq-ovqatlar Tozalangan uglevodlar miqdori yuqori bo'lgan ovqatlar D gipovitaminozi
<b>Hayot tarixi</b>
Past jismoniy faollik Uzoq muddatli ochlik Tez vazn yo'qotish Homiladorlik va tug'ruq Og'iz orqali kontratseptivlar  Estrogen o'rnini bosuvchi terapiya  Qon zardobidagi xolesterin miqdorini kamaytiruvchi preparatlarni qo'llash Sefalosporinlar, somatostatin analoglari, kalsiy preparatlari va boshqalarni qo'llash.
<b>Hamroh</b>

Metabolik sindrom  
Semizlik (ayollarda tana vazni indeksi  $>30 \text{ kg/m}^2$ ; erkaklarda abdominal (markaziy) semizlik)  
Bariatrik jarrohlik  
Dislipidemiya (gipertriglitsideremiya, YUZLP) Insulinga rezistentlik  
Qandli diabet 2-turi  
Jigarning alkogolsiz yog'li kasalligi Gepatit C, jigar sirrozi  
Helicobacter spp.  
B12 vitamini va foliy kislotasi yetishmasligi  
Anemiya (gemolitik, o'roqsimon hujayrali, talassemiya) Gastrektomiya, yonbosh ichak rezeksiyasi  
mukovissidoz  
O't pufagi va/yoki ichak motorikasining o'zgarishi (gipo- va diskineziya)  
Orqa miya shikastlanishi

Shunday qilib:

Jigar tomonidan xolesterinning gipersekretsiyasi xolesterinli o't toshlari hosil bo'lishining asosiy sababi hisoblanadi va ko'p jihatdan genetik moyillikka bog'liq. O't pufagi harakatchanligining pasayishi va tez fazali o'tishlar keyingi asoratlar hisoblanadi. Xolesterinli o't toshlari hosil bo'lishiga olib keladigan ichak omillariga xolesterin so'rilishining kuchayishi va o't kislotalari tuzlarining so'rilishining pasayishi kiradi.

## **Pigmentli toshlarning hosil bo'lishi**

Pigmentli toshlarning haqiqiy tarqalishi aniqlanmagan.

Xolesterinli o't toshlari tarkibida 30% gacha kalsiy bilirubinati bo'lishi mumkin va ba'zan "aralash" toshlar deb atalsa-da (Schafmayer C. va boshq., 2006), pigmentli o't toshlari asosiy tarkibiy qism sifatida kalsiy bilirubinati, Ca (HUCB) 2 ni o'z ichiga oladi. Xolesterin turli nisbatlarda "qo'ng'ir" toshlarda "qora" toshlarga qaraganda ko'proq bo'ladi, "qora" toshlarda esa o't steroni umuman bo'lmasligi mumkin. Har ikkala turdagi toshlarning "karkasi" o't daraxtini qoplovchi epitelial hujayralar tomonidan ajratiladigan aralash glikoprotein mutsin matritsasi iborat (Vitek L., Carey M.C., 2012) (1-jadval). 4, 7-rasm).

"Qora" pigmentli toshlar amorf bo'lib, asosan polimerlangan monokislotali konyugatsiyalanmagan kalsiy bilirubin (Ca (HUCB) 2 - mohiyatan sof kalsiy bilirubinati) yoki o'tda uchraydigan konyugatsiyalanmagan bilirubin, kalsiy, kalsiy, mis va boshqa metallarning polimersimon komplekslaridan iborat. Ular o't pufagining steril o't suyuqligida hosil bo'ladi va asosiy xavf omili "giperbilirubiniliya" (safroga ortiqcha bilirubin kon'yugatlarining sekretsiyasi) hisoblanadi. Bu, xususan, har qanday sababga ko'ra gemoliz, samarasiz eritropoez yoki konyugatsiyalanmagan bilirubinning indutsirlangan enterogepatik sikli natijasidir (Vitek L., Carey M.C., 2012).

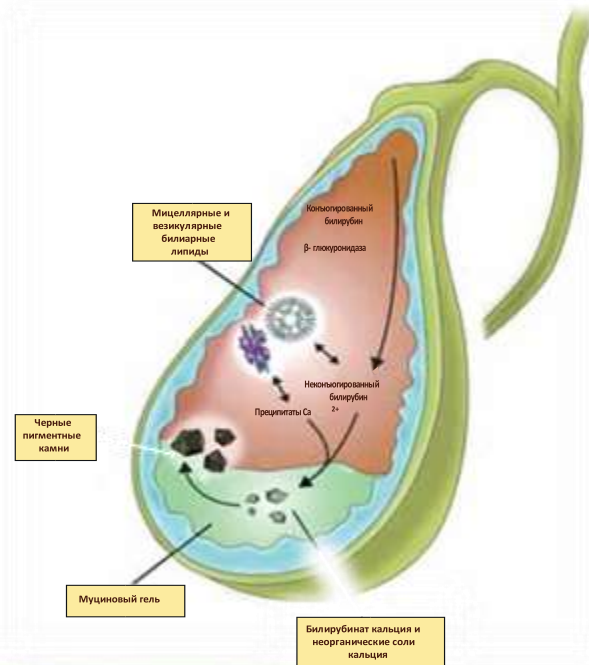
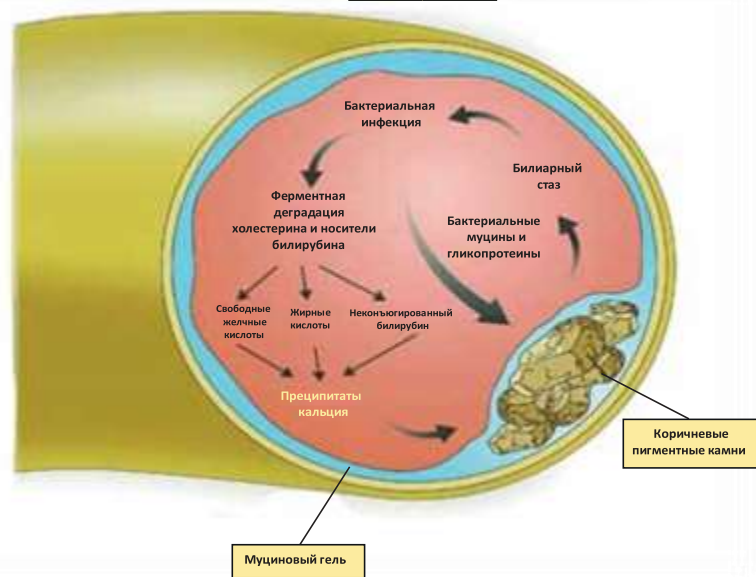
4-jadval. Pigmentli toshlarning shakllanish xavf omillari

Qora pigmentli toshlar uchun xavf omillari

Yonbosh ichak rezeksiyasi, yallig'lanishi, shuntlash

Yonbosh ichak funksiyasiga ta'sir qiluvchi parhez omillari, masalan, yuqori iste'mol  
uglevodlar yoki xolesterinni iste'mol qilish yoki alkogolni suiste'mol qilish  
B12 vitamini va foliy kislotasi yetishmasligi  
Kron kasalligi  
Asosiy gemolitik kamqonliklar (gemolitik, o'roqsimon hujayrali, talassemiya)  
Jigar sirrozida gipersplenizm  
Uzoq masofaga yuguruvchilarda oyoq kaftining shikastlanishi (shikastlanish gemolizi)  
Yurak klapanlarini protezlashda gemoliz  
mukovissidoz  
Jilber sindromi (monoglyukuronozilbilirubin sekretsiyasi)  
Giperparatireoz (o'tdagi ionlangan kalsiy darajasi)  
Gastrektomiya  
Qo'ng'ir pigmentli toshlar uchun xavf omillari  
Oddi sfinkterining harakat buzilishlari  
O'n ikki barmoqli ichakning yukstapapillyar divertikuli  
O't yo'llari jarrohligi tufayli o't yo'llarida strikturalar va choklar  
O't pufagi yo'llaridagi toshlar  
Parazitar infeksiya (tuxumlar va jasadlar asosan nematodalar va so'rg'ichlilardan)

"Jigarrang" o't toshlari doimo qatlamli bo'lib, tarkibida polimerlanmagan Ca (HUCB) 2 mavjud bo'lib, u bakterial fosfolipaza A1 tomonidan biliar fosfatidilxolinlarni gidrolizlash natijasida olingan palmitat va stearatning amorf kaltsiyli tuzlari (kaltsiyli "sovunlar") bilan cho'ktirilgan. Ular tarkibida konyugatsiyalanmagan (erkin) o't kislotalari va ularning tuzlari, kalsiy va xolesterin ham bo'ladi. Bu ko'pincha xolesterin bo'lmaydigan "qora" toshlardan farq qiladi (Cahalane M.J., Neubrand M.W., Carey M.C., 1988; Vitek L., Carey M.C., 2012).

**A****Б**

7-рasm. Патогенезининг схематик тасвири: A. O‘t pufagingining steril safrodagi "qora" pigmentli toshlar; B. yo‘g‘on ichakdan kelib chiqadigan aralash anaerob mikroflora bilan infitsirlangan o‘t yo‘llaridagi (o‘t pufagi kamdan-kam hollarda) "jigarrang" pigmentli toshlar (Donovan J.M., 1999; Vitek L., Carey M.C., 2012).

"Jigarrang" toshlar o‘t daraxtining har qanday joyida uchrashi mumkin, lekin kamdan-kam hollarda o‘t pufagingining o‘zida uchraydi. Ular har qanday etiologiyali obstruksiya va/yoki turg‘unlikka nisbatan ikkilamchi bo‘lgan anaerob bakterial infeksiya, shu jumladan nematodalar va so‘rg‘ichlilar bilan parazitlar zararlanish bilan bog‘liq. Ba’zida jigarrang toshlarning paydo bo‘lishiga o‘n ikki barmoqli ichakning yukstapapillyar divertikuli sabab bo‘ladi (1-jadval). 4), tarkibida anaeroblar mavjud (Sandstad O. et al., 1994). Jigarrang o‘t toshlari hosil bo‘lishi uchun o‘t yo‘llari jigar ishlab chiqaradigan  $\beta$ -D-glyukuronidlardan glyukuron kislotasini yo‘q qilishni katalizlovchi  $\beta$ -glyukuronidaza fermentini ishlab chiqaradigan anaerob mikrobiota bilan infeksiyalanishi kerak.

## O't-tosh kasalligi tasnifi

O't toshlari shakllanish mexanizmlarining zamonaviy tushunchasi ko'plab tadqiqotlarga asoslangan bo'lib, ularning natijasida O'TK shikastlangan gepatotsitlar tomonidan beqarorlashtirilgan o't hosil bo'lishi, keyinchalik xolesterin monogidrat kristallarining nukleatsiyasi, o't pufagining gipomotor disfunktsiyasi fonida mutsin matriksida kristallanish natijasi ekanligi isbotlangan. NOGRning III syezdida qabul qilingan OO'K tasnifi (Ilchenko A.A., 2004) (1-jadval). Zamonaviy tushunchalarga ko'ra, u ko'proq O'TK rivojlanishining bosqichi sifatida emas, balki muhim xavf omili sifatida qaraladigan biliar sladjni kodlashni nazarda tutmaydigan XKT-10 va XKT-11 bilan ma'lum darajada ziddiyatga kiradi. Tasnif mualliflarining ta'kidlashicha, O'TK rivojlanishi har doim ham yuqoridagi bosqichlardan izchil o'tavermaydi, asoratlar esa kasallikning har qanday bosqichida kuzatilishi mumkin.

Ushbu tasnifga ko'ra, surunkali toshli xoletsistit O'TKning bosqichlaridan biri hisoblanadi, bu uning patogenezi haqidagi zamonaviy qarashlarga mos keladi, unga ko'ra o't pufagi devorining yallig'lanishi aynan xolelitiaz tufayli yuzaga keladi.

Tosh oldi bosqichi (biliar sladj) biokimyoviy tekshiruv ma'lumotlari asosida emas, balki ultratovush tekshiruvi yordamida aniqlanadi. Bu yerda bosqichda o't tarkibidagi biliar sladj ko'rinishidagi o'zgarishlar tashxislanadi. Ushbu tasnif kasallikni boshlang'ich (tosh oldi) bosqichida tashxislash va O'TKni davolashning konservativ usullaridan kengroq foydalanish imkonini beradi.

### 5-jadval. O't-tosh kasalligi tasnifi

**I bosqich** - boshlang'ich yoki tosh oldi (biliar sladj) A. Quyuc bir xil bo'lmagan o't.

B. Biliar sladjning shakllanishi:

- mikrolitlar mavjudligi bilan;
- Zamazkasimon safro mavjudligi bilan;
- zamazkasimon o'tning mikrolitlar bilan birga kelishi.

**II bosqich** - o't toshlarining shakllanishi

A. Joylashuviga ko'ra:

- o't pufagida;
- umumiy o't yo'lida;
- jigar yo'llarida. B. Toshlar soni bo'yicha:

- yakka;
- ko'plik.

B. Tarkibiga ko'ra:

- xolesterinli;
- pigmentli;
- aralash.

G. Klinik kechishiga ko'ra:

- latent oqim;
- klinik alomatlar mavjud bo'lganda:
  - tipik o't sanchig'i bilan kechuvchi og'riq shakli;
  - dispeptik shakli;
  - boshqa kasalliklar niqobi ostida.

**III bosqich** - surunkali qaytalanuvchi kalkulez xoletsistit

**IV bosqich** - asoratlar

## O't-tosh kasalligining klinik ko'rinishi

1980-yillarning boshlariga qadar o't pufagidagi deyarli barcha toshlar alomatlarini keltirib chiqaradi deb hisoblangan; biroq O'TKning tabiiy tarixini o'rganish shuni ko'rsatdiki, ko'pchilik odamlarda kasallik alomatlarsiz va xavfsiz kechadi asosan va faqat 20% odamlarda kasallik belgilari va asoratlari paydo bo'ladi (Festi D., 2010; Shabanzadeh D.M. et al., 2016; Ahmed I. va boshq., 2021). Simptomsiz o't pufagi toshlari bo'lgan bemorlarda simptomlarning paydo bo'lish chastotasi yiliga 1-4% ni tashkil qiladi (Shabanzadeh D.M. et al., 2016). O't pufagidagi kattaroq (>10 mm), ko'p sonli va "eski" toshlar ko'pincha kasallikning asoratli kechishi va klinik ko'rinishini beradi.

Bemor nuqtai nazaridan, o't-tosh kasalligining asosiy belgisi og'riq hisoblanadi. Og'riq va boshqa abdominal alomatlar vaqt o'tishi bilan kuchayib, muntazam og'riq xurujlariga (o't sanchig'i) aylanadi va tibbiy yordamni talab qilishi mumkin (Ahmed I. va boshq., 2021).

O't-tosh kasalligining asosiy klinik sindromlari, belgilari, "niqoblari," shakllari va asoratlari 1-jadvalda keltirilgan. 6 va 7 (Dadvani S.A. va hammual., 2009; N.B.Gubergrits, 2010).

### 6-jadval. O't-tosh kasalligida asosiy klinik sindromlar

<b>1. Og'riq sindromi</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Og'riqlar, odatda, yog'li yoki achchiq ovqat iste'mol qilgandan, spirtli ichimliklar ichgandan, jismoniy zo'riqishdan keyin, ko'pincha kechqurun va tunda paydo bo'ladi.</li><li>-Og'riqlar epigastriyda va o'ng qovurg'a ostida joylashadi.</li><li>-Og'riq kuchli, ba'zan spastik xarakterda bo'lib, o'ngga va yuqoriga irradiatsiyalanadi.</li><li>-O't pufagida yallig'lanish hodisalari qo'shilganida og'riq birmuncha chegaralangan bo'lib qoladi.</li><li>-O't yo'llari perforatsiyasi va peritonitda og'riq tarqalgan bo'ladi. (butun qorin bo'ylab)</li></ul>
<b>2. Dispeptik hodisalar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-O'n ikki barmoqli ichakka o't tushishining buzilishi najas buzilishi (ko'pincha qabziyat), meteorizm, xurrak otish</li><li>-Duodenogastral va gastroezofageal reflyukslar (og'izda achchiq va metall ta'mi, kekirish, ko'ngil aynishi, qusish, yengillik keltirmaydigan)</li><li>-Patologik vissero-visseral reflekslar (o't pufagi oshqozon, ichak motorika buzilishlari og'irlik, kengayish, meteorizm, qabziyat)</li><li>-Ichak disbiozi (meteorizm)</li><li>-Biliar pankreatit va oshqozon osti bezi yetishmovchiligining rivojlanishi</li><li>-Ishtahaning yomonligi (ozishsiz)</li></ul>
<b>3. Najas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Ko'pincha - qabziyat, ichak bradiaritmiyasi</li></ul>

**buzilishlari**

6-jadval. Davomi

<b>4. Kardialgiya (reflektor stenokardiya)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 25-57% hollarda uchraydi.</li> <li>- O'tli sanchiq xurujiga to'g'ri kelishi mumkin</li> <li>- Ko'pincha keksalarda, ortiqcha vazn va koronar arteriyalar aterosklerozida</li> <li>- Miokard infarkti rivojlanishiga olib kelishi mumkin</li> <li>- Aritmiyalar - O'TKning 18,5% holatlarida</li> </ul>
<b>5. Pankreatik og'riq (biliar pankreatit)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ikkilamchi pankreatik yetishmovchilik (pankreatik fermentlarni faollashtirish uchun o't kislotalari yetarli bo'lmaganda) rivojlanishi mumkin, bu vazn yo'qotish, steatoreya, noqulaylik va qorin og'rig'i bilan namoyon bo'lishi mumkin.</li> <li>- najas buzilishi, A, D, E, K gipovitaminozlari ("shabko'rlik" va boshqalar), meteorizm, patologik sinishlar</li> </ul>
<b>6. Ruhiy-hissiy buzilishlar ("jahldor xarakter")</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gipoxondriya</li> <li>- Depressiya</li> <li>- Fobiyalar</li> <li>- Astenik hodisalar</li> </ul>
<b>7. Allergik sindrom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toshli xoletsistitning kuchayishi eshakem, Kvinke shishi, pollinozlar, dori va oziq-ovqat allergiyalari, kamroq hollarda bronxospazm, artralgiya, eozinofiliya bilan birga kechishi mumkin.</li> <li>- Doimiy, takroriy xarakterga ega</li> <li>- Antibakterial vositalar bilan davolanmaydi, ularni qabul qilish hatto kasallik belgilarini kuchaytirishi mumkin.</li> </ul>
<b>8. Sariqlik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Har doim ham aniq emas (subikteriklik)</li> <li>- Ko'pincha axlatning oqarishi (axoliyagacha), siydikning qorayishi bilan kechadi.</li> <li>- To'siq bartaraf etilgandan so'ng tezda kamayadi.</li> </ul>
<b>9. Vegetativ distoniya (disfunksiya)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gipotoniya</li> <li>- Bosh aylanishi</li> <li>- migren tipidagi bosh og'rig'i</li> <li>- Tez charchash</li> <li>- Uyqu buzilishi</li> <li>- jizzakilik</li> <li>- Terlash</li> </ul>
<b>10. O'TKning kam uchraydigan shakllari</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- "Chinni" o't pufagi (O't pufagi saratoni rivojlanish xavfi - 20%)</li> </ul>
<b>11. Latent shakli (tosh ko'tarish)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O'TKning eng ko'p uchraydigan shakli: bemorlarning 60-80 foizida uchraydi o't pufagida tosh bo'lganda va xoledoxda tosh bo'lgan bemorlarning 10-20 foizida</li> <li>- 10-15-yil ichida 30-50% bemorlarda O'TKning manifest shakllari va asoratlari rivojlanadi.</li> <li>- Tosh ko'tarishda jiddiy asoratlar ehtimoli</li> </ul>

yiliga 3-5% ga oshadi

### 7-jadval. O't-tosh kasalligi asoratlari

#### o't-tosh kasalligi asoratlari

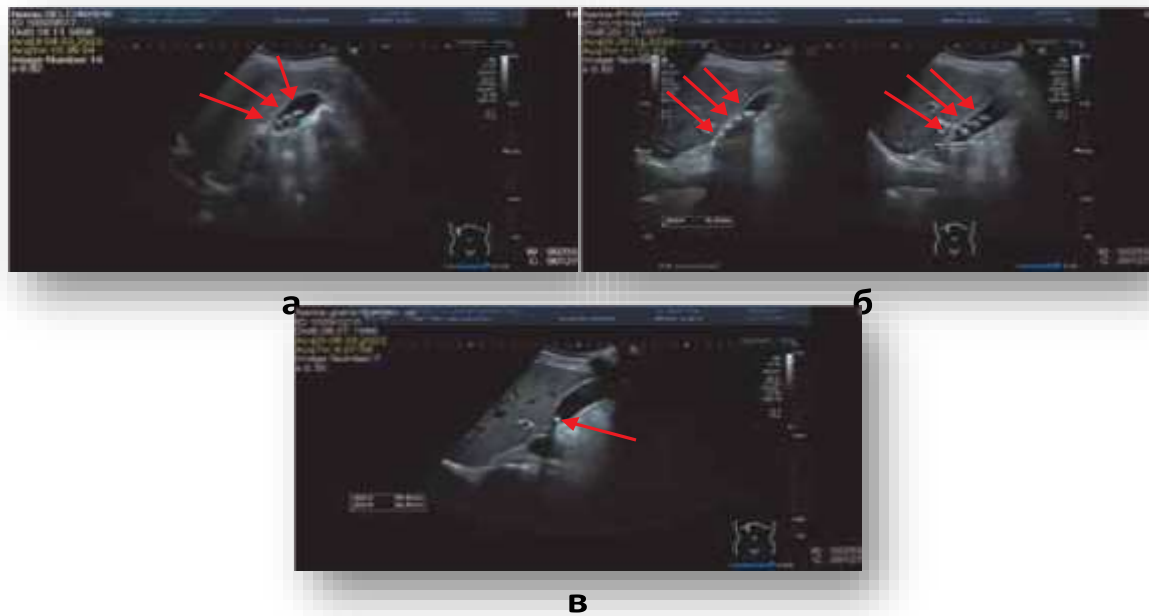
- Mexanik sariqlik
- O'tkir destruktiv xoletsistit, o'tkir xolangit
- O't pufagi perforatsiyasi, o'tli peritonit
- O't pufagi istisqosi
- O't pufagi empiyemasi
- O't-ichak oqmasi
- o't-toshli ichak tutilishi
- Biliar pankreatit
- Stenozlovchi papillit
- O't pufagi saratoni
- Ikkilamchi biliar jigar sirrozi

## O't-tosh kasalligi diagnostikasi

Anamnez yig'ildandan va umumiy klinik tekshiruvdan so'ng, o't-tosh kasalligiga shubha tug'ilganda asosiy diagnostika usuli **ultratovush tekshiruvi** (UTT) hisoblanadi.

Ultratovush vizualizatsiyasi hisoblangan sezgirlik va o'ziga xoslik 95% dan yuqori bo'lgan o't pufagi toshlari mavjudligini tasdiqlash uchun oltin standart hisoblanadi (Beenen E. et al., 2021) (8-rasm).

Qorin bo'shlig'i kompyuter tomografiyasi (KT) va magnit-rezonans tomografiyasi (MRT) sohasidagi ajoyib yutuqlarga qaramay, ultratovush tekshiruvi qorin bo'shlig'i alomatlari yoki o't yo'llari kasalligini ko'rsatadigan laboratoriya ma'lumotlari bo'lgan bemorlar uchun birinchi navbatdagi vizualizatsiya usuli bo'lib qolmoqda va ba'zi hollarda bu tashxis qo'yish va bemorni keyingi kuzatish uchun zarur bo'lgan yagona usul hisoblanadi. Bu usulning ma'lum afzalliklari quyidagilardan iborat: arzonligi, bemorning yaxshi ko'tara olishi, keng qamrovliligi, bemor uchun nojo'ya ta'sirlarning yo'qligi, ularni bemor yotgan joydan tortib shoshilinch yordam va jarrohlik bo'limigacha istalgan joyda amalga oshirish mumkin. Bundan tashqari, ultratovush tekshiruvining afzalligi shundaki, u biliar yo'l anatomiyasi va fiziologiyasiga oid bir qator ma'lumotlarni taqdim etadi (dinamik ultratovush tekshiruvi). (Sidhu P.S. et al., 2015; Rafailidis V. va boshq., 2021).



*8-rasm (a, b, v). Qorin bo'shlig'i a'zolarining UTT tekshiruvi. O't pufagi farqlanadi. O't pufagi bo'shlig'ida ko'p sonli (a, b) va yakka (v) konkrementlar ko'rinadi.*

Biroq, umuman olganda, UTT/MRT yordamida tosh turlarini farqlash mumkin emas. Masalan, kalsifikatsiyani faqat umumiy rentgenografiya yoki kompyuter tomografiyasi (KT) yordamida aniqlash mumkin.

MRTda biliar sladj va o't pufagi hamda o't yo'llari toshlarini ko'rish uslubiy jihatdan T2 tezkor spin-exo muallaq tasvirlarni (VI) yog' to'qimasidan kelayotgan signalni bostirgan va bostirmagan holda, T1-VI 3D tezkor gradiyentli aks-sadoni qo'llagan holda majburiy qo'llashga asoslangan.

O't pufagidagi biliar sladj quyidagi tarkib darajasi sifatida ko'rinadi:

- T2-VI da giperintensiv o'tga nisbatan o'rtacha gipointensiv;
- T1-VI da 3D tez gradiyentli aks-sado - gipointensiv o'tga nisbatan o'rtacha giperintensiv signal qo'llanildi.

O't toshlari T2-VI da, shuningdek, MR-xolangiopankreatografiyada T1 va T2-VI da MR-signal yo'q bo'lgan sohalar (gipointensiv tuzilmalar) ko'rinishida eng yaxshi ko'rinadi.

O't toshlarida oqsil makromolekulalarining mavjudligi (T1-VI da qisqaroq relaksatsiya vaqtiga ega bo'lgan) T1 yoki T2-VI da periferik gipointensiv signal bilan konkrement sohasidagi giperintensiv signalning markaziy qismi sifatida farqlanishi mumkin, shuningdek, T1-VI da giperintensiv signalning konkrementdan ustunligi kuzatilishi mumkin.

Bundan tashqari, o't pufagi toshlarida ularning markaziy qismlarida T2-VI da signal intensivligi yuqori bo'lgan sohalar farqlanishi mumkin. Bunga bunday toshlarning suv bilan to'lgan yoriqlari sabab bo'ladi, deb hisoblanadi.

MRT ham turli xil o't toshlarini farqlay oladi: xolesterinli va pigmentli. Xolesterinli toshlarga o'xshab, pigmentli toshlar odatda T2-VI da gipointensiv tuzilmalar sifatida farqlanadi, ammo xolesterinli toshlardan farqli o'laroq, ular T1-VI (3D tez gradiyentli aks-sado) da yuqori signal intensivligiga ega. Shu bilan birga, pigmentli toshlar yetarlicha keng signal intensivligi diapazoniga ega bo'lishi mumkin, bu ularning gidratatsiya darajasiga bog'liq.

Shunday qilib, o't pufagidagi xolesterin va pigmentli toshlarning MRT xarakteristikalari ularni T2-VI va T1-VI ma'lumotlari asosida farqlash imkonini beradi:

3D tez gradiyentli aks-sado (3D FSPGR) bilan T1-VI da:

- giperintensiv signal pigment toshlari (ko'pincha gipointensiv hoshiyali);
- gipointensiv signalning xolesterinli toshlari;

T2-VI da giperintensiv safro fonida toshlardan signal yo'q yoki u ifodalanmagan bo'ladi.

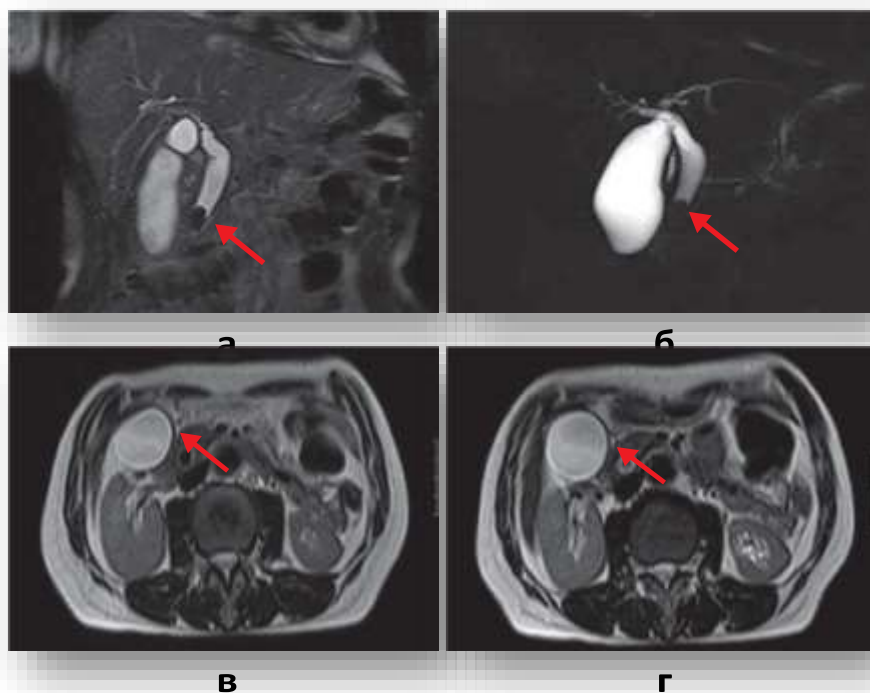
O't pufagi va yo'llari toshlarini tashxislashda MR-xolangiografiya (MRXPG) va keyinchalik uch o'lchovli rekonstruksiya o'tkazish muhim ahamiyatga ega bo'lib, ular o't pufagi ichidagi o'tning yuqori signal intensivligi fonida past signal intensivligiga ega tuzilmalar sifatida namoyon bo'ladi. Hatto kichik o'lchamdagi toshlar (2 mm gacha) MR-xolangiografiyada aniqlanishi mumkin. Ushbu usulning o'ziga xos xususiyati shundaki, o'rganilayotgan zonaning yupqa qatlamlarining ko'p sonli tasvirlari, odatda, aksial va frontal tekisliklarda olinadi. Yupqa kesmalar minimal torayishlarni, kichik to'ldirish nuqsonlarini yaxshiroq farqlash, shuningdek, qisman hajm artefaktlarini qoplash imkonini beradi. Yupqa kesimlarni tahlil qilish bilan bir qatorda, signalning maksimal intensivligi proyeksiyasini olish uchun MIP algoritmidan foydalangan holda ZD-rekonstruksiya amalga oshiriladi. Olingan uch o'lchamli tasvir oqim tizimining yanada aniq fazoviy tasvirini ta'minlaydi, murakkab torayishlarning ko'rinishini yaxshilab, obstruksiya darajasini aniq belgilash imkonini beradi hamda jarrohlik va endoskopik aralashuvlarni batafsil rejalashtirish imkonini beradi. MRXPG konkrementlarni ularning joylashuvidan qat'i nazar ko'rish imkonini beradi: o't pufagi, o't pufagi yo'li, jigar ichi yo'llari yoki umumiy o't yo'li.

MR-xolangiografiya bajarilganda, tasvirlarda konkrementlar o't pufagi bo'shlig'ida gipointensiv signal fokuslari sifatida ko'rinadi (9-17-rasmlar).



9-rasm (a, b, v). Qorin bo'shlig'i a'zolarining aksial tekislikdagi MRT: a - T2 VI yog'dan signalni bostirish bilan; b - T2 VI. O't pufagi bo'shlig'ida giperintensiv o'tga

nisbatan T2 da signal yo'qligi bilan dumaloq shakldagi konkrement aniqlanadi; v - MR-xolangiografiya - koronal tekislikda 3D tasvir. O't pufagi, umumiy jigar, umumiy o't yo'llari farqlanadi. O't pufagi bo'shlig'ida konkrement (gipointensiv giperintensiv o'tga nisbatan) ko'rinadi.



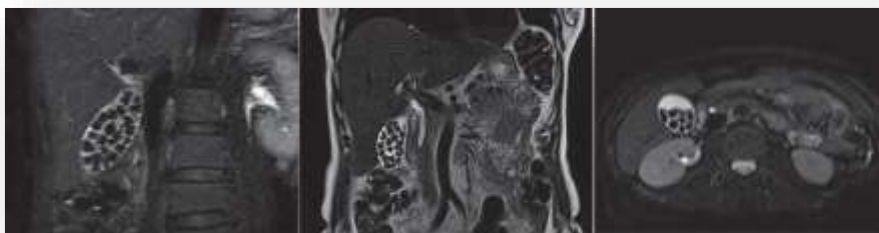
10-rasm (a, b, v, g). Koronal tekislikdagi jigar MRTsi. T2-VI yog'dan signalni so'ndirish bilan. Fater ampulasi (strelka) sohasida signal bo'yicha bir xil gipointensiv yirik konkrement mavjudligi bilan umumiy o't yo'lining kengayishi. Yuqori uchdan bir qismida to'siq mavjud bo'lgan o't pufagi, to'siq ustida bir xil giperintensiv o't (strelka): a, b - MR-xolangiografiya, 3D-toj tekisligida tasvir; v, g - T2-VI aksial tekisligi



11-rasm. Biliar ektaziya, xoledoxolitiyaz. Oddi sfinkteri proyeksiyasida (strelka) konkrement mavjudligi bilan umumiy o't yo'lining supraduodenal qismining kengayishi. Aniqlangan sohadan distalroqda yo'l deyarli ko'rinmaydi: a, b - MR-xolangiografiya, koronar tekislikda 3D tavsifi.



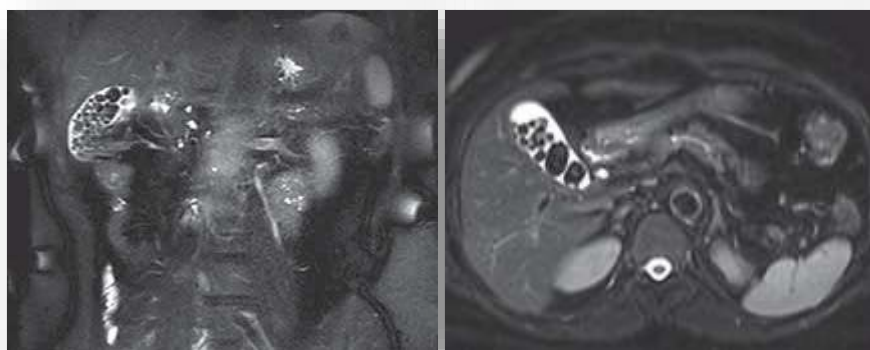
12-rasm (a, b). O't pufagi toshlari tuzilishi jihatidan bir xil bo'lmagan, gipointensiv bo'lib, T2 va T1-VI da giperintensiv signalning parchalangan mayda qo'shimchalari mavjud. T1-VI da - gipointensiv o'tga nisbatan giperintensiv bo'lib, gipointensiv obod-kom bilan: a - T2-VI koronar tekislikda yog'dan kelayotgan signalni bostirish bilan; b - T1-VI 3D tez gradiyentli aks-sado



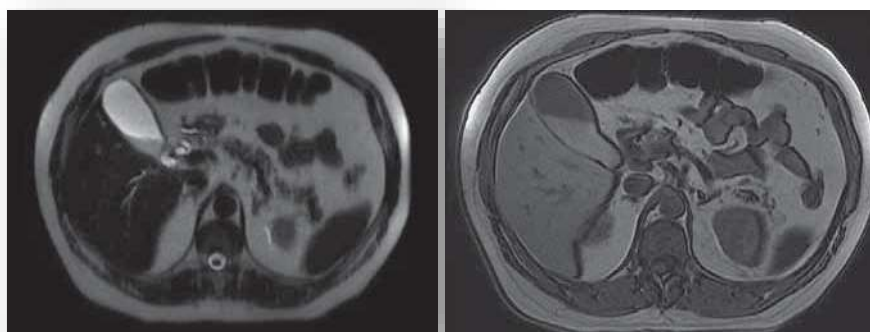
13-rasm (a, b, v). O't pufagining ko'p sonli konkrementlari. Giperintensiv safro fonida aniq, notekis konturli ko'plab gipointensiv tuzilmalar: a - MR-xolangiografiya, koronar tekislikda 3D tasvir; b - koronar tekislikda T2-VI; v - aksial tekislikda T2-VI



14-rasm (a, b, v). O't pufagi tubi sohasidagi gipointensiv tarkib darajasi bilan biliar sladj: a, b - koronar va aksial tekislikdagi T2-VI; v - MR-xolangiografiya



15-rasm (a, b, v, g, d, ye). Turli o'lchamdagi ko'plab gipo-intensiv konkrementlar, ko'proq konkrementlar o't pufagi tanasi va tubi sohasida joylashgan: a, b, v - T2-VI koronar tekislikda yog'dan kelayotgan signalni bostirish bilan (5 mm kesmalar); g - T2-VI aksial tekislikda yog'dan kelayotgan signalni bostirish bilan; d, ye - MR-xolangiografiya



16-rasm (a, b). O't pufagidagi biliar sladj: a - aksial tekislikda T2-VI; b - aksial tekislikda 3D tez gradiyentli aks-sado berish bilan T1-VI



*17-rasm. MR- xolangiografiya. Xoletsistektomiyadan keyingi biliar ektaziya. Xoledoxning distal uchdan bir qismida torayishi*

Boshqa zamonaviy diagnostika usuli **toshlarning zichligini** Xaunsfild shkalasi bo'yicha **baholovchi kompyuter tomografiyasi** hisoblanadi (Xaunsfild shkalasining o'rtacha ko'rsatkichi - 0 birlik [HU] distillangan suvning rentgen zichligiga mos keladi). KT qorin bo'shlig'ining umumiy rentgenoskopiyasini (rentgenografiyasini) 5-10 daqiqa davomida toshlarning zichligini baholash imkonini beruvchi aniqroq usulga almashtirish imkonini beradi, bunda kontrast dorilar qo'llanilmaydi. Umumiy rentgenografiya ma'lumotlariga ko'ra, o't pufagidagi toshlar taxminan +350-400 zichlik birligida (KT birliklari bilan solishtirganda) ko'rinish boshlaydi. Og'iz orqali litoliz qilish uchun mavjud bo'lgan toshlarning zichligi odatda +100 birlikdan oshsa, klassik rentgenologik tekshiruv natijalari davolash muvaffaqiyatiga yolg'on umid berishi mumkin. Tabl. 8-jadvalda kompyuter tomografiyasi ma'lumotlariga ko'ra o't pufagidagi toshlarning rentgen zichligi ko'rsatkichlari keltirilgan.

*8-jadval. O'TK bilan og'riغان bemorlarda o't pufagining kompyuter tomografiyasi ma'lumotlari bo'yicha toshlarning zichligi*

O'tning o'rtacha zichligi	Rentgen shaffof (kontrastsiz) toshlar	Kam kontrastli toshlar	Rentgenkontrast toshlar
10± 5 HU	70-75 HU gacha	75-100 HU	100 HU Ko'proq

### **O't pufagi konkrementlarini tashxislashda standart multispiral kompyuter tomografiyasi imkoniyatlari**

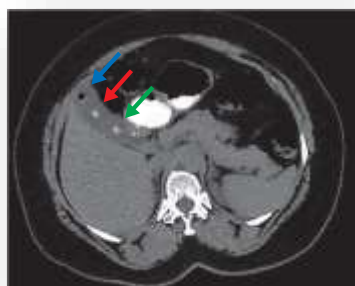
An'anaviy kompyuter tomografiyasida o't pufagidagi toshlar bo'shliq ichi kiritmalari sifatida ko'rinadi. Qora toshlar odatda ko'p sonli, mayda (< 5 mm), 50-75% hollarda rentgen-ijobiy bo'ladi. Jigarrang - yumshoq, qatlamlı, rentgen negativ. Aralash o't toshlari o't toshlari tarkibida 80% ni tashkil qiladi va tarkibida 20-50% xolesterin bo'ladi.

O't pufagidagi toshlarni jarrohlik yo'li bilan emas, balki muvaffaqiyatli davolash uchun xolesterin miqdori yuqori bo'lgan toshlarni aniq aniqlash zarur.

KTda toshlarning ko'rinishi ularning tarkibi, ohaklanish xususiyati va qatlamlanish, yoriqlar yoki gaz mavjudligiga qarab farqlanadi. Toshlar tarkibini tahlil qilish densitometrik zichlikni o'lchashga asoslangan bo'lib, u juda

o'zgaruvchan bo'lishi mumkin. O't pufagidagi toshlarning zichligiga qarab: yuqori, o'rtacha va past zichlikdagi toshlar, shuningdek aralash zichlikdagi toshlar farqlanadi (18-20-rasmlar).

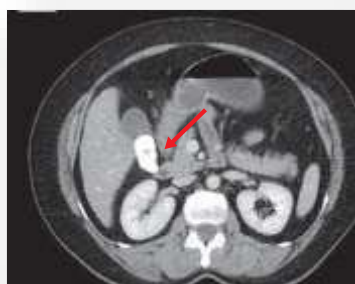
O't pufagidagi barcha toshlarning sezilarli qismi atrofdagi o't suyuqligi bilan taqqoslanadigan densitometrik zichlikka ega, bunday toshlar izodens bo'lib, an'anaviy KTda aniqlanmaydi. Qatlamdagi gaz (azot) KT da yaqqol ko'rinadi. Odatda, toshdagi gaz bilan to'lgan yoriqlarning uch nurli joylashuvi kuzatiladi. Gazning aniqlanishi o't pufagida konkrement borligini ko'rsatuvchi yagona KT belgisi bo'lishi mumkin.



*18-rasm. MR- xolangiografiya. Xoletsistektomiyadan keyingi biliar ektaziya. Xoledoxning distal uchdan bir qismida torayishi.*



*19-rasm. MSKT. O't pufagi konkrementining tuzilishida gazning uch barg ko'rinishidagi tipik tasviri*



*20-rasm. MSKT. O't pufagidagi yuqori zichlikdagi kalsifikatsiyalangan giperdensli konkrement*

Xolesterinli toshlar o'tga nisbatan izo- va gipodens bo'lishi mumkin. Xolesterin miqdori yuqori bo'lgan toshlarni ko'rish qiyin, chunki ular ko'pincha atrofdagi safro bilan zich bog'langan bo'ladi. Kalsinatsiyalangan toshlar o'tga nisbatan doimo giperdens bo'lib, KT da yaxshi farqlanadi.

Oddiy multidetektorli kompyuter tomografiyasida ma'lumotlar rentgen trubkasidagi kuchlanish 80 dan 140 kV gacha bo'lganda rentgen nurlanishining bitta energetik spektri yordamida yig'iladi. Kattalardagi oddiy kompyuter tomografiyasida ko'pchilik protokollar uchun standart naycha kuchlanishi 120 kV ni tashkil etadi va bu rentgen spektri "toza" xolesterin yangi toshlarini aniqlash uchun ma'lumot bermaydi.

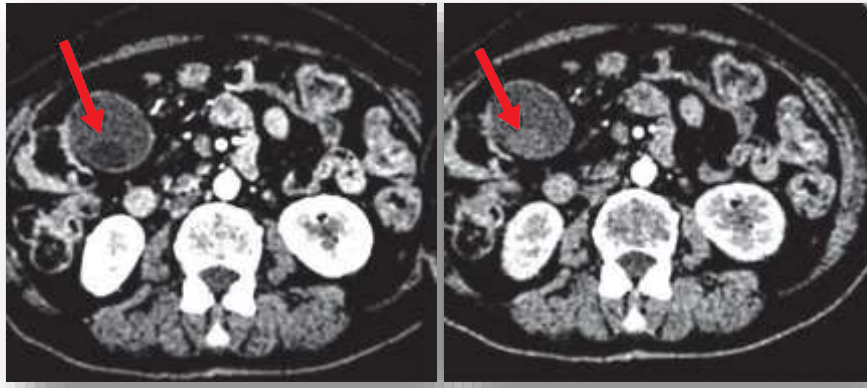
Biroq, zamonaviy nur tashxisida toshlarni baholashda "ikki energiyali" kompyuter tomografiyasidan - ikki energiyali spiral kompyuter tomografiyasidan foydalanishga tobora ko'proq e'tibor qaratilmoqda.

Ikki energiyali kompyuter tomografiyasini (DEKT) qo'llash imkoniyatlari

Yangi avlod ikki energetik yoki spektral kompyuter tomograflari ikki xil energiya darajasidan (trubkadagi kuchlanish 80 va 140 kV) foydalanadi. Ishlab chiqaruvchiga qarab, tomograf turli energiya darajalarida ishlaydigan har biri o'z detektoriga ega bo'lgan ikkita rentgen trubkasiga (Siemens, Germaniya) yoki past va yuqori energiyali kuchlanish o'rtasida rentgen trubkasini tez almashtiradigan bitta nurlanish manbaiga (GE Healthcare, AQSH) yoki past va yuqori energiyalar uchun bitta trubka va ikki qatlamli detektorlarga (Philips Healthcare, AQSH) ega bo'lishi mumkin.

Skanerlash texnologiyasi anatomik tuzilmalarning turli energetik sathlarda zaiflashuvi asosida ularning haqiqiy atom raqamini aniqlash uchun ikki xil foton spektri ma'lumotlarini olishga qaratilgan. Har qanday modda past va yuqori kV sathlarda tasvir olishda signalning turlicha kuchsizlanish darajasiga ega bo'ladi. Ikki energetik sathda skanerlash signalni susaytirishning turli koeffitsiyentlarini olish va bunda to'qimalarning turli kimyoviy tarkiblarini aniqlash imkonini beradi.

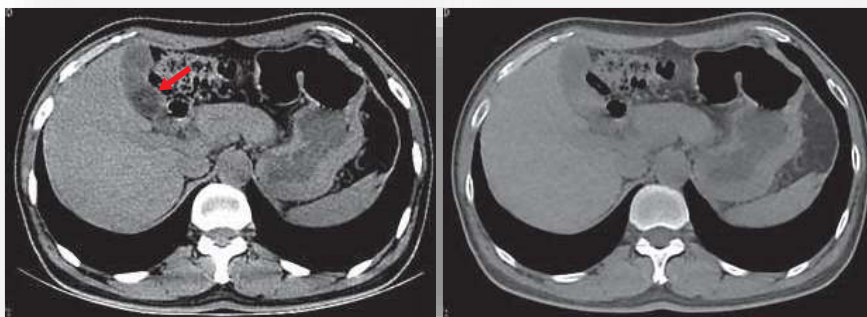
O't pufagidagi kalsiylanmagan konkrementlar 40 kV da skanerlanganda yaxshiroq aniqlanadi, ular gipodens tuzilmalar sifatida namoyon bo'ladi. Densitometrik farq konkretment va atrofdagi o't suyuqligining zichligi past bosimda har doim 20 birlikdan oshadi, holatlarning yarmida esa 60 birlikdan yuqori bo'ladi. Kalsinatsiyalanmagan konsentratlarning faqat bir nechtasi 70 KV va undan yuqori kuchlanishli naychada skanerlanganda ko'rinadi (21-rasm).



*21-rasm (a, b). O‘t-tosh kasalligida ikki energiyali kompyuter tomografiyasi (DEKT): a - 80 kV energiyali tasvirlar: o‘t pufagidagi gipodens tosh (strelka); b - 140 kV energiyali tasvirlarda: giperdens tosh (strelka).*

O‘t pufagida xolesterin miqdori  $>70\%$  bo‘lgan toshlarni aniqlash shu bilan cheklanadiki, hatto kalsiy tarkibiy qismlarining kichik foizi (1-10%) ham densitometrik zichlikka sezilarli ta‘sir ko‘rsatadi va ularni xolesterinli deb aniqlab bo‘lmaydi.

DEKTda tasvirlarni qayta ishlash va baholash professional ish stantsiyasida dasturiy ta‘minot yordamida amalga oshiriladi. 40 keV va 140 keV energiyali polixromatik tasvirlar olinadi (22-rasm). Olingan ma‘lumotlarga postprotsessing ishlovi berish fotonlarning yutilish darajasidagi farq tufayli bir xil elektron zichlikdagi to‘qimalarni farqlash imkonini beradi. Shunday qilib, turli tuzilmalar o‘rtasidagi kontrastlik farqi maksimal darajada ortadi. Post-qayta ishlash usullari virtual monoxromatik vizualizatsiya (VMI) va virtual kontrast bo‘lmagan tasvirlarni (VNC) o‘z ichiga oladi.



*22-rasm (a, b). O‘t tosh kasalligi bilan og‘rigan bemorning KT tekshiruvi (monoxromatik tasvirlar): a - 40 kV energiyali gipodens konkret aniqlanadi (qizil strelka); b - 140 kV energiyali o‘t pufagidagi tosh ko‘rinmaydi*

Virtual kontrastsiz tasvirlar postkontrast tasvirlardagi yod miqdorini

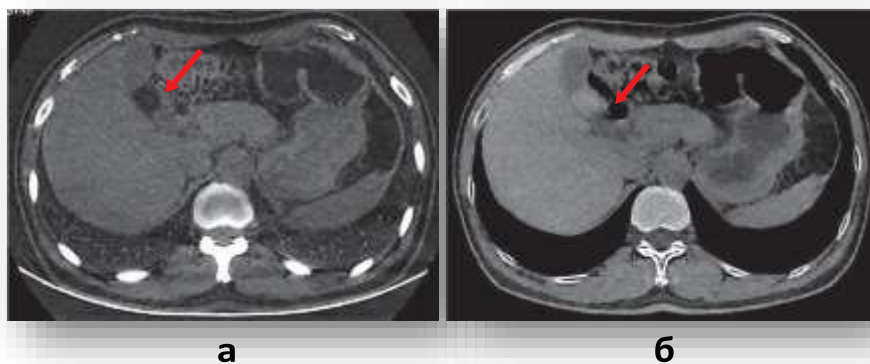
ayirish orqali olinishi mumkin. Miqdoriy baholar yodning yutilish miqdori va kuchaytirish darajasini o'z ichiga oladi, ularni sof yod xaritasi yoki yod tarkibi kuchaytirilmagan virtual tasvirlar ustiga rangli qilib qo'yilgan qo'shimcha xaritalar yordamida olish mumkin.

Dasturiy ta'minot voxeldagi dominant materiallarning nisbatlarini aniqlash uchun ishlatiladi. Proporsiyalar ma'lum bo'lganda, har bir tashkil etuvchini ayirish yoki ajratishdan keyin turli tasvirlar hosil bo'lishi mumkin. Post-qayta ishlash rekonstruksiya qilishda ma'lum materiallar uchun turli xil tasvirlarni yaratish imkonini beradi. Kalsiy moddalari va lipidlarning tasvirlarini olish uchun ular asosida juft vizuallashtirish amalga oshiriladi (23-rasm).

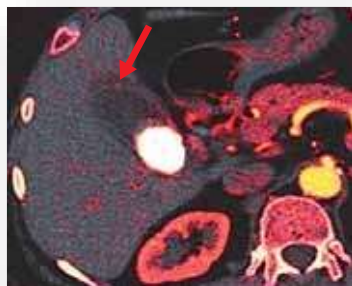
Yod qo'shilgan ikki energetik KT tasvirlari o'tkir xoletsistitda o't pufagi devorining teshilishini aniqlashni yaxshilashga yordam beradi (24-rasm).

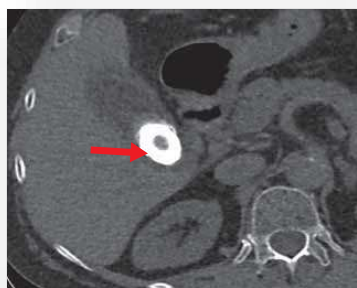
Yod xaritalarini tuzishda o't pufagi saratonini ko'rish ancha osonlashadi, chunki karsinoma yod to'planishining ko'payishini namoyon qiladi.

Atom raqamlari xaritasi (Rho/Z) - bu ishlab chiqilgan DECT ilovasi bo'lib, u zararlanish o'chog'idagi atom raqamlarining qiymatlarini hisoblashga yordam beradi, bu esa turli moddalarni ajratish imkonini beradi.



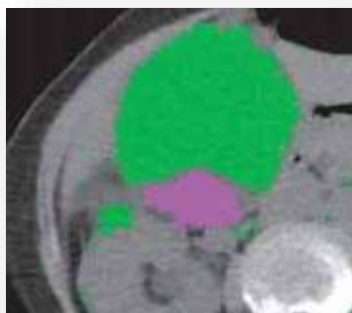
*23-rasm (a, b). O't pufagidagi xolesterinli tosh: a - kalsiy asosidagi tasvirlarda past zichlikdagi tosh sifatida aniqlanadi; b - lipid asosli tasvirlarda yuqori zichlikdagi tosh sifatida aniqlanadi.*





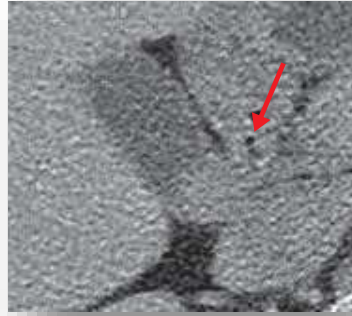
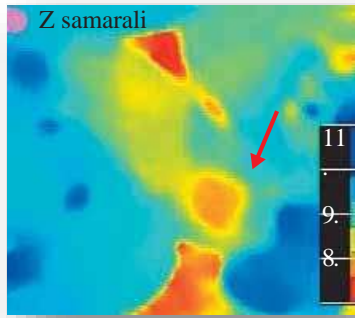
*24-rasm (a, b, v, g). O'tkir kalkulez xoletsistitda DEKT: a - kuchaytirilmagan virtual tasvir: o't pufagidagi katta tosh (strelka); b, v - 80 keV va 140 keV energiyali tasvirlar o't pufagi devorining qalinlashishi va uzluksiz kontrastlanishini ko'rsatadi (strelka); g - yod qo'yilgan tasvir o't pufagi devorining kontrastlanish nuqsonini aniqlaydi (strelka), bu o't pufagi teshilishining prediktori hisoblanadi.*

Turli kuchlanishlarda olingan tasvirlarda toshlarning zichligi o'lchanadi, toshning  $Z_{\text{eff}}$  ( $Z$  effective, samarali atom soni) o'ziga xos ko'rsatkichi aniqlanadi va ikki energetik nisbat kabi o'ziga xos ko'rsatkichlar hisoblanadi. Ko'rib chiqilayotgan matoning o'rtacha atom qiymatlari ranglarga aylantiriladi (25-rasm).



*25-rasm. Jarayondan keyingi ishlov berishda xolesterinli toshni xaritalash (siren rangi).*

Maxsus dasturlar avtomatik ravishda toshning rangli xaritasini tuzadi va uning kimyoviy tarkibini taxmin qilish imkonini beradi. Bunday  $Z$ -atom xaritasi yordamida konkrementning xolesterin komponentini tezda aniqlash mumkin (26-rasm).



**26-rasm (a, b). Xolesterin konkrementining tasviri (strelka): a - z-atom xaritasida; b - 140 kV energiyali monoxromatik tasvirda.**

O‘t tosh kasalligi bilan og‘rigan bemorni olib borish taktikasi haqidagi masalani hal qilish uchun zarur **laboratoriya tekshiruvlari** ham o‘tkaziladi, jumladan qonning klinik tahlili, siydikning umumiy tahlili, koprogramma, yo‘g‘on ichak mikrobiotasi holatini baholash (disbioz uchun najas ekish yoki najasdagi yo‘g‘on ichak mikrobiotasini PZR-RV usuli bilan miqdoriy aniqlash), qonning biokimyoviy tahlili (ALT, AST, IF, GGTP, lipidogramma, qand, amilaza, lipaza, umumiy + to‘g‘ri bilirubin, PTI). Zarur hollarda bemorga qo‘shimcha ravishda ezofagogastroduodenoskopiya o‘tkaziladi.

Leykotsitlar va C-reaktiv oqsil miqdorining ko‘payishi yallig‘lanish jarayoni (o‘tkir/surunkali xoletsistit, xolangit yoki pankreatit) tashxisini tasdiqlashi mumkin, ammo 20% hollarda aniqlanmaydi. Jigar funksiyasi paneli (bilirubin, ALT, AST, IF, GGTP), shu jumladan lipaza, differensial tashxisni ajratishda yordam berishi mumkin, bunda o‘t yo‘llari obstruksiyasi (bilirubin), jigar hujayralarining shikastlanishi (AST, ALT) va/yoki o‘t yo‘llari endoteliysi shikastlanishi (GGT, ALP) farqlanadi.

## Differensial diagnostika

O‘TK mavjudligi alternativ tashxisni e‘tiborsiz qoldirib, klinitisni chalg‘itmasligi va "ko‘r" qilmasligi kerak. Differensial tashxis quyidagi holatlarni o‘z ichiga olishi, ammo ular bilan cheklanmasligi kerak (1-jadval). 9):

### 9-jadval. O‘t-tosh kasalligining differensial diagnostikasi

O‘t-tosh kasalligining differensial diagnostikasi	
o‘t yo‘llari kasalliklari	Boshqa organlar va tizimlar kasalliklari

<ul style="list-style-type: none"> <li>- O't sanchig'i</li> <li>- O'tkir/surunkali xoletsistit</li> <li>- O'tkir/surunkali xolangit</li> <li>- O't pufagining xolesterinli polioplari</li> <li>- O't pufagi devorining diffuz distrofik kalsifikatsiyasi ("chinni" o't pufagi)</li> <li>- O't pufagi adenomiyatozi (o'choqli, segmentar va diffuz)</li> <li>- O't pufagi adenomasi</li> <li>- O't pufagining biliar intraepitelial neoplaziyasi</li> <li>- Past va yuqori darajadagi yomon sifatli intrakistoz papillyar neoplazmalar</li> <li>- O't pufagi saratoni*</li> </ul>	<p>Gepatitlar Pankreatitlar Gastritlar Oshqozon yoki o'n ikki barmoqli ichak yara kasalligi Piyelonefrit yurak-qon tomir patologiyasi o'pka patologiyasi</p>
<p>* O't pufagidagi polioplalar &gt;1,5 sm, harakatsiz "toshlar," o't pufagi devorining eksentrik qalinlashishi yoki jigardan tashqari o't yo'llarining o't pufagi yo'lga kirish joyida boshlanadigan obstruksiyasida o't pufagi saratoniga shubha qilish kerak</p>	

Biliar sladjning shakllanishi omillar kombinatsiyasi bilan bog'liq murakkab jarayondir. Ko'p hollarda, atrof-muhit omillariga javoban O'TK rivojlanishiga individual moyillikni belgilovchi genetik asos mavjud. Ovqatlanishning miqdoriy va sifat jihatidan buzilishi, noqulay ekologik vaziyat, gipodinamiya, psixo-emotsional zo'riqishlar o'tning fizik-kimyoviy tarkibini beqarorlashtiruvchi omillar sifatida biliar sladj patogenezida katta ahamiyatga ega. Biliar sladj shakllanishining quyidagi xavf omillari ajratiladi, ular ma'lum darajada O'TK shakllanish omillariga o'xshash (1-jadval). 10).

### 10-jadval. Biliar sladj rivojlanishining xavf omillari

<b>Biliar sladj rivojlanishining xavf omillari</b>
Genetik
Demografik: ayol jinsi, keksa yosh, geografik yashash joyi
Parhez: ochlik, past kaloriyalı parhez, parenteral ovqatlanish o't pufagining qisqarish qobiliyatini pasaytirishga va Oddi sfinkteri spazmiga olib keladi
Tibbiy: gastroduodenostaz, oshqozon rezeksiyasi, bu xoletsistokinin sintezining pasayishiga va o't pufagi motorikasining pasayishiga olib keladi
Gematologik: eritrotsitlarning osmotik xususiyatlarining pasayishi bilan kechadigan gemoliz, anemiyalar, oshqozon rezeksiyasi yoki olib tashlanishidan keyin Kastl omili sekretsiyasining pasayishi
O't pufagining qisqarish qobiliyatining pasayishiga olib keladigan o't pufagi xolesterozı va toshsiz xoletsistit
O't pufagi va o't yo'llari anomaliyalari
Papillosfinkterotomiya va gemikolektomiya
Biliar sladjga hissa qo'shadigan funksional giperbilirubinemiya
Homiladorlik: giperestrogenemiya va giperxolesterinemiya orqali
Dori terapiyasi

O't kislotalarining enterogepatik aylanishining buzilishi va so'rilishining buzilishiga olib keladigan ichak kasalliklari

Sintetik funksiyaning buzilishi bilan jigar patologiyasi: xolesterin va o't kislotalari sintezining pasayishi

Oshqozon-ichak trakti tomonidan shikoyatlari bo'lmagan odamlarda biliar sladj nisbatan kam uchraydi - 1,7-4% hollarda. Biliar tarqalganlik sladja gastroenterologik shikoyatlari bo'lgan shaxslar orasida 7,5% ni tashkil etadi, biliar dispepsiyaning klinik ko'rinishlari bo'lgan shaxslarda esa 24,4-55% ga yetadi. Biliar sladj mavjud bo'lganda 1 yil ichida o't toshlarining shakllanish chastotasi 20% va undan yuqori bo'lishi mumkin (Kucheryaviy Yu.A., Cheremushkin S.V., 2022).

Biliar sladjning shakllanishida bir nechta bosqichlar ajratiladi:

- o'tning xolesterin bilan o'ta to'yinishi;
- pro- va antinukleirlovchi omillar o'rtasidagi dinamik muvozanatning buzilishi;
- xolesterin kristallarining nukleatsiyasi va pretsipitatsiyasi;
- kristallarning mikrolitlarga agregatsiyalanishi va ularning keyingi o'sishi.

Agar safro tarkibida aralash mitsellalar tomonidan solyubilizatsiya qilinishi mumkin bo'lgan miqdordan ko'proq xolesterin bo'lsa, u xolesterin bilan haddan tashqari to'yinadi, multilamellar pufakchalar ("suyuq kristallar") paydo bo'ladi va bu xolesteringa boy pufakchalarning cho'kma hosil qilib birlashishi xolesterinning qattiq kristallari hosil bo'lishidan oldin sodir bo'ladi. O'tning xolesterin bilan o'ta to'yinishi o't pufagining ikkilamchi gipomobilligini keltirib chiqaradi, chunki ko'p miqdordagi xolesterin o't pufagini qoplagan epitelial hujayralar tomonidan yutiladi. Ortiqcha xolesterin o't pufagi devorida to'planadi, bu silliq mushak hujayralari sarkolemma membranasining qattiqligini oshiradi va signal uzatilishini buzadi. O't pufagining dastlabki xususiy motor faolligi ham muhim ahamiyatga ega, chunki o't pufagi bo'shalishining sekinlashishi va o'tning dimlanishi uning presipitatsiyasini va devor oldi, keyin esa bo'shliqli biliar sladjning shakllanishini kuchaytiradi. Shunga qaramay, o't pufagining xolesterin kristallari bilan haddan tashqari to'yingan o't suyuqligi sog'lom odamlarda tez-tez uchraydi - bu mikrokristallar o't pufagining normal postprandial qisqarishi paytida o'n ikki barmoqli ichakka tashlanishi mumkinligini ko'rsatadi. O't pufagida tosh hosil bo'lishiga moyilligi bo'lgan bemorlarda o't glikoproteinlari va mutsin kabi yadro hosil qiluvchi omillar, shuningdek o't pufagi harakatchanligining buzilishi ushbu mikro- bir necha oy yoki yillar davomida makroskopik o't toshlariga aylanadigan kristallar (1-jadval). 11 va 27-rasm).

### *11-jadval. Biliar sladj variantlari*

#### **I variant Mikrolitiaz**

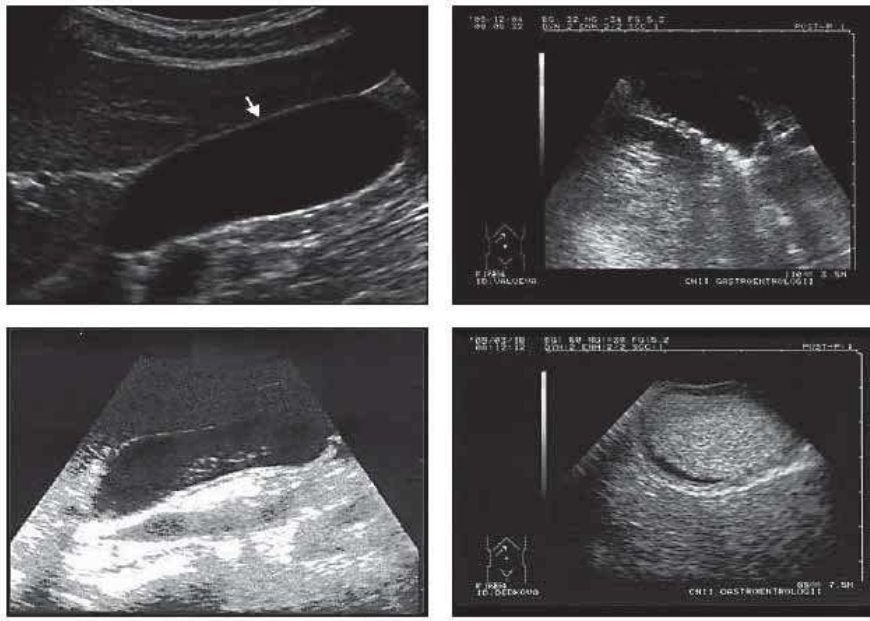
Nuqtaviy yakka yoki ko'p sonli siljiydigan giperexogen hosilalar ko'rinishidagi giperexogen zarralarning muallaqligi, akustik soya bermaydigan, o'zgartirishdan keyin aniqlanadigan bemorning tana holati

**II variant**  
**Laxtalar**  
**zamazkasimon**  
**safro**

Akustik soya bermaydigan va siljiydigan o't laxtalarining turli zichligi yoki kamdan-kam hollarda laxta orqasida zaiflashish ta'siri bo'lgan exonevrotik safro

**III variant**  
**Zamazkasimon**  
**safro mikrolitlar**  
**bilan birga kelishi**

Bunda mikrolitlar bir vaqtning o'zida surtmasimon o't laxtasi tarkibida ham, o't pufagi bo'shlig'ida ham bo'lishi mumkin.



### *27-rasm. Biliar sladj variantlari*

**Billiar sladjni davolash va oldini olish** umumiy rejimni tashkil etish va bajarishdan boshlanishi lozim. Jismoniy faollikning pasayishi O‘TK xavfini oshiradi, jismoniy faollikning oshishi esa kasallikning oldini olishga yordam beradi.

Xolelitiazni qaytarish, shuning uchun jismoniy zo‘riqishga alohida e‘tibor berish kerak. Diyetoterapiyaga katta ahamiyat beriladi. Ammo O‘TK rivojlanishida parhez tarkibining ahamiyati noaniq, ziddiyatli va tahlil qilish qiyin, shuningdek, randomizatsiyalangan nazorat qilinadigan tadqiqotlar (RKT) mavjud emas (Bakulin I.G. va hammual., 2021).

Biliar sladj bilan og‘rigan bemorlarda xoletsistektomiya ortiqcha muolaja hisoblanadi. Biliar sladj bilan og‘rigan bemorlarda xoletsistektomiyada o‘t toshlari 20% dan kam hollarda aniqlanadi (Rojas B. et al., 2022), laparoskopik xoletsistektomiyaning nisbatan yuqori xavfsizligiga qaramay, jarrohlik davolash 4-13% hollarda asoratlarga olib keladi (Radunovic M. et al., 2016).

Peroral dori-darmonli litoliz usulini joriy etish O‘TKni davolashda yangi davrni boshlab berdi. Shu bilan birga, O‘TKning tosh oldi bosqichi sifatida biliar sladjga katta e‘tibor qaratilmoqda, chunki bemorlarda biliar sladj terapiyasida ursodezoksixoliy kislotasi (UDXK) preparatlaridan foydalanish maqsadga muvofiq va samarali hisoblanadi (Radchenko V.G. va hammual., 2014; Bakulin I.G. va hammual., 2021).

UDKB ichishga qabul qilinganda ko‘p omilli va murakkab ta‘sir bilan tavsiflanadi (Radchenko V.G. va hammual., 2014; Gavrilova N.P. va hammual., 2019). O‘TKda UDXKning farmakologik ta‘siri yaxshi o‘rganilgan va meta-tahlil ma‘lumotlari yoki ko‘p sonli RKI bilan tasdiqlangan, isbotlanganlik darajasi A. Og‘iz orqali yuborilgan UDXK och va yonbosh

ichakning yuqori qismida passiv transport bilan va yonbosh ichakning terminal qismida faol transport bilan tezda soʻriladi. Odatda kiritilgan dozaning 60-80% soʻriladi. UDXKning soʻrilishi ovqat bilan birga qabul qilinganda kuchayishi va endogen oʻt kislotalari tomonidan oʻt kislotalari sekretsiyasi pasaygan bemorlarda (masalan, xolestaz bilan ogʻrigan bemorlarda) kamayishi mumkin.

UDXK ogʻiz orqali qabul qilinganda oʻt kislotalarining umumiy hajmidagi ulushi 60% gacha oshadi, bu esa toksik gidrofob oʻt kislotalarining UDXK oʻrmini bosishiga va shunga mos ravishda ularning soʻrilishi va jigarga tushishini kamayishiga olib keladi. UDXK mitoxondriyalar disfunktsiyasi, sitoxrom C ning membranadan hujayra sitozoliga chiqishi va keyinchalik apoptoz rivojlanishi, hujayra ionlari gomeostazining buzilishi va nekroz orqali hujayra oʻlimi kabi zaharli oʻt kislotalarining taʼsirini oldini oladi. Shuningdek, UDXK gepatotsitning hujayra membranasiga kirishga qodir boʻlib, u zaharli oʻt kislotalari va etanol metabolizmi mahsulotlarining zararli taʼsiriga yanada chidamli boʻladi. Rossiya gastroenterologlar ilmiy jamiyatining dolzarb tavsiyalariga koʻra (2012 y.) (Ivashkin V.T. va hammual., 2018), biliar sladjning barcha shakllarini davolashda bazis dori vositasi UDXK boʻlib, u 1 oydan 3 oygacha tana vazniga 10-15 mg/kg dozada bir kecha-kunduzda bir marta buyuriladi. Davolash kursi biliar sladjning shakliga bogʻliq. Giperexogen zarrachalar koʻrinishidagi biliar sladj uchun hatto bir oylik davo kursi ham yetarli boʻlishi mumkin. BSning boshqa shakllarida davolash kursi uzoqroq, ammo odatda 3 oydan oshmaydi. Davolashning 3 oygacha boʻlgan muddatlarida ursoterapiyaning samaradorligi BS turiga qarab 75-85% ni tashkil qiladi. Zarur hollarda, davolash oʻt yoʻllaridan biliar sladj toʻliq chiqib ketguncha davom ettiriladi. 3 oyda bir marta ultratovush tekshiruvi va qonning biokimyoviy tekshiruvi (umumiy xolesterin, ALT, AST, IF, GGTP darajasi) oʻtkaziladi.

## **Xoletsistektomiya va postxoletsistektomiyadan keyingi sindrom**

Anʼanaga koʻra, ushbu toifadagi bemorlarda oʻt pufagida toshlar mavjudligi operatsiyaga koʻrsatma hisoblanadi. OʻTKda tanlov operatsiyasi **xoletsistektomiya** (XE) uning turli variantlarida hisoblanadi. Teri orqali **xoletsistolitotomiya** qoʻllanilishi operatsiyadan keyingi yuqori retsiv chastotasi (10-yil davomida 41,46%) bilan cheklangan (Zou Y.P. et al., 2007). Teri **orqali xoletsistostomiya** operativ oʻlim va asoratlar xavfi yuqori boʻlgan bemorlarda oʻtkir toshli xoletsistitda xoletsistektomiyaning muqobili hisoblanadi (McKay A. et al., 2012).

Dunyoda birinchi xoletsistektomiyani 1882-yilda nemis olimi va jarrohi Karl Langenbax (Carl Johann August Langenbuch, 1846-1901) amalga oshirdi. Rossiyada bu operatsiyani birinchi navbatda prof. Yu.F. Kosinskiy (1889-yil) bajargan. S.P. Fedorov, I.I. Grekov, A.V. Martinov biliar yoʻl xirurgiyasining rivojlanishiga ulkan hissa qoʻshdilar (Dederer Yu.M. va hammual., 1983). Soʻnggi yigirma yil ichida innovatsion

texnologiyalarning jadal rivojlanishi tufayli an'anaviy xoletsistektomiya o'rnini kam invaziv usullar egalladi - **laparoskopik xoletsistektomiya** (LXE) birinchi marta Germaniyada Erich Muche (1985 y.) tomonidan amalga oshirildi va **miniy kirish yo'li bilan xoletsistektomiya** yoki "minixoletsistektomiya" (MXE; M.I. Prudkov, 1986 y.) (Vetshev P.S. va hammual., 2005).

Hozirgi vaqtda xoletsistektomiya simptomatik O'TK bilan og'riqan bemorlar uchun standart davolash usuli bo'lib, eng keng tarqalgan va qimmat jarrohlik amaliyotlaridan biri hisoblanadi. Masalan, 2019-yilda Buyuk Britaniyada 74 373 ta xoletsistektomiya (rejali kasalxonaga yotqizilgandan so'ng 61 584 ta) amalga oshirilgan (Surgical Workload Outcome Audit Database (SWORD)). Bugungi kunga qadar NHS kasalxonasi epizodlari statistik ma'lumotlarini to'playdigan Internetga asoslangan platforma. Kirish: <https://www.augis.org/>

Simptomsiz xolelitiaz, odatda, davolashga ko'rsatma hisoblanmaydi. Biroq, bu qoidadan bir nechta **istisnolar** mavjud :

- "Chinni" o't pufagi
- O't pufagida bir vaqtning o'zida o't toshlari va tez o'suvchi poliplarning mavjudligi
- Diametri >30 mm bo'lgan simptomsiz toshlar

Doimiy o't sanchig'i va xoletsistit, o't pufagi empiyemasi va o't pufagi teshilishi kabi asoratlar **jarrohlik aralashuviga** klassik **ko'rsatma hisoblanadi**. Qolgan hollarda, xoletsistektomiyadan tashqari, shifokor ixtiyorida O'TKni davolashning kam invaziv va noinvaziv usullari - ekstrakorporal zarba to'liqli litotripsiya (EUVL) va peroral litoliz mavjud.

O't tosh kasalligini rejali jarrohlik yo'li bilan davolash (ko'rsatmalar mavjud bo'lganda), odatda, davolash kursi. Parhezga rioya qilish fonida bemorga 1 oy davomida poliferment preparatlar, antisekretor vositalar va spazmolitiklar qabul qilish tavsiya etiladi. Zarur hollarda antibakterial preparatlar, pre- va probiotiklar buyuriladi. Bajarilgan xoletsistektomiyadan so'ng reabilitatsiya davolash kursini o'tkazish tavsiya etiladi, jumladan (yuqorida sanab o'tilgan vositalardan tashqari) kuniga 5-10 mg/kg tana vazni dozasi 6 oygacha UDXX qabul qilish.

O't tosh kasalligi bilan og'riqan bemorga jarrohlik aralashuvini tavsiya etar ekanmiz, jarrohlik yo'li bilan davolash o't tosh kasalligining mohiyatini emas, balki uning oqibatlarini bartaraf etish ekanligini doimo yodda tutishimiz lozim. Xoletsistektomiya "og'irlashtiruvchi holatlar"siz (keksalik va qarilik, O'TKning uzoq muddatli anamnezi, o'tkir toshli xoletsistit, mexanik sariqlik va boshqalar) rejali ravishda bajarilganda qoniqarli natijalarga erishilganligi sababli, jarrohlar ko'pincha o't pufagini olib tashlash kasallik muammosini to'liq hal qiladi, deb hisoblashadi (Ilchenko A.A., 2004). Afsuski, bunday emas. O't pufagini olib tashlash o't pufagidagi simptomatik toshlarni davolashning standart usuli hisoblansa-da, u simptomlarning yo'qolishini kafolatlamaydi. Odamlarning bir qismi (40% gacha) operatsiyadan keyin ham

ogʻriq va abdominal simptomlarni boshdan kechirishda davom etishi mumkin (Larsen T.K., 2007). Xususan, operatsiyadan oldin bemorlarda kuzatilgan doimiy ogʻriq xoletsistektomiyadan keyin taxminan 20% odamda, *de novo* - ogʻriq esa deyarli 14% odamda kuzatiladi (Lamberts M.P., 2013). Shikoyatlar hatto xoletsistektomiya oʻtkazgan OʻTK simptomsiz kechayotgan bemorlarda ham paydo boʻladi. Bemorlarning 25 foizi oʻzini his qilishida oʻzgarish yoʻqligini, 29 foizi ahvoli yomonlashganini, uchdan bir qismida esa qorin ogʻrigʻi qayta boshlanganini aytadi. Xoletsistektomiyadan keyin har yili 2 dan 12% gacha bemorlar nogiron boʻlib qolmoqda. Operatsiyadan keyin OʻTK qaytalanishi tez-tez uchraydi (10% gacha va undan koʻp).

30-40% bemorlarda **postxoletsistektomik sindrom (PXES)** rivojlanadi (Luman W., 1996, Gubergris N.B. va hammual., 2006; S.A.Dadvani va hammualiflar, 2009). Ushbu atama umumlashtiruvchi boʻlib, u quyidagilarni ifodalash uchun keng qoʻllaniladi xoletsistektomiyadan keyin yuzaga keladigan bir qator simptomlarni bartaraf etish. Simptomlar orasida qorinda biliar va nobiliar ogʻriqlar, oshqozon-ichak buzilishlari, dispepsiya, jigʻildon qaynashi, koʻngil aynishi, qusish, sariqlik va xolangit kuzatiladi (1-jadval). Xoletsistektomiyadan soʻng koʻpincha doimiy diareya yoki qabziyat va meteorizm paydo boʻlishi haqida xabar beriladi. Baʼzi odamlarda operatsiyadan keyingi doimiy simptomlarning sababi oʻt-tosh kasalligi emas, balki funksional oshqozon-ichak kasalliklari boʻlishi mumkin. Shunga qaramay, xoletsistektomiyadan keyin qorin boʻshligʻi simptomlarining paydo boʻlishini izchil patofiziologik tushuntirish mavjud emas, taxminan 5 foiz odamlarda esa qorindagi doimiy ogʻriqning sababi nomaʼlumligicha qolmoqda.

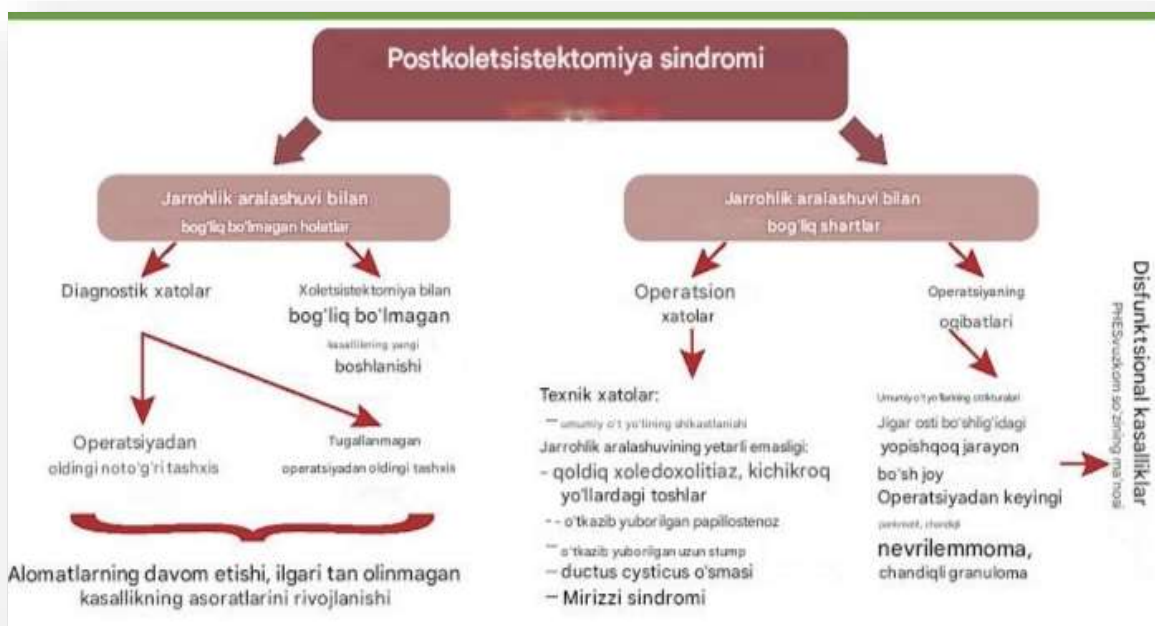
#### *12-jadval. PXES rivojlanishiga olib keluvchi sabablar*

- Kechki operatsiya (toshning oʻt yoʻliga oʻtishi, oʻtkir xoletsistit, ikkilamchi jigar biliar sirrozi va b.)
- Operatsiyadan oldin va operatsiya paytida toʻliq boʻlmagan tekshiruv (oʻt yoʻlidagi toshlar va strikturalar, papillostenoz, operatsiyaning toʻliq boʻlmagan hajmi)
- Texnik xatolar (kanallarning shikastlanishi, tor xoledoxoduodenoanastomoz, drenajlarni notoʻgʻri oʻrnatish va boshqalar).
- Bemorlarning PXES profilaktikasi boʻyicha tavsiyalarni bajarmasligi (ortiqcha tana vazni, gipodin-Miya, notoʻgʻri ovqatlanish rejimi va boshqalar.)

PXES etiopatogenezi toʻgʻrisidagi asosiy maʼlumotlar 28-rasmda keltirilgan.

*28-rasm. Postxoletsistektomik sindromning etiologiyasi va patogenezi (Gubergris N.B. va hammual., 2006).*

Ya.S. Simmerman (2006) fikriga ko‘ra, "PXES" atamasi "bu so‘zning to‘g‘ridan-to‘g‘ri ma‘nosida faqat uning olib tashlanishi tufayli o‘t pufagi funksiyalarining yo‘qolishi bilan bog‘liq bo‘lgan hollarda qo‘llanilishi kerak" (1-jadval). 13).



### 13-jadval. Postcholetsistektomik sindromning asosiy ko‘rinishlari

#### PXESning asosiy ko‘rinishlari

- Umumiy o‘t yo‘lining kompensator kengayishi, sekin bo‘shatilishi bilan
- Jigardan tashqari o‘t yo‘llarida bosimning oshishi bilan Oddi sfinkteri disfunktsiyasi va spazmi (xolelsistektomiyadan keyin bemorlarning yarmidan ko‘pida rivojlanadi)
- Surunkali duodenal obstruksiya
- ikkilamchi pankreatik yetishmovchilik
- Xologen diareya

**PXES diagnostikasi** klinik ko‘rinishlar, anamnez va jismoniy ma‘lumotlarga asoslanadi. Qo‘shimcha tadqiqotlar skrining va aniqlashtiruvchi tadqiqotlarga bo‘linadi. Skrining usullariga qonda ALT, AST, GGTP, ishqoriy fosfataza, bilirubin, amilaza, lipaza, qonning lipid spektrini aniqlash; morfin-prostigmin yoki morfin testini o‘tkazish

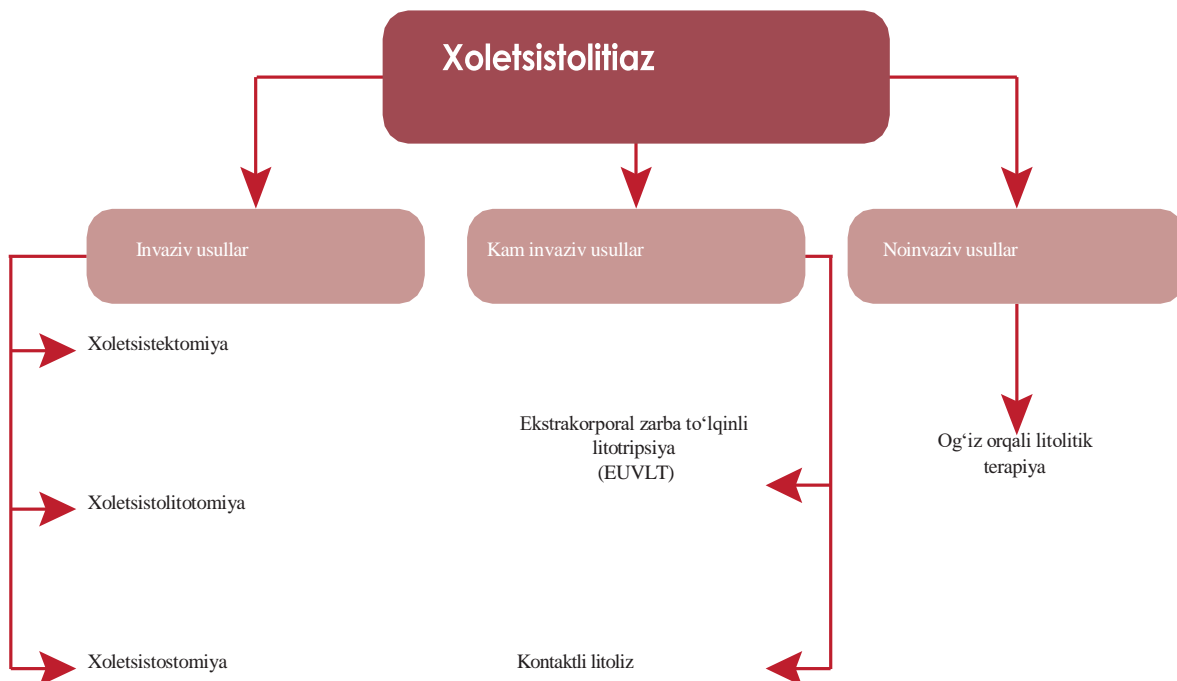
kiradi; Ultratovush tekshiruvi, shu jumladan yog‘li nonushtalar va sekretinli sinama yordamida dinamik ultratovush tekshiruvi; gepatobilissintografiya; ezofagogastroduodenoskopiya. Aniqlashtiruvchi diagnostik usullar sifatida endoskopik retrograd xolangiopankreatografiya va Oddi sfinkteri manometriyasi hisoblanadi (Seliverstov P. va hammual., 2020).

O‘t tosh kasalligini jarrohlik yo‘li bilan davolashga bag‘ishlangan bo‘limni yakunlar ekanmiz, shuni ta’kidlash kerakki, afsuski, jarrohlik yo‘li bilan davolashni tavsiya etuvchi ultratovush tashxisi shifokori yoki jarrohning yuqori obro‘si ko‘pincha operatsiyani **maqsadga muvofiq bo‘lmagan** hollarda amalga oshirishga olib keladi. Shu bilan birga, xoletsistektomiyaga yuborilayotgan ko‘plab bemorlar o‘t pufagining o‘zi emas, balki faqat toshlar olib tashlanadi deb noto‘g‘ri o‘ylashadi (!) va jarrohlik aralashuvining ehtimoliy oqibatlari (PXES, O‘TK qaytalanishi) haqida deyarli hech narsa bilishmaydi.

# O‘T-TOSH KASALLIGINI DAVOLASH

## Asosiy davolash usullari

O‘t-tosh kasalligini davolash usullarini shartli ravishda invaziv (jarrohlik), kam invaziv va noinvaziv usullarga bo‘lish mumkin (Leishner U., 2001) (29-rasm).



29-rasm. O‘t-tosh kasalligini davolash usullari (Leishner U., 2001).

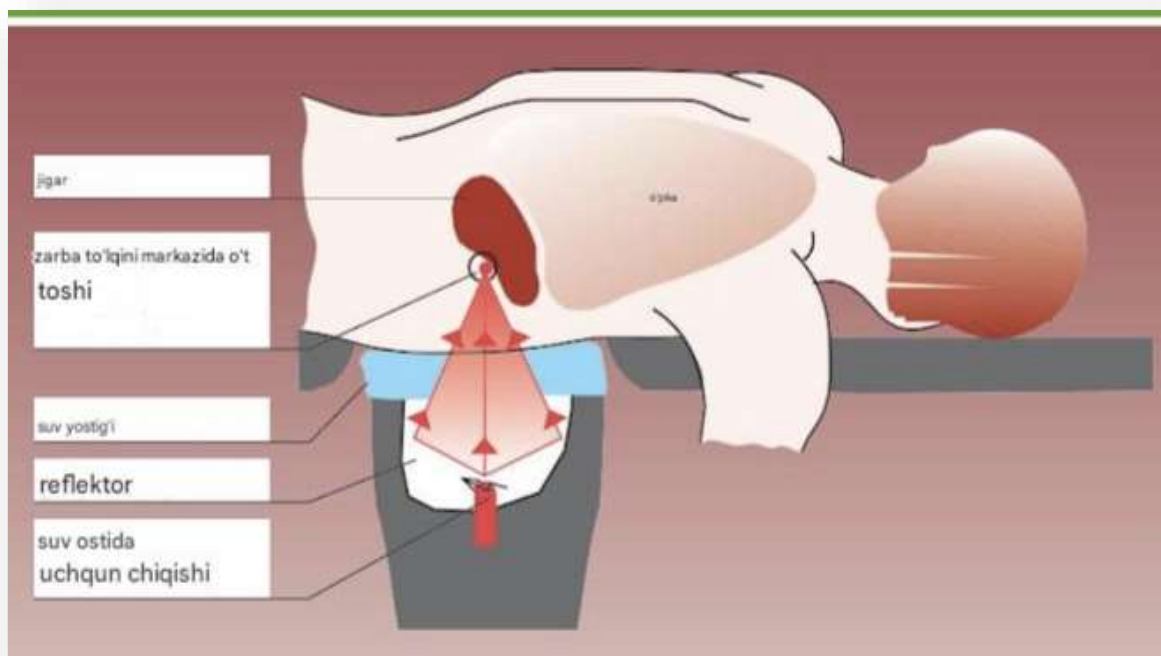
## Ekstrakorporal zarba to‘lqinli litotripsiya

Ekstrakorporal zarb to‘lqinli litotripsiya (EUVL) o‘t pufagining qisqarish qobiliyati saqlangan holda diametri 20 mm dan oshmaydigan asoratlanmagan yakka o‘t toshlarini konservativ davolashda qo‘llaniladi.

EZTL asosida pyezoelektrik yoki elektromagnit usullar yoki elektrogidravlik uchqunli razryad yordamida zarba to‘lqinlarini hosil qilish yotadi. Bu to‘lqinlar parabolik reflektor yordamida o‘t toshiga fokuslanadi. Rivojlanayotgan yuqori bosim toshni maydalaydi (30-rasm). dan keyin o‘t pufagida qolgan tosh bo‘laklari

EZTL, so‘ngra UDXK yordamida peroral litolizga uchratiladi. Bo‘laklar qanchalik kichik bo‘lsa, yakuniy terapevtik natija shunchalik yaxshi bo‘ladi.

Shuni ta’kidlash joizki, hozirgi vaqtda ko‘plab qarshi ko‘rsatmalar va asoratlarning yuqori chastotasi (jigar va buyrak gematomalari, EZTL seanslari orasidagi o‘t sanchig‘i xurujlari va boshqalar) tufayli EZTL klinik amaliyotda deyarli qo‘llanilmaydi.



**30-rasm. Ekstrakorporal zarba to'liqli litotripsiya (EUVL) (Leuschner U., 1996).  
Peroral litoliz**

1981-yilda Frankfurt (Germaniya) dan professor U. Leyshner boshchiligidagi gastroenterologlar guruhi surunkali gepatit bilan og'riqan bemorlarda o't toshlarini eritish uchun **UDXK (Ursofalk)** muvaffaqiyatli qo'lladi. Dori-darmonli litolizdan foydalanish o't-tosh kasalligini davolashda yangi davrni boshlab berdi va jarrohlik davolash uchun ko'rsatmalar hajmini kamaytirdi (Radchenko V.G. va hammual., 2010; Radchenko V.G. va hammual., 2011; Felicilda-Reynaldo R.F., 2012; Radchenko V.G. va hammual., 2014; V. Fleurke Mayer, S.I. Sitkin, 2016).

Ursodezoksixol kislotasi bilan peroral litolitik terapiya o'tkazish uchun zarur shartlar quyidagilardir: **o't toshlarining rentgen shaffofligi** va yaxshi qisqargan- o't pufagining o'tkazuvchanlik qobiliyati. Tosharning diametri, odatda, 10 mm dan oshmasligi kerak.

Optimal sharoitlar mavjud bo'lganda ursodezoksixol kislotasini 6-12 oy davomida og'iz orqali qabul qilish 70-80% bemorlarda kichik xolesterin toshlarining to'liq erishiga olib keladi (Leishner U., 2001). Terapevtik samara bemorlarning adekvat munosabatiga (komplayens) bog'liq, chunki UDXK muntazam ravishda qabul qilinishi kerak. Semiz bemorlarda vaznni normallashtirish uchun jiddiy choralar ko'rilishi lozim.

**Litolitik terapiya uchun bemorlarni tanlash mezonlari**

- O't toshlari toza xolesterinli bo'lishi kerak (**rentgen shaffofligi** umumiy rentgenografiya yoki KTda: zichligi <100 HU)
- Toshning maksimal diametri, odatda, 15-20 mm dan oshmasligi kerak (kattaroq diametrli toshlarning erishi 25-30 mm gacha bo'lishi mumkin, ammo ularning zichligi 75 HU dan oshmasligi kerak).
- O't pufagi normal ishlashi kerak.
- O't pufagi bo'shlig'i toshlar bilan to'ldirilishi kerak, qoida tariqasida, yarmidan ko'p emas (ko'pi bilan hajmining 2/3 qismigacha).
- Pufak yo'li o'tkazuvchan bo'lishi kerak
- O'TK asoratlarning yo'qligi

**Istisno mezonlari:** tez-tez uchraydigan sanchiqlar, o't-tosh kasalligining jiddiy asoratlari, "chinni" o't pufagi, jigar sirrozi, diareya, ingichka ichak rezeksiyasi, homiladorlik.

Mahalliy tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, bemorda **rentgenokonstrast toshlarning yo'qligi** toshlarning diametriga qaraganda samarali litolizning ancha muhim mezoni hisoblanadi. Tosh zichligi 100 HU gacha bo'lgan bemorlarda litolitik ta'sir kuzatiladi. 3 oy ichida tosh o'lchamlarining kichrayishi 85% bemorlarda kuzatiladi va eritish samaradorligi 3 oy ichida o'rtacha 2,86 mm ni tashkil qiladi (Skvorsova T.E., 2007; Radchenko V.G. va hammual., 2010).

Shuningdek, so'nggi yillardagi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, UDXK o't-tosh kasalligi bilan og'rikan bemorlarda o't pufagi mushak qavatidagi hujayraviy immunitet ko'rsatkichlarini yaxshilash orqali sezilarli yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega (Carotti S. et al., 2010) (31-rasm).

#### **Tadqiqot dizayni**

- O'TK bilan og'rikan bemorlar xoletsistektomiyadan oldin 30 kun davomida 10 mg/kg ursofalk yoki platsebo qabul qilishgan.
- Nazorat guruhi - o't pufagida neoplastik jarayonlar bo'lgan O'TK bo'lmagan bemorlar
- O't pufagi to'qimasining immunogistokimyoviy usuli yordamida monotsitlar/makrofaglar (CD 68), granulotsitlar, semiz hujayralar, SOG-2 tekshirildi.

#### **Natijalar**

- O't pufagi mushak qavatida yallig'lanish omillarining mavjudligi O'TK bilan og'rikan bemorlarda nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo'lgan
- **Ursofalk bilan davolash yallig'lanish oldi agentlari infiltratsiyasini kamaytirishga yordam berdi. platseboga nisbatan**



Carotti S. et al. Xolesterinli o't toshli bemorlar o't pufagi mushaklaridagi yallig'lanish infiltratiga ursodezoksixol kislotasining ta'siri. Neyrogastroenterol Motil (2010) 22.

**31-rasm. UDXK O'TK bilan og'rikan bemorlarda kuchli yallig'lanishga qarshi ta'sir**

### *ko'rsatadi.*

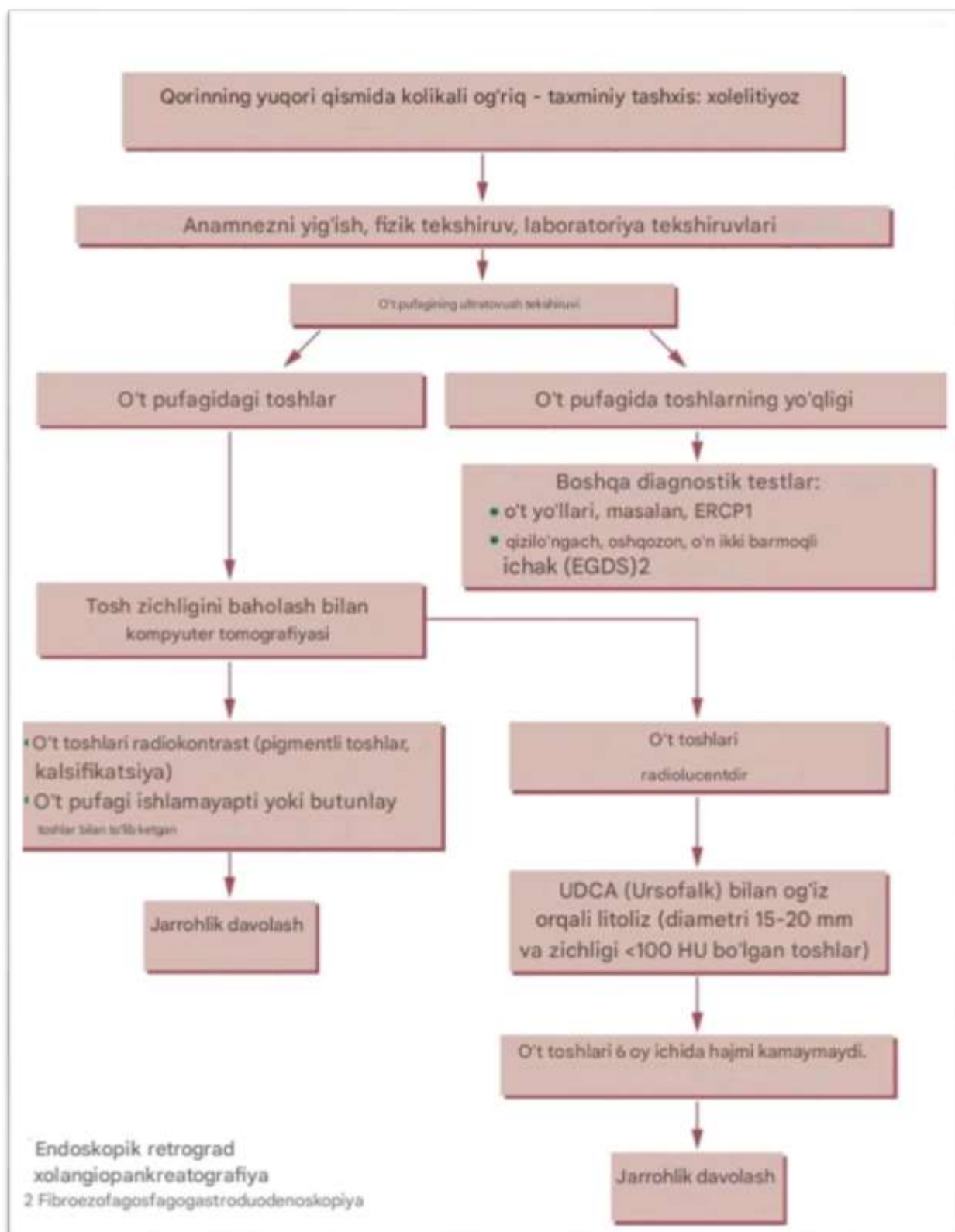
Litolitik terapiya, birinchi navbatda, asoratlanmagan kasallik bilan og'riqan bemorlarni davolash uchun samarali usul hisoblanadi. Bundan tashqari, O'TK belgilari odatda shoshilinch bo'lmagani sababli, jarrohliksiz davolash usuli iqtisodiy jihatdan samarali bo'lib, sezilarli miqdordagi resurslarni tejash imkonini beradi.

Toshlar to'liq erib ketgandan so'ng, o't tosh kasalligi retsidivlari dastlabki besh yil davomida yiliga 10% bemorlarda rivojlanishi mumkin. Retsidivlanish moddalar almashinuvining davom etayotgan buzilishlarining belgisi bo'lib, litolitik preparatlarni qabul qilish to'xtatilgandan so'ng safro xolesterin bilan qayta to'yinishining rivojlanishiga olib keladi.

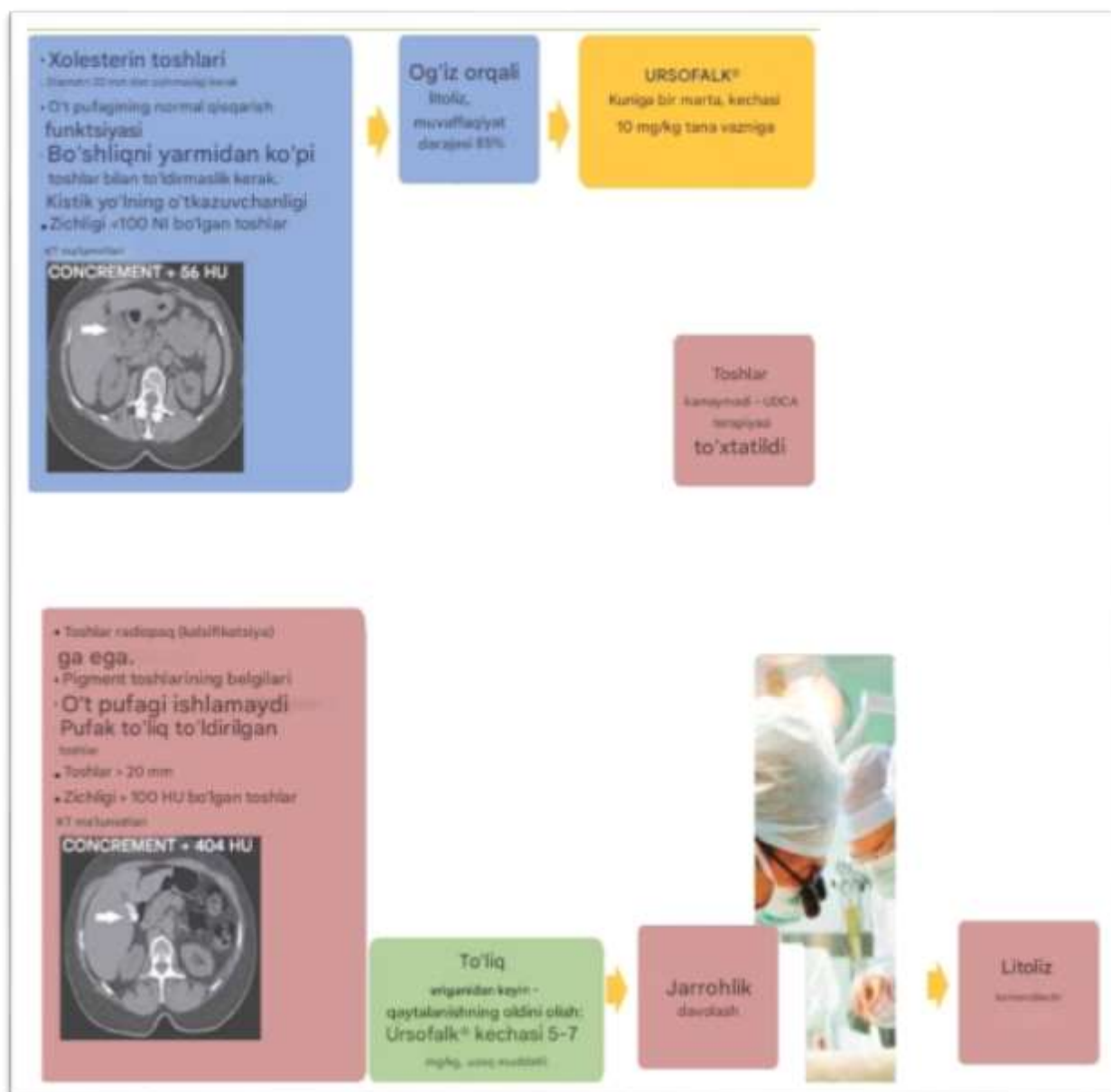
Umumiy o't yo'lida toshlari bo'lgan bemorlarda papillotomiya va toshni endoskopik ekstraktsiya qilish tanlangan usul hisoblanadi. Ursolikni tayinlash umumiy o't yo'li **toshlarining qaytalanishini oldini** olishning samarali usuli bo'lishi mumkin (Swobodnik W. et al., 1990).

## **Diagnostika algoritmi va o't-tosh kasalligini davolash**

Taklif etilayotgan sxema (32-rasm) o't tosh kasalligi bilan og'riqan bemorlarni tashxislash va davolashning adekvat usulini tanlash uchun ishchi algoritm bo'lib xizmat qilishi mumkin.



32-rasm. O't-tosh kasalligini tashxislash va davolash algoritmi



33-rasm. Kompyuter tomografiyasi ma'lumotlari asosida O'TKni davolash usulini tanlash

## O't-tosh kasalligi qaytalanishining oldini olish

O't toshlari erib ketgandan so'ng, asosiy e'tibor O'TK qaytalanishining oldini olishga qaratilishi kerak (Leishner U., 2001)

## O'TK qaytalanishining oldini olishning asosiy choralari

- Tana vaznini normallashtirish
- Jismoniy tarbiya va sport bilan shug'ullanish
- Hayvon yog'lari va uglevodlarni iste'mol qilishni cheklash
- Har 3-4 soatda muntazam ovqatlanish
- Uzoq ochlik davrlarini istisno qilish
- Yetarli miqdorda suyuqlik qabul qilish (kuniga kamida 1,5 l)
- Qabziyatni bartaraf etish
- Qandli diabet, Kron kasalligi bilan og'rigan bemorlarda, shuningdek, estrogenlar, klofibrat, seftriakson, oktreetidni uzoq muddat qabul qiladigan bemorlarda har 6-12 oyda o't pufagi ultratovush tekshiruvi
- UDSXK (Ursofalkom) terapiyasini yana 3 oy davomida 1 kapsuladan (yoki tana vazniga 5-7 mg/kg dozada) kechasi davom ettirish
- Qondagi xolesterin miqdorini nazorat qilish

## Litolik samaradorlik

### ursodezoksixol kislotasi bilan davolash

Shaxsiy ko'p yillik kuzatuvlar shuni ko'rsatadiki, konservativ terapiya uchun bemorlarni to'g'ri tanlashda litolitik ta'sir o'rtacha 85% hollarda terapiya davomiyligi kamida 3 oy bo'lganda kuzatiladi. Toshlar o'lchamlarining kichrayish tezligi oyiga 1 mm gacha (o'rtacha 3 oyda 2,86 mm). Toshlarning erish samaradorligi ularning o'lchamlaridan ko'ra ko'proq zichligiga bog'liq. Zichligi 100 HU dan kam bo'lgan o't toshlari bo'lgan bemorlarda litolitik ta'sir kuzatiladi, bunda zichligi past (70-75 HU dan kam) bo'lgan yirik toshlar (diametri 20-30 mm) ham erishi mumkin.

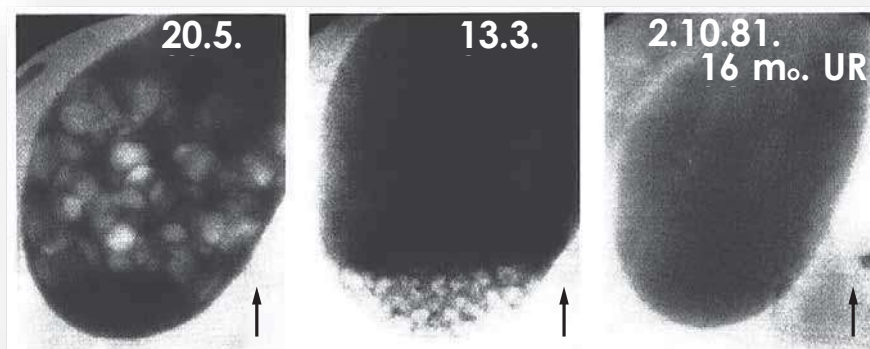
34-rasmda (A-V) kompyuter tomografiyasi ma'lumotlariga ko'ra toshlarning tuzilish variantlari keltirilgan (Avaluyeva Ye.B. va hammual., 2021).

Litolitik terapiya, odatda, uzoq muddatli qo'llanishni talab qiladi - bir necha oydan 1,5-2 yilgacha va undan ko'proq. 35-rasmda 16 oy davom etgan 26 ta o't toshlarining samarali litolizi (Wolpers C., 1982), 36-rasmda esa 2 yil davom etgan UDXKning samarali monoterapiyasi (Tazuma S., Takikawa H., 2017) ko'rsatilgan.



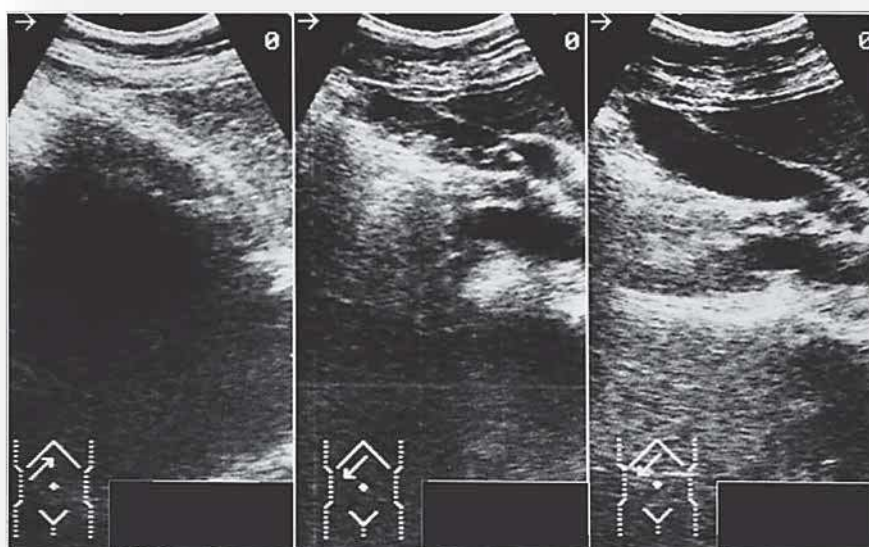
**34-rasm. A - o't pufagining rentgenokonstrast toshlari (o't zichligi: +12 HU, tosh zichligi: +57 HU); b - o't pufagining rentgenokonstrast toshlari (o't zichligi: +12 HU,**

*tosh zichligi: +404 HU gacha); v - o't pufagining zaif kontrast toshlari (o't zichligi: +2 HU, tosh zichligi: periferiya bo'ylab +90 HU gacha)*



*35-rasm. Ursolfalk tomonidan samarali litoliz: a - sferik va faset shaklidagi 26 ta "suzuvchi" xolesterin toshlarining yo'qolishi; b - UDXX litik terapiyasining 10 oyidan keyin "levitatsiya" paydo bo'lishi; v - UDXX terapiyasining 16 oyidan keyin o't toshlarining to'liq yo'qolishi (Wolpers C. dan moslashtirilgan, 1982)*

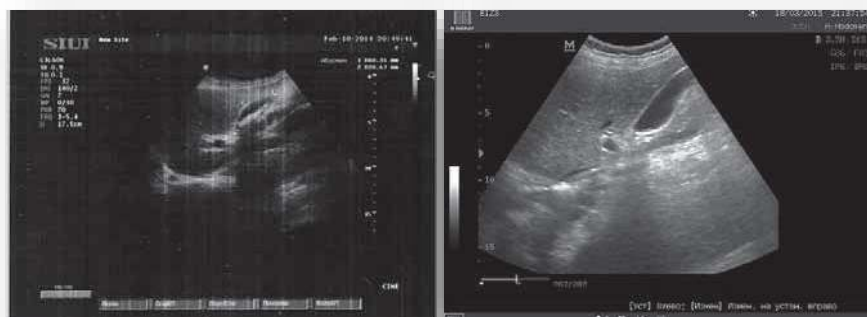
37-38-rasmlarda O'TK (1-bosqich, biliar sladj - mikrolitlar) va o't pufagi disfunktsiyasi (gipomotor-gipokinetik variant) bo'lgan bemorning shaxsiy klinik holati ko'rsatilgan (Avaluyeva Ye.B. va hammual., 2021). Ursolfalk (Dr. Falk Pharma GmbH, Germaniya) 250 mg/kun, keyinchalik toshlarning past rentgen zichligi tufayli litolizni amalga oshirish uchun dozani 750 mg/kun gacha oshirish buyurildi. 11 oylik UDXX terapiyasidan so'ng o't pufagining nazorat ultratovush tekshiruvida 2 ta 2,5 mm mikrolit aniqlandi (38-rasm). Yana 3 oydan so'ng to'liq litolizga erishildi, quyuq safro ko'rinmadi. UDXX dozasini bosqichma-bosqich kamaytirish to'g'risida qaror qabul qilindi.



*36-rasm. UDXX monoterapiyasining 2-yilidan so'ng xolesterinli o't toshlarining (aralash turdagi) to'liq erishi: a - davolashdan oldin (o't pufagidagi ko'p sonli toshlar); b - 1-yillik*

*davolanishdan so'ng (ko'rinadigan parchalanish); v - 2-yillik davolanishdan so'ng (to'liq erishi) (Tazuma S., Takikawa H., 2017 dan moslashtirilgan)*

Ushbu klinik holat konsentratlar zichligi past bo'lganda litolitik terapiya o'tkazishning ijobiy tajribasini ko'rsatadi, bu esa Yevropa EASL tavsiyalari, Amerika gastroenterologlar assotsiatsiyasi va RGA tavsiyalariga muvofiq UDXKning yetarli dozasi bilan foydalangan holda terapevtik davolashga to'g'ridan-to'g'ri ko'rsatma hisoblanadi (Seliverstov P.V. va hammual., 2019).



*37-rasm. Davolashdan oldin UTT 38. 11 oylik terapiyadan keyin ultratovush tekshiruvi Ursorefalkom.*

## **Ursorefalk o't-tosh kasalligi va biliar sladj terapiyasida: ursodezoksixol kislotasi preparatini uning farmakokinetikasini hisobga olgan holda tanlash**

UDXKning Yevropa standarti bo'lgan Ursorefalk ursodezoksixol kislotasi preparatlari orasida alohida o'rin tutadi. Ursodezoksixol kislotasini o'z ichiga olgan boshqa dori vositalari ham ta'sir samaradorligi, ham nojo'ya ta'sirlari bo'yicha sezilarli darajada farq qilishi mumkin.

Ursorefalk Germaniyada 1979-yildan beri "Doktor Falk Pharma GmbH" - Losan Pharma GmbH kompaniyasining xususiy farmatsevtika korxonasida eng zamonaviy texnologiyalar qo'llanilgan holda yuqori sifatli substansiyadan ishlab chiqarilmoqda. Bu UDXKning boshqa preparatlariga nisbatan ta'sir etuvchi moddaning yuqori barqarorligini ta'minlash imkonini beradi, bu ursorefalkning og'iz orqali qabul qilinadigan shakllarining yaroqlilik muddati bilan yaqqol tasdiqlanadi - **5 yil**, yaroqlilik muddati 4 yil bo'lgan analoglardan farqli o'laroq.

Bundan tashqari, Ursorefalk Rossiya Federatsiyasi va Yevropa Ittifoqida ursodezoksixol kislotasining **referent preparati** hisoblanadi (va YUZLPlar ro'yxatiga kiritilgan). Bu shuni anglatadiki, boshqa barcha UDXK preparatlari Rossiya Federatsiyasi va Yevropa Ittifoqida ro'yxatdan o'tish uchun Ursorefalk preparatiga to'liq farmakologik va klinik jihatdan tengligini tasdiqlovchi tadqiqot ma'lumotlarini taqdim etishi shart (1-jadval). 14). 1979-yildan boshlab Yevropada UDXKning klinik samaradorligi va xavfsizligi bo'yicha deyarli barcha tadqiqotlar Ursorefalkdan foydalangan holda o'tkazildi (bugungi kunda 4 mingdan ortiq ilmiy

ishlar nashr etilgan).

Shuni ta'kidlash kerakki, Ursofalkning referentligi va sifat etalonligi preparatning eng yaxshi farmakokinetik profilida ham o'z aksini topadi. Ko'rinib turibdiki, litolitik terapiyaning samaradorligi, shu jumladan, samarali terapevtik konsentratsiyaga erishish darajasi bilan ham belgilanadi. preparat ta'sir qilgan joyda, bu holda o't pufagi va o't yo'llarida. O't pufagida ursodezoksixol kislotasi konsentratsiyasi qanchalik yuqori bo'lsa, biliar sladj va o't toshlarini eritish samaradorligi shunchalik yuqori bo'ladi. Ursofalk qabul qilinganda o't kislotalari pulida UDXK miqdori fiziologik jihatdan mumkin bo'lgan maksimal darajagacha - 65% gacha oshadi (39-rasm).

*14-jadval. Ursofalk - UDKB referent preparati*

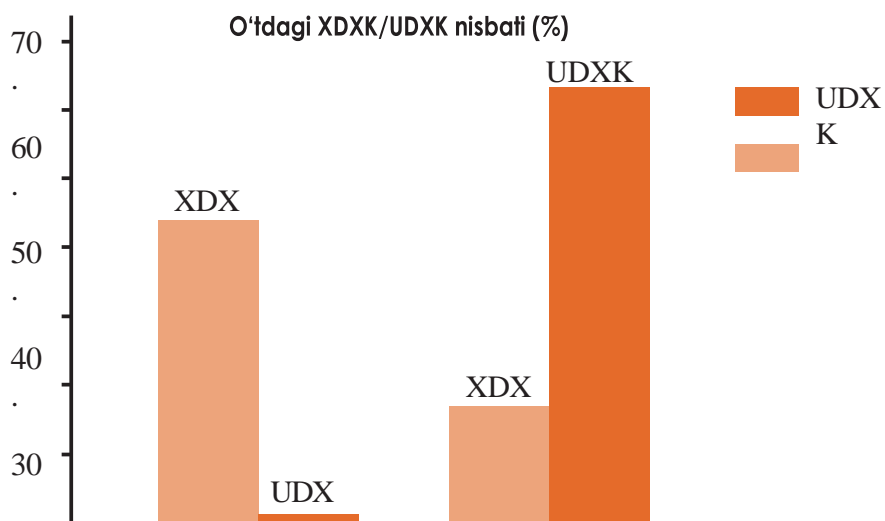
Parametr	URSOFALK (Germaniya)	Boshqa UDXK preparatlari	Amaliy ahamiyati
Substansiyaning yaroqlilik muddati barqarorligi (yo'riqnomaga muvofiq)	5 yil	4 yil	Ursofalkdagi UDXK yanada barqaror bo'lib, bu ishlab chiqarishning yanada takomillashgan texnologiyasidan dalolat beradi
Chiqarish shakli	- kapsulalar 250 mg - suspenziya 250 mg/5 ml - tabletkalar 500 mg	Faqat kapsulalar yoki faqat tabletkalar	Dori vositalari tayyorlash texnologiyasini doimiy ravishda takomillashtirish va yangi dori shakllarini ishlab chiqish Turli shakllarning mavjudligi davolashni yanada individuallashtirilgan tarzda tanlash imkonini beradi
Ilmiy tadqiqotlar soni* (Medline ma'lumotlari asosida)*	3994.	Yagona	UDXKning aksariyat klinik ta'sirlari aynan Ursofalk uchun isbotlangan
Yevropa Ittifoqida** va AQShda*** UDXK referent preparati	Ha	Yo'q	Aynan Ursofalk Yevropadagi birinchi UDXK preparati edi Boshqa dorilarni ro'yxatdan o'tkazish-ratov Ursofalkning bioekvivalentligini isbotlashni talab qiladi

\* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

\*\* EU Harmonized Birth Dates, related Data Lock Points, allocated P-RMSs, June 2009

\*\*\* FDA ma'lumotlariga ko'ra [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

Turli tadqiqotlar ma'lumotlariga ko'ra, ursodezoksixol kislotasining bir martalik dozalaridan foydalanganda, turli ishlab chiqaruvchilarning preparatlarida safrodagi UDXK konsentratsiyasi sezilarli darajada farq qilgan (40-rasm). O'tda UDXKning eng yuqori konsentratsiyasiga (va fiziologik jihatdan mumkin bo'lgan maksimal konsentratsiyasiga) aynan Ursofalk bilan davolashda erishiladi.



Davolashdan oldin 3 oydan keyin

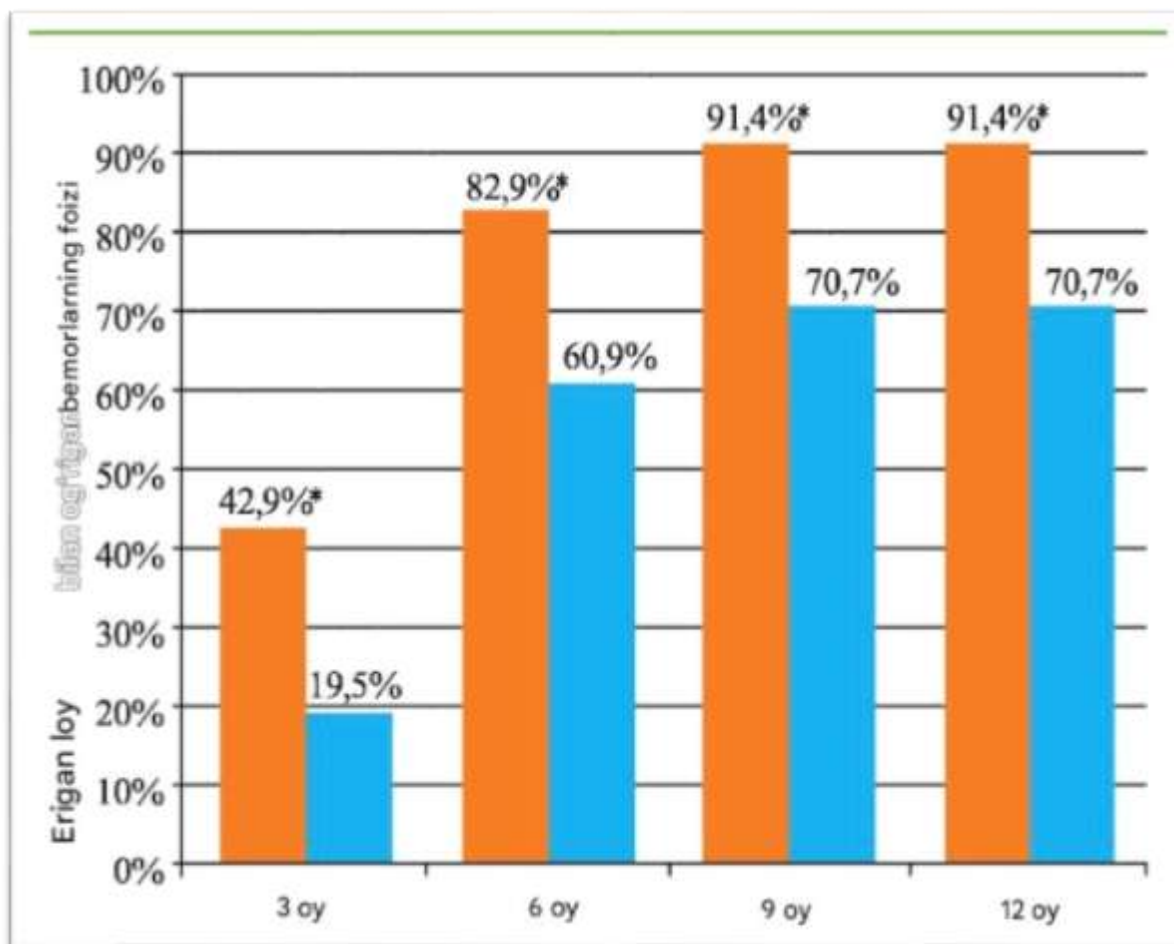
*39-rasm. Ursofalk qabul qilinganda 3 oydan so'ng o't pufagida ursodezoksixol kislotasining fiziologik jihatdan mumkin bo'lgan maksimal konsentratsiyasiga erishiladi (Stiehl A. va boshq., 1980)*



*40-rasm. Ursofalk preparatini qo'llash boshqa UDJK preparatlariga nisbatan O'Pda UDJKning yuqori miqdori hisobiga peroral litolizga erishishni tezlashtirishi mumkin (Angelin V. et al., 1986 [28]; Nakagava M. va boshqalar, 1990 [73]; Stiehletal A., 1980 [90])*

Bugungi kunga qadar bir qator klinik tadqiqotlar o'tkazilgan bo'lib, ularda Ursofalkning bilial sladjni eritishda yuqori va statistik jihatdan ishonchli samaradorligi ko'rsatilgan.

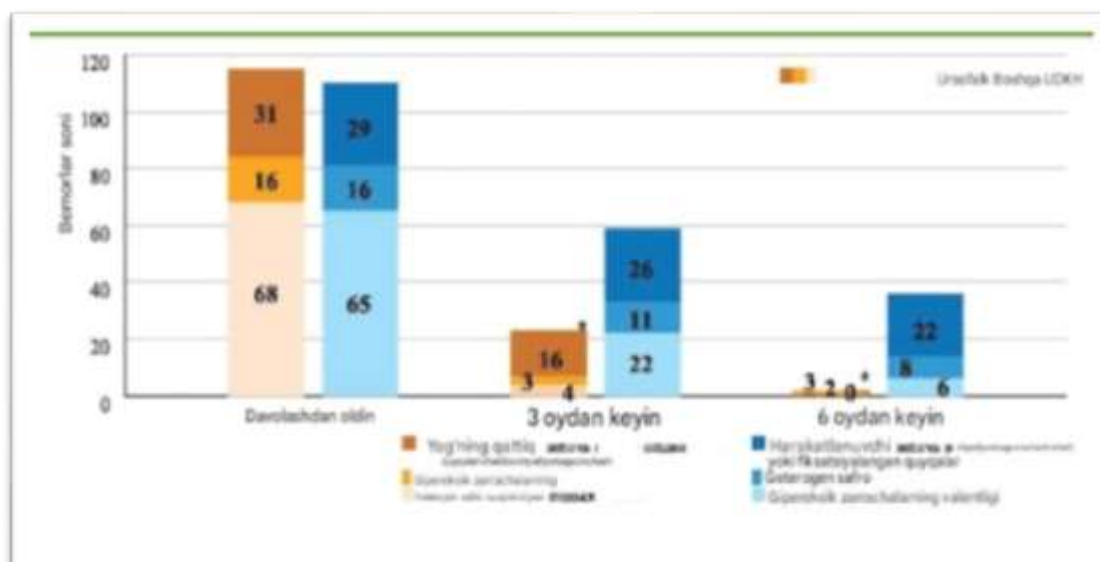
Ursofalkning bilial sladjni eritishdagi yuqori samaradorligi I.B. Xlinov va hammualliflarning tadqiqotlarida tasdiqlangan. (Xlinov I.B. va hammual., 2019). Mualliflar Ursofalk va boshqa UDJK preparatlarining samaradorligini taqqoslab, Ursofalkning ishonchli afzalliklarini aniqladilar (41-rasm).



- Ursafalk qabul qilgan bemorlar (n=35)
- Boshqa UDJK preparatlarini qabul qilgan bemorlar (n=41)

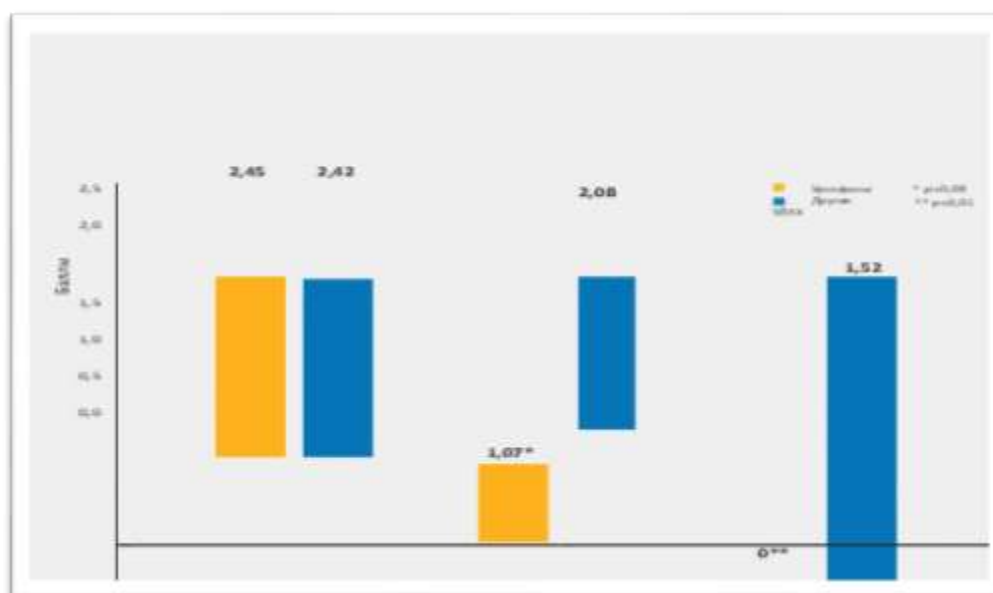
*34-rasm. Ursafalk referent preparatining bilian sladj hosil qilishdagi samaradorligi (Xlinov I.B. va hammual., 2019)*

L.I. Butorova (Butorova L.I. va hammual., 2020) tadqiqotida referens preparat Ursafalk va boshqa UDJKlarning bilian sladjning erishi samaradorligiga ta'siri ham taqqoslangan. Ursafalk boshqa UDJK preparatlariga nisbatan yuqori samaradorlikni ko'rsatdi (42-rasm) va shuni ta'kidlash kerakki, u boshqa UDJKlarga nisbatan sladjning eng yaqqol ifodalangan bosqichi - harakatchan yoki fiksatsiyalangan quyqalar ko'rinishidagi zamazkasimon o'tga nisbatan samaraliroq bo'ldi.



42-rasm. Ursolyk guruhida 3 va 6 oylik terapiyadan so'ng saqlanib qolgan biliar sladj bilan og'riqan bemorlar soni mos ravishda 20% va 4% ni tashkil etdi, boshqa UDXK guruhida esa - 54% va 33% (Butorova L.I. va hammual., 2020).

Bundan tashqari, ushbu tadqiqot mualliflari Ursolyk guruhida 3 oylik terapiyadan so'ng biliar og'riqning og'irligi 2 baravar kamayganligini va terapiyaning 6-oyiga kelib og'riq to'xtaganligini ta'kidladilar (43-rasm).



Dastlab 3 oydan keyin 6 oydan keyin

Biliar og'riqning ifodalanganlik darajasi:

0 ball - simptomlar yo'q;

1 ball - simptom kuchsiz ifodalangan, dori vositalarini qabul qilishni talab qilmaydi;

2 ball - o'rtacha ifodalangan simptom, bemorning kunduzgi faolligini sezilarli darajada buzmaydi, lekin dori vositalarini qabul qilishga majbur qiladi;

3 ball - simptom yaqqol ifodalangan bo'lib, odatdagi faoliyatni bajarishga imkon bermaydi va shifokorga murojaat qilishni talab qiladi.

43-rasm. Ursolyk guruhida va boshqa UDXK guruhida biliar og'riqning og'irligi

*(Butorova L.I. va hammual., 2020)*

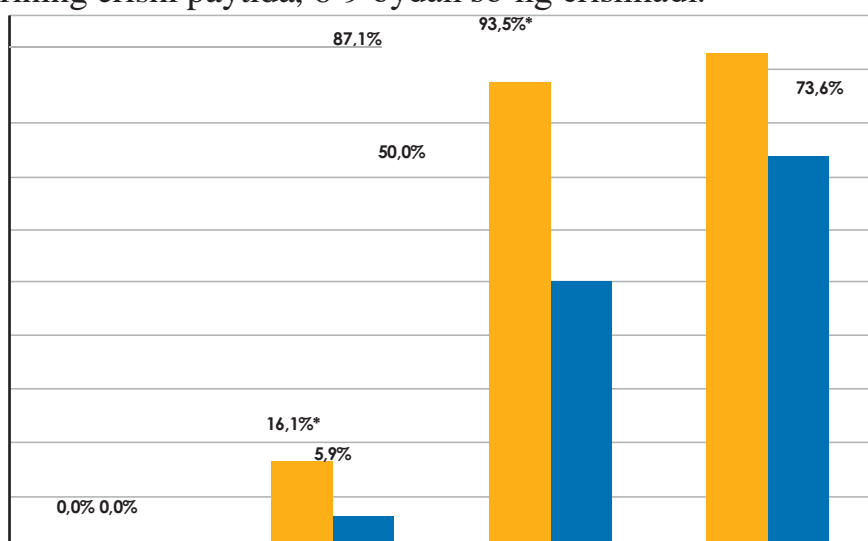
Ehtimol, Ursolfalkning biliar og'riqni bartaraf etishdagi samaradorligi nafaqat biliar sladjning erishi, balki o't pufagining motor funksiyasining tiklanishi bilan ham bog'liqdir. Shunday qilib, Ursolfalk guruhidagi ultratovush tekshiruvi ma'lumotlariga ko'ra, 6 oylik terapiyadan so'ng o't pufagining bo'shashish koeffitsiyenti (BK) va chiqarish fraksiyasi (CHF) sezilarli darajada oshdi (1-jadval). Boshqa UDXK guruhida statistik jihatdan ishonchli farq kuzatilmadi

**15-jadval. Ikki guruhda o't pufagining bo'shashish koeffitsiyenti (BK) va chiqarish fraksiyasi (CHF) (Butorova L.I. va hammual., 2020).**

Tekshirilayotgan parametr	1-guruh (Ursolfalk) 2-guruh (boshqa UDXK)			
	Dastlab	Davolanishda n keyin	Dastlab	Davolanishda n keyin
KO (%)	4,3±6,5	60± 6,5*	4,3±6,9	48±2,6
FV (ml)	16±5,7	29±7,1*	17±3,2	20±1,5
* p<0,05				

Biz Ursolfalk preparatini boshqa UDXK preparatlari bilan o'zimizning qiyosiy tadqiqotlarimizni o'tkazdik (Bakulin I.G. va hammual., 2021).

Bizning ma'lumotlarimiz referens preparat Ursolfalk va boshqa UDXK preparatlari o'rtasidagi samaradorlik farqlarini tasdiqladi (44-rasm). Bundan tashqari, bir oylik litolitik terapiyadan so'ng o'tkazilgan nazorat standart tavsiyani tasdiqladi - davolashni dastlabki baholash dori-darmonli litoliz boshlanganidan kamida 3 oy o'tgach amalga oshirilishi kerak, davolashning maksimal samaradorligiga erishish esa, ayniqsa o't toshlarining erishi paytida, 6-9 oydan so'ng erishiladi.



**44-rasm. Ursolfalk referent preparatining biliar sladj hosil qilishdagi samaradorligi boshqa UDXK preparatlariga nisbatan (Bakulin I.G. va hammual., 2021)**

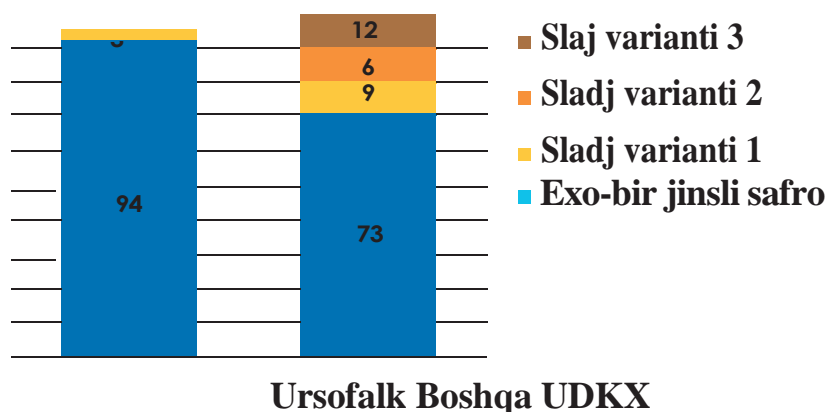
Shuningdek, biz litolitik terapiyaning sladjning namoyon bo'lishiga ta'sirini 16-jadvalda keltirilgan bosqichlar bo'yicha baholadik. Bizning

ma'lumotlarimizga ko'ra, 6 oylik terapiyadan so'ng Ursovalk ham boshqa UDXKlarga nisbatan sladjning eng yaqqol ifodalangan bosqichi - mikrolitli zamazkasimon safroga nisbatan samaraliroq bo'ldi (45-rasm).

*16-jadval. Biliar sladj tasnifi*

<b>Biliar sladjni tasniflash variantlari</b>	
<i>Biliar sladjning genezini hisobga olgan holda tasniflash</i>	
• birlamchi biliar sladj	quyida sanab o'tilgan omillarning mavjud emasligi
• ikkilamchi biliar sladj	O't tosh kasalligida, o't toshlari tufayli zarb to'lqinli litotripsiyadan keyin, homiladorlikda, jigar sirrozida, mexanik sariqlikda, o't pufagi istisqosida, uzoq muddatli parenteral ovqatlanishda, qandli diabetda, jigarining alkogolsiz yog'li kasalligida, o'roqsimon-hujayrali anemiyada, seftriakson qabul qilgandan keyin
<i>Biliar sladjning sonografik ko'rinishini hisobga olgan holda tasniflash</i>	
• I variant, mikrolitiaz	bemorning tana holati o'zgargandan so'ng aniqlanadigan, akustik soya bermaydigan nuqtaviy, yakka yoki ko'p sonli siljiydigan giperexogen hosilalar ko'rinishidagi giperexogen zarrachalarning muallaqligi
• II variant, zamazkasimon safro quyqalari	turli zichlikdagi o't laxtalari mavjud bo'lgan, siljiydigan va akustik soya bermaydigan yoki kamdan-kam hollarda laxta orqasida zaiflashish ta'siri bilan kechuvchi exono-bir jinsli o't
• III variant, mikrolitlar bilan surtmasimon safro birikmasi	mikrolitlar bir vaqtning o'zida ham surtmasimon o't quyqasi tarkibida, ham o't pufagi bo'shlig'ida bo'lishi mumkin.
<i>O't pufagining qisqarish funksiyasi holatiga ko'ra (dinamik ssintigrafiyada baholangan)</i>	
• qisqartirish funksiyasi saqlangan	
• qisqartirish funksiyasi pasaygan	
• o't pufagi uzilgan	
<i>Biliar sladjning kimyoviy tarkibini hisobga olgan holda tasniflash</i>	
• mutsin bilan kompozitsiyada xolesterin kristallari	
• tarkibida kalsiy tuzlarining ustunligi	
• tarkibida bilirubin bo'lgan pigmentlarning ustunligi	
I variant	Mikrolitiaz: bemorning tana holati o'zgargandan so'ng aniqlanadigan, akustik soya bermaydigan nuqtaviy yakka yoki ko'p sonli siljiydigan giperexogen hosilalar ko'rinishidagi giperexogen zarrachalarning muallaqligi
2-variant	Zamazkasimon o't laxtalari: o't laxtalarining har xil zichligi mavjud bo'lgan, siljiydigan va akustik soya bermaydigan yoki kamdan-kam hollarda laxta orqasida zaiflashish ta'siriga ega bo'lgan bir xil bo'lmagan exonoid o't

III variant	Zamaskasimon o‘tning mikrolitlar bilan birikmasi, bunda mikrolitlar bir vaqtning o‘zida ham zamaskasimon o‘t quyqasi tarkibida, ham o‘t pufagi bo‘shlig‘ida bo‘lishi mumkin
-------------	---



45-rasm. Asosiy guruh va taqqoslash guruhidagi bemorlarda 6 oylik terapiyadan so‘ng o‘t pufagining ultratovush ko‘rinishi

Shuningdek, Ursofalk bilan davolash o‘t pufagining motor funksiyasini tiklashga ijobiy ta‘sir ko‘rsatganini ko‘rdik, Ursofalk guruhida o‘t yo‘llari gipotoniya-sining og‘irligi sezilarli darajada kamaydi (1-jadval. 17).

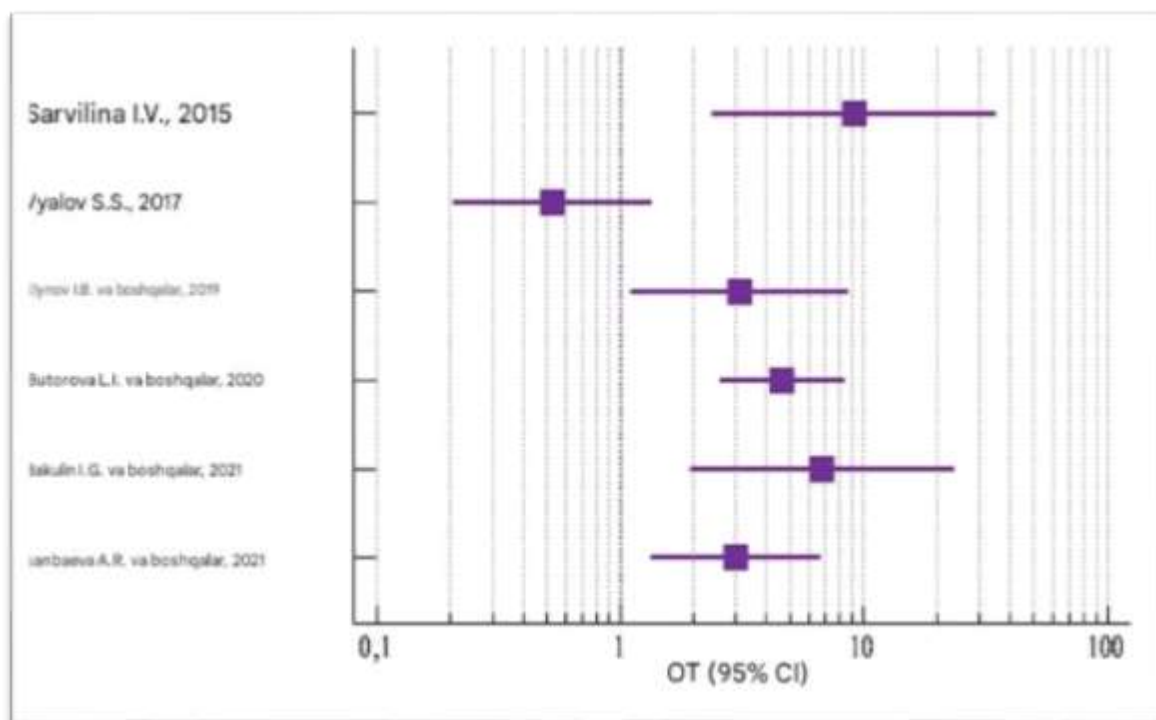
17-jadval. Tekshirilayotgan guruhlarda davolashdan oldin va terapiya fonida o‘t pufagi hajmining oshishi (qisqarish funksiyasining buzilishi) aniqlanish chastotasi.

Davolanishdan oldin, n (%)	1 oylik davolashdan so‘ng UDXX, n (%)	3 oylik davolashdan so‘ng UDXX, n (%)	UDXX bilan 6 oylik davolanishdan so‘ng n (%)
Asosiy guruh (Ursofalk), n=23	17 (74%)	9 (39%) *	6 (26%) *
Taqqoslash guruhi (boshqa UDXX), n=25	23 (92%)	18 (72%) **	10 (40%) **

\* UDXX bilan davolashdan oldingi va keyingi guruhdagi natijalarni taqqoslashda  $r < 0,001$ .  
 \*\*  $r < 0,05$  asosiy guruh va taqqoslash guruhi natijalarini UDXX terapiyasidan oldin va 3 va 6 oydan keyin taqqoslaganda

Ursofalk referent preparatining boshqa ishlab chiqaruvchilarning UDXX generiklariga nisbatan yuqori terapevtik samaradorligini tasdiqlovchi so‘nggi meta-tahlil ma‘lumotlari (Kucheryaviy Yu.A., Cheremushkin S.V., 2022) shuni ko‘rsatdiki, Ursofalk boshqa UDXX preparatlariga qaraganda bililar sladjni eritishda sezilarli

darajada samaraliroq ekan. 3 oylik terapiyadan so'ng baholash (OSH=3,183; 95% CI: 1,495-6,777), shuningdek, 6 oylik kursda (OSH=4,614; 95% CI: 2,881-7,388) (46-rasm).



*46-rasm. Meta-tahlil ma'lumotlariga ko'ra, Ursafalkning biliar sladjni eritishda boshqa UDXK preparatlari bilan taqqoslaganda samaradorligi (3 oylik terapiya) (Kucheryaviy Yu.A., Cheremushkin S.V., 2022)*

Ta'kidlash joizki, bir qator tadqiqotlarda (Butorova L.I. va hammual., 2020; Isanbayeva A.R. va hammual., 2021) Ursafalkning boshqa UDXK preparatlariga nisbatan afzalliklarini nafaqat biliar sladjning erishi tezligida, balki biliar tizim kasalliklarining klinik belgilarini (biliar turdagi og'riq, biliar dispepsiya va boshqalar) bartaraf etishda ham ta'kidlagan. (Mayev I.V. va hammual., 2022).

Ursafalk preparatini Mann-Uitni testi yordamida boshqa UDXK preparatlariga nisbatan qiyosiy baholash shuni ko'rsatdiki, preparat biliar og'riqni ( $p=0,025$ ) va biliar dispepsiyani ( $p=0,039$ ) statistik jihatdan sezilarli darajada yaxshi bartaraf etadi, og'riqning regressiyasi sezilarli darajada tezroq ( $p=0,01$ ) - 21 kunda sodir bo'ladi. Ursafalk boshqa preparatlarga nisbatan yaxshiroq qabul qilinadi (94,34% va 67,31%;  $p=0,017$ ). Bundan tashqari, Ursafalk ultratovush tekshiruvi natijalariga ko'ra 3 oy ( $p=0,022$ ) va 6 oy ( $p=0,016$ ) dan keyin biliar sladj regressiga ko'proq ta'sir ko'rsatadi (Isanbayeva A.R., Saxautdinova G.M., 2021).

Shunday qilib, o'tkazilgan tadqiqotlar natijalari va o't toshlarini eritish hamda biliar sladjni davolash bo'yicha ko'p yillik shaxsiy tajriba Ursafalkni o't tosh kasalligi va biliar sladj bilan og'rikan bemorlarni konservativ davolash uchun **tanlov preparati** sifatida tavsiya etish imkonini beradi.

## Davolash bo'yicha amaliy tavsiyalar

Quyidagi 18-jadvalda xolesterinli o't toshlarini peroral eritishda ursofalkning kapsulalarda va suspenziya shaklidagi ursofalkning (bemorning tana vazniga qarab) tavsiya etilgan sutkalik dozalari keltirilgan. Ursofalk dozasi hisoblash bemorning tana vazniga qarab amalga oshiriladi: 1 kapsula 250 mg 25 kg tana vazniga. Katta tana vaznida ursofalk dozasi asta-sekinlik bilan kunlik zarur miqdorgacha oshirish tavsiya etiladi, har 3-5 kunda 1 kapsuladan, 2 kapsuladan boshlab.

*18-jadval. Ursofalkning tavsiya etilgan kunlik dozalari*







Ursofalk (Ursofalk) bilan o't toshlarini eritish bo'yicha amaliy tavsiyalar			
tana vazni (kg)	kunlik doza	mg/kun	doza diapazoni (kuniga mg/kg)
<b>Ursofalk kapsulalarda 250 mg dan</b>			
≤60	2 ta kapsula	500	-8,3.
≤80	3 ta kapsula	750.	12,3-9,4
≤100	4 ta kapsula	1000	12,3-10,0
>100	5 ta kapsula	12.50-yil.	12,4-
<b>Ursofalk suspenziya shaklida (5 ml = 250 mg ursodezoksixol kislotasi)</b>			
5-7	1/4 o'lchov qoshiq	62,5	15,6-8,9
8-12.	1/2 o'lchov qoshiq	125.	15,6-10,4
13-18.	3/4 o'lchovli qoshiq (1/4 + 1/2)	187,5	14,4-10,4
19-25.	1 o'lchov qoshiq	250.	13,2-10,0
26-35.	1,5 o'lchov qoshiq	375.	14,4-10,7
36-50	2 o'lchov qoshiq	500	13,9-10,0
S. 51-65.	2,5 o'lchov qoshiq	625.	12,5-9,6
66-80	3 o'lchovli qoshiq	750.	11,3-9,4
81-100	4 ta o'lchov qoshiq	1000	12,3-10,0
>100	5 ta o'lchov qoshiq	12.50-yil.	12,4-

Toshlarni og'iz orqali eritish uchun Ursofalk kuniga bir marta (afzalrog'i tunda) buyurilishi mumkin. Maksimal bir martalik doza 750 mg ni tashkil etadi, chunki doza oshirilganda preparatning ichakda so'rilishi auto- ingibirlanishi tufayli kamayadi (Walker S. et al., 1992). Shuni ta'kidlash joizki, preparatni kuniga bir marta qabul qilish uzoq muddatli davolashda ma'lum afzalliklarga ega bo'lib, bemorlarning **komplayensini** oshiradi, bu esa davolash samaradorligini sezilarli darajada belgilaydi. Ursofalkni tunda qabul qilish ham o'zini oqlaydi, chunki o'tning xolesterin bilan

to'yinishining fiziologik cho'qqisi tungi vaqtga to'g'ri keladi va UDXK ta'siri yanada samaraliroq bo'lishi mumkin.

Toshlar muvaffaqiyatli erigandan so'ng, bemorga 1 oy davomida Ursosalkning terapevtik dozasi qabul qilishni davom ettirish va keyinchalik dozani kamaytirish (har oyda 250 mg ga) tavsiya etiladi. Preparat to'liq to'xtatilgandan so'ng, o't-tosh kasalligining qaytalanishini istisno qilish uchun 1, 3 va 6 oydan keyin o't pufagining nazorat ultratovush tekshiruvini o'tkaziladi. Biliar sladj belgilari bo'lmaganda har 6 oyda profilaktik kurs o'tkazish tavsiya etiladi (Ursosalk 250-500 mg dozada 1 oy davomida). O't tosh kasalligi qaytalanish xavfi yuqori bo'lganda (individual xususiyatlar va o'tning yuqori litogen xususiyatlari tufayli) ba'zi bemorlarga Ursosalkning qo'llab turuvchi dozasi uzoq muddat qabul qilish tavsiya etiladi (kechasiga 250-500 mg dan).

### Ursosalk biliar yo'l kasalliklarida. Davolash dozalari va muddatlari

 <p><b>O't pufagi diskineziyasi</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ kuniga 10 mg/kg tana vazniga</li><li>■ 1-3 oylik kurslar bilan</li></ul>	 <p><b>O't pufagi xolesteroz</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ kuniga 10-15 mg/kg tana vazniga</li><li>■ 6-12 oy va undan ortiq</li></ul>
 <p><b>Surunkali toshsiz xoletsisfit</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ kuniga 10 mg/kg tana vazniga</li><li>■ 1-3 oylik kurslar bilan</li></ul>	 <p><b>SKB</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ kuniga 10 mg/kg tana vazniga</li><li>■ 6-18 oy</li><li>■ litolizdan keyin - qo'llab-quvvatlovchi terapiya 5-7 mg/kg - 12 oy</li></ul>
 <p><b>Biliar sladj</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ kuniga 10 mg/kg tana vazniga</li><li>■ 3-6 oylik kurslar bilan</li></ul>	 <p><b>Xoletsistektomiyadan keyingi sindrom</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ kuniga 5-7 mg/kg tana vazniga</li><li>■ 1-3 oylik kurslar bilan</li></ul>

## **Litolitik terapiya samaradorligini oshirishning qo‘shimcha yo‘llari**

O‘t-tosh kasalligi patogenezining o‘ziga xos xususiyatlarini va hazm a‘zolari funksiyalarining yondosh o‘zgarishlarini hisobga olgan holda, bunday bemorlarni olib borishda ursodezoksixol kislotasi bilan litolitik terapiyadan tashqari, parhezga rioya qilish, ovqat tolalari yetishmovchiligini to‘ldirish va ichak mikrobiotsenozini tuzatish, oshqozon-ichak trakti motorikasi buzilishlarini tartibga solish, biluar disfunksiya va hazm buzilishlarini tuzatishni o‘z ichiga olgan kompleks yondashuv tavsiya etiladi.

### **Parhez tavsiyalari**

O‘t tosh kasalligida parhez tavsiyalari tarkibida xolesterin va to‘yingan yog‘ kislotalari bo‘lgan mahsulotlarni (100°C dan yuqori haroratda termik ishlov berilgan yog‘lar) iste‘mol qilishni cheklash, muntazam ravishda 4-6 marta ovqatlanish, ovqat ratsioniga o‘simlik mahsulotlari (sabzavotlar, mevalar, ko‘katlar) va oziq-ovqat qo‘shimchalari (prebiotiklar, kepek, ballast moddalar) ko‘rinishidagi oziq-ovqat tolalarini qo‘shishni o‘z ichiga oladi. Ba‘zi mualliflar o‘t toshlarining rivojlanishiga to‘sqinlik qiluvchi parhez omillari qatoriga kofein, C vitamini, soya letsitini va temir moddasi yuqori bo‘lgan mahsulotlarni ham kiritadilar (Gaby A.R., 2009).

### **Prebiotik terapiya va najas buzilishlarini boshqarish**

Ovqat tolalari insoniyat tarixidagi eng qadimgi prebiotiklar bo‘lib, ularga ichak mikroflorasi ta‘sir ko‘rsatadi evolyutsion moslashgan. Patogenetik jihatdan asoslangan o‘t tosh kasalligi bilan og‘rigan bemorlarda tarkibida psillium - hind zubturus urug‘ining qobig‘i (sheluxa) bo‘lgan Mukofalk tabiiy dori vositasini qo‘llash tavsiya etiladi. Birinchidan, zamonaviy odamning ratsioni har kuni oziq-ovqat tolalarining taxminan 50 foizini yetarli darajada olmaydi (kuniga 2 ta mukofalk paketini qabul qilish bu yetishmovchilikni to‘ldiradi); ikkinchidan, O‘TK bilan og‘rigan bemorlarda ichak motorikasining turli xil buzilishlari keng tarqalgan (Mukofalk najas konsistensiyasini tartibga soluvchi vosita sifatida najas bo‘shashgan va qabziyat bo‘lgan bemorlarda muammoni hal qilishga yordam beradi); uchinchidan, mukofalk zaharli o‘t kislotalari, ekzogen xolesterin (gipolipidemik ta‘sir) va shartli patogen mikroorganizmlarga nisbatan yuqori absorbsion xususiyatlarga ega; to‘rtinchidan, psillium mikrobiotsenoz holatini yaxshilab va o‘t kislotalarining enterogepatik aylanishini me‘yorlashtirib, prebiotik ta‘sir ko‘rsatadi. Bundan tashqari, bizning ma‘lumotlarimizga ko‘ra, mukofalk 1 paketdan kuniga 3 marta nonushta, tushlik va kechki ovqatdan 5-10 daqiqa oldin qabul qilinganda ortiqcha tana vaznini bir tekisda kamaytirishga yordam beradi (oyiga 5-7

kg gacha) (Skvorsova T.E., 2007; Radchenko V.G. va hammual., 2010; Polevaya Ye.V. va hammual., 2012; Samsonova N.G. va hammual., 2010). Mukofalk bilan davolash rejimini tanlash bo'yicha tavsiyalar 47-rasmda keltirilgan.

Shuningdek, gepatobiliar patologiyasi bo'lgan bemorlarda, shu jumladan xoletsistektomiyadan keyingi bemorlarda mikrobiotsenoz buzilishlarini korreksiyalashda yog' kislotasi va inulinning kombinatsiyalangan preparati - Zakofalkaning samaradorligi to'g'risida ma'lumotlar mavjud (Chixacheva Ye.A. va hammual., 2012; Kopilova D.V. va Koshelev P.I., 2013).

Ko'rsatma	Doza, kurs davomiyligi
Surgi ta'siri	3-6 paketcha har kuni, bir oy va undan ortiq (davolash uchun) surunkali qabziyat)
divertikulyar kasallik	kuniga 2-4 paket, doimiy
Diareyaga qarshi ta'sir (antitoksik)	Najas normallashtirishga qadar 1-3 paket, keyinchalik prebiotik xonada dozada
Giperlipidemiya qarshi amal	Har kuni 3 ta paket, bir martalik vaqtincha ovqat bilan, doimiy
Prebiotik ta'sir	Har kuni 1 ta paket, bitta oy va undan ortiq
Muvozanatli parhez elementi sifatida (oziq-ovqat mahsulotlarining kafolatlangan dozasi tola)	Har kuni 2-3 paket, doimiy

Zamonaviy tavsiyalar: maksimal kunlik doza - 30-40 g!

*47-rasm. Turli ko'rsatmalarda mukofalk terapiyasi rejimlari*

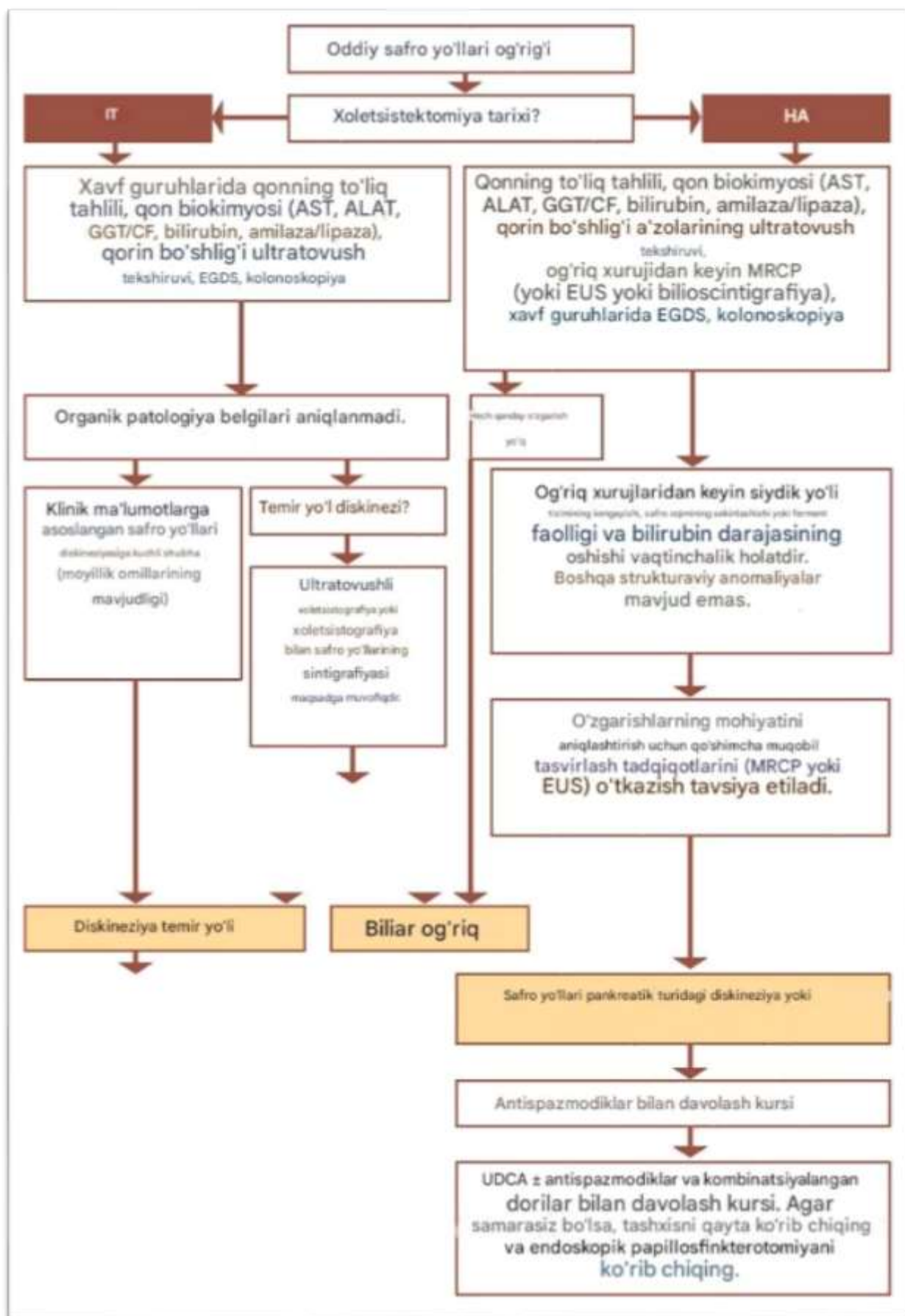
### **Biliar disfunksiya, motor buzilishlar va og'riq sindromini tuzatish**

Miotrop spazmolitiklar silliq mushaklarning tonusi va harakat faolligini pasaytiradi. Eng samarali spazmolitiklardan biri mebeverin bo'lib, u silliq mushaklarga to'g'ridan-to'g'ri ta'sir ko'rsatadi va Oddi sfinkteriga tanlab ta'sir qiladi. Mebeverin, shuningdek, ichak funksiyalarini normallashtiradi: gipotoniyani keltirib chiqarmasdan, o'n ikki barmoqli ichakning giperperistaltikasi va spazmini bartaraf etadi. Mebeverin 135 mg dan kuniga 3 mahal ovqatdan 20 daqiqa oldin 2 haftadan 8 haftagacha buyuriladi. Selektiv (biliar tizimga nisbatan) spazmolitik gimekromonni 1-2 tabletkadan (1 tabletkada 200 mg gimekromonni o'z ichiga oladi) kuniga 3 marta ovqatdan 20-30 daqiqa oldin 2-4 hafta davomida qo'llash mumkin.

O't pufagi va o't yo'llari motorikasiga isbotlangan ta'sirini hisobga olgan holda, UDXK hozirgi vaqtda biliar diskineziyalarni davolash bo'yicha bir qator tavsiyalarga, shu jumladan Rossiya gastroenterologiya assotsiatsiyasining tavsiyalariga kiritilgan (Ivashkin V.T. va hammual., 2018). Safro og'rig'ida o't pufagi va o't yo'llari diskineziyasi bo'lgan bemorlarni olib borish algoritmiga ko'ra, spazmolitik bilan monoterapiya samarasiz bo'lganda spazmolitik va UDXK kombinatsiyasi tavsiya etiladi (48-rasm). Bizning fikrimizcha, ushbu kombinatsiyani ushbu guruhdagi barcha bemorlarga biliar og'riqning biliar shirinlik bilan birga kelganda buyurish shart.

Biliar diskineziyalarda UDXK samaradorligi bir qator mexanizmlar bilan bog'liq: o't litogenligining pasayishi - miotsitlar qisqaruvchanligi va ularning nerv hamda gumoral signallarga sezuvchanligining tiklanishi, o't yo'llarining shilliq va mushak qatlamiga yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatishi, shuningdek, ularning qisqaruvchanligi va nerv hamda gumoral signallarga sezuvchanligining tiklanishi hamda o't pufagining xoletsistokining sezuvchanligining tiklanishi.

O't pufagi va o't yo'llari diskineziyalarida sladjisiz Ursofalk 1 kg tana vazniga 10 mg dozada 2 haftadan 2 oygacha ovqatdan keyin 2 qabulda (2 kapsula tushlikdan keyin va 1-2 kapsula) kursli davolash shaklida buyuriladi kechki ovqatdan so'ng), kurslarni takrorlash mumkin, bu klinik vaziyatga bog'liq.



*48-rasm. Disfunktsional buzilish - o't pufagi va o't yo'llari diskineziyasi bilan og'riq bemorlarni davolash algoritmi*

Zarur hollarda, oshqozon-ichak trakti motorikasi buzilishlarini tuzatish uchun prokinetiklar, masalan, domperidon (10 mg dan kuniga 3-4 marta) yoki metoklopramid (mushak orasiga yoki og'iz orqali 10 mg dan [2 ml yoki 1 tabletka] qo'llaniladi. Kuniga 3-4 marta).

O't sanchig'ini bartaraf etish uchun diklofenak (75 mg m/o) yoki ketorolak (30 mg m/o) parenteral yuboriladigan spazmolitiklar, masalan, drotaverin (40-80 mg) bilan birgalikda ishlatilishi mumkin.

Ovqat hazm qilish buzilishlarini tuzatish

O't tosh kasalligi bilan og'rigan bemorlarda maldigestiya va malabsorbsiya belgilari mavjud bo'lganda, poliferment preparatlarni buyurish maqsadga muvofiq bo'lib, ular o'n ikki barmoqli ichak bo'shlig'ida ajralib chiqadi va kapsula tarkibidagi ko'plab minimikrosferalar yoki mikrotabletkalar hisobiga ovqat bilan maksimal aralashtirish ta'sirini ko'rsatadi (kreon 10 000 yoki ermital 10 000 birlik - 1-2 kapsuladan). 3-4 hafta davomida kuniga 3 mahal ovqat bilan birga).

Xolesterin gomeostaziga ta'sir qiluvchi dori vositalarining terapevtik samaradorligi So'nggi paytlarda xolesterinli o't toshlarida jigarda xolesterin biosintezini ingibirlovchi (statinlar) yoki uning ingichka ichakda so'rilishini kamaytiruvchi (ezetimib) preparatlardan foydalanish imkoniyatlari keng muhokama qilinmoqda. Biroq, O'TKda ushbu preparatlarni qo'llashning yaxshi nazariy asoslanishiga va alohida tadqiqotlarning umidbaxsh natijalariga qaramay, bunday terapiyaning, shu jumladan UDXK bilan birgalikda qo'llanilishining samaradorligi klinik jihatdan tasdiqlanmagan. Masalan, pravastatin va UDXK bilan kombinatsiyalangan terapiya o't tosh kasalligi bo'lgan bemorlarda biliar xolesterin konsentratsiyasi va safro xolesterin bilan to'yinish indeksini pasaytirishda UDXK monoterapiyasiga nisbatan afzalliklarni aniqlamadi, ezetimibni qabul qilish esa O'TK rivojlanish chastotasiga hech qanday ta'sir ko'rsatmadi (Stein A. et al., 2012; Wang H.H. et al., 2013). Bundan tashqari, ezetimibni qo'llash bo'yicha yo'riqnomada uni klinik qo'llashda kuzatilgan nojo'ya holatlar qatorida o't-tosh kasalligi va xoletsistit ko'rsatilgan.

## O'T-TOSH KASALLIGI PROFILAKTIKASI

Ursodezoksixol kislotasi bilan tosh hosil bo'lishining oldini olish zarur bo'lgan asosiy holatlar 49-rasmda ko'rsatilgan. Ba'zi holatlar (semizlik, tez vazn yo'qotish, biliar sladj, idiopatik pankreatit) quyida batafsil ko'rib chiqiladi.



## Dori shaklining xususiyatlari

Surunkali toshsiz xoletsistit  
Biliar sladj  
Oshqozon rezeksiyasidan keyin  
Jigar sirrozi  
Semizlik  
Qandli diabet  
Tez ozish  
To'liq parenteral oziqlantirish  
Homiladorlik



URSOFALK dozasi 560-700 mg kuniga kapsulalar	URSOFALK dozasi 120-150 mg 1/2 - 3/4 2-3 o'lchov qoshiq (2-3 ml)
--	--

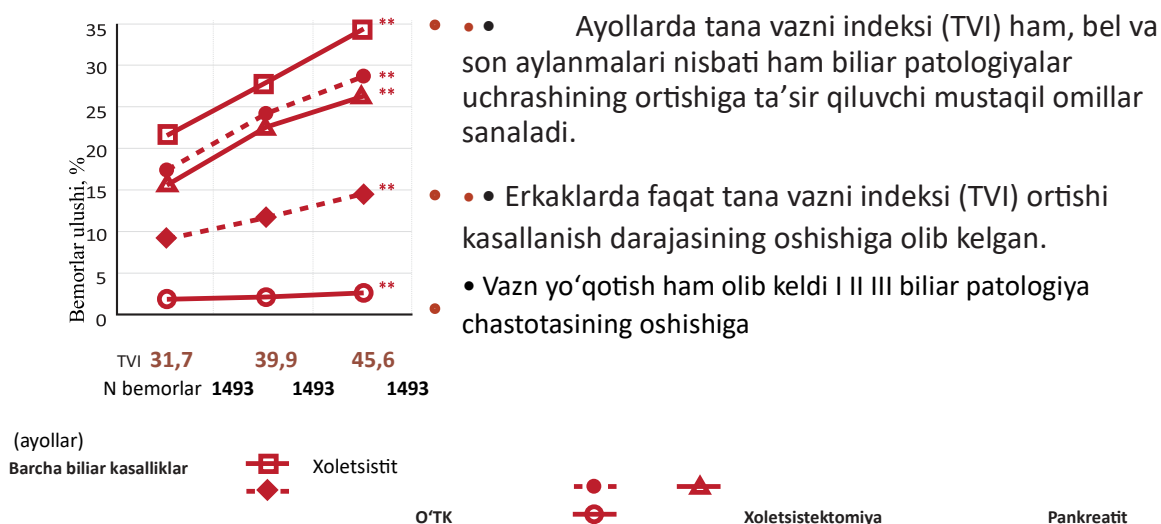
49-rasm. Tosh hosil bo'lishining oldini olishni talab qiladigan asosiy holatlar

## Metabolik sindrom, semizlik va vazn yo'qotish bilan bog'liq o't-tosh kasalligining oldini olish

Masalan, metabolik sindrom va/yoki semizlik bilan. Tana vazni indeksining oshishi bilan biliar patologiyaning, ayniqsa O'TKning ko'payishi kuzatiladi (Torgerson A. K. va boshq., 2003). (50-rasm).

### TVI ortishi bilan o't yo'llari kasalliklari chastotasi ortadi\*

тракта\*



### **50-rasm. Tana vazni indeksining oshishi bilan biliar patologiya chastotasining oshishi**

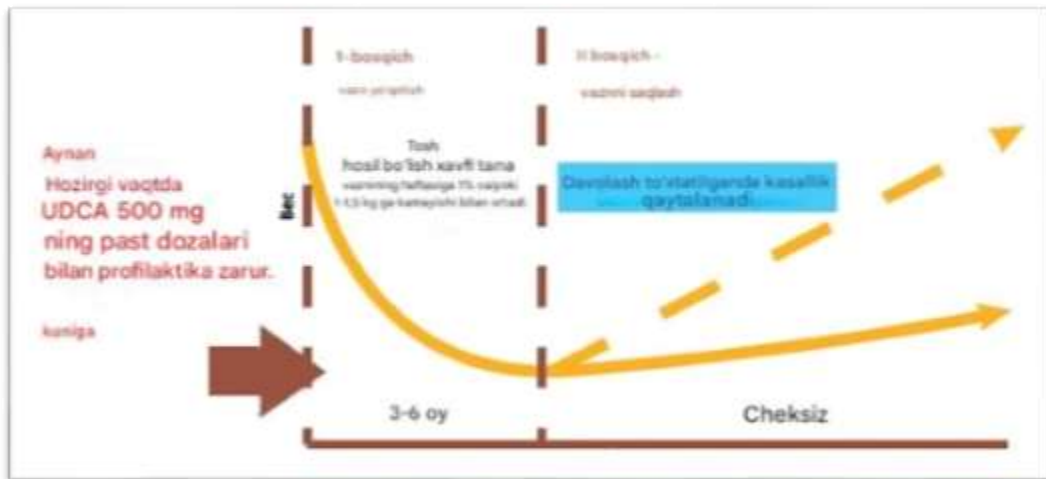
Shuni ham ta'kidlash kerakki, qandli diabet O'TK xavfini oshiradi. Shunday qilib, 7 365 198 ishtirokchi orasida O'TKning 223 651 holatini o'z ichiga olgan 10 ta istiqbolli tadqiqot ma'lumotlarini o'z ichiga olgan meta-tahlil ma'lumotlariga ko'ra (Aune D. et al., 2016), qandli diabet bilan og'riqan bemorlarda o't-tosh kasalligi **1,56 baravar ko'proq uchraydi** (RR=1,56; 95% CI: 1,26-1,93, I (2) =99,4%, p<0,000).

Rossiya gastroenterologiya assotsiatsiyasining o't-tosh kasalligini tashxislash va davolash bo'yicha tavsiyalariga ko'ra (Ivashkin V.T. va hammual., 2018), postmenopauza davrida menopauzal gormonal terapiya O'TK xavfini 3,7 baravar oshiradi, bu, shubhasiz, tosh hosil bo'lishining oldini olishni talab qiladi.

Vazni tezda kamaytirish maqsadida (oshqozonni aylanib o'tuvchi anastomoz qo'yish bilan) o'tkaziladigan operatsiyalarda UDXKning roli muhimdir. Bunday operatsiyaga uchragan 233 nafar bemorni o'z ichiga olgan tadqiqotda ma'lumotlariga ko'ra, placebo guruhidagi bemorlarning 32% da o't toshlari hosil bo'lgan. Aksincha, UDXK qabul qilgan bemorlarda toshlar sezilarli darajada kamroq shakllangan - kuniga 300 mg, 600 mg va 1200 mg UDXK qabul qilgan guruhlarda mos ravishda 13%, 2% va 6% bemorlarda (Sugerman H.J. et al., 1995). Xuddi shunday, UDXKni profilaktik tayinlash (kuniga 600 mg) patologik semizlik tufayli ko'p haftalik yengillashtirilgan parhezda bo'lgan bemorlarda o't toshlarining shakllanishini sezilarli darajada oldini oladi (Shiffman M.L. va boshq., 1995).

2007-yilda Ovqat hazm qilish buzilishlari va metabolizm buzilishlarini o'rganish bo'yicha nemis jamiyati va Germaniya oshqozon-ichak trakti jarrohligi jamiyati tomonidan o't-tosh kasalligini tashxislash va davolash bo'yicha S-3 tavsiyalari qabul qilingan bo'lib, unda UDXK (3-6 oy davomida kuniga  $\geq 500$  mg) tana vaznining sezilarli darajada kamayishi (>haftasiga 1,5 kg) bilan bog'liq O'TK rivojlanish xavfini sezilarli darajada kamaytirishi va bemorning vazni to'liq barqarorlashgunga qadar buyurilishi kerakligi qayd etilgan (Lammert F. et al., 2007). Ammo vazni haftasiga 1,0-1,5 kg ga kamaytirish maqsad qilinganda ham tosh hosil bo'lish xavfi ortadi (51-rasm).

Tana vaznining pasayish bosqichida jigar va o't yo'llarining shikastlanish xavfi sezilarli darajada oshadi.



O't yo'llarida konkrementlar/sladjlar paydo bo'lganda yoki NASG faollashganda profilaktikada UDXX dozalari va davolash muddatlari davolash dozalaridan sezilarli darajada past.

**51-rasm. Vaznni maqsadli kamaytirishda tosh hosil bo'lish xavfining ortishi**

Tavsiyalar ursodezok-sixol kislotasining yuqori samaradorligini ko'rsatgan randomizatsiyalangan nazorat qilinadigan tadqiqotlarning ijobiy meta-tahlili natijalari asosida ishlab chiqilgan (1-jadval). UDXX yordamida profilaktika qilish davolash xarajatlarini sezilarli darajada kamaytiradigan iqtisodiy jihatdan samarali yechim ekanligiga alohida e'tibor qaratildi.

**19-jadval. Ursodezoksixol kislotasi yordamida vazn yo'qotish bilan bog'liq o't-tosh kasalligi rivojlanishining oldini olish bo'yicha tasodifiy nazorat qilinadigan tadqiqotlar (Lammert F. va boshq., 2007)**

Tadqiqot	Aralashuv	UDXX	Davo miyligi	UDXX	Platsebo

		(kuniga mg)	(oy)	jk	SK (%)	SK	SK (%)
Broomfield va boshqalar, 1988-yil	Kuniga 520 kkal	1200.	4.	0/18	0	5/19	26.
Williams va boshqalar, 1993-yil	oshqozonni bandajlash	10 (mg/ kg)		0/27	0	8/34	24.
Worobetz va boshqalar, 1993-yil	oshqozonni bandajlash	1000	3.	0/10	0	6/14	43.
Sugerman va boshqalar, 1995-yil	oshqozonni aylanib o'tuvchi anastomoz	300. 600 1200.	6.	7/53 1/61 4/63.	13. 2. 6.	18/56	32.
Shiffman va boshqalar, 1995-yil	Kuniga 520 kkal	300. 600 1200.	3.	15/185-yil 7/201-yil 4/200	8. 3. 2.	57/202-yil	28.
Vudel va boshq., 2002.	oshqozonni aylanib o'tuvchi anastomoz	600	6.	7/15	47.	7/11	64.
Tegirmon va boshq.,	oshqozonni	500	6.	5/64.	8.	18/60	30.

2003	bandajlash						
O‘T - o‘t toshlari							

Ushbu toifadagi bemorlarda UDXK tayinlash orqali O‘Yda tosh hosil bo‘lishining oldini olish samaradorligi C.S. Stokes et al. (2014) meta-tahlilida tahlil qilingan. Meta-tahlilga 13 ta randomizatsiyalangan tadqiqot kiritilgan bo‘lib, ularda 1836 nafar bemor ishtirok etgan. 8 ta tadqiqotda bemorlarning tana vaznini kamaytirishga past kaloriyali parhezga rioya qilish orqali erishildi, 5 ta tadqiqotda bemorlarga bariatrik jarrohlik aralashuvlari o‘tkazildi. Og‘irlikning kamayishi bariatrik jarrohlikdan so‘ng (o‘rtacha - 41 kg; diapazon 25-51 kg) past kaloriyali parhezda bemorlarga (o‘rtacha - 10 kg; diapazon 6-25 kg) nisbatan yaqqolroq namoyon bo‘ldi. Biroq, UDXKning profilaktik ta’siri past kaloriyali parhezda bo‘lgan bemorlarda yaqqolroq namoyon bo‘ldi. Shunday qilib, UDXKni buyurish parhez tavsiyalari guruhida O‘Pda toshlar shakllanish chastotasini 19% dan 3% gacha, bariatrik jarrohlik guruhida esa - 28% dan 9% gacha kamaytirishga yordam berdi (52-53-rasmlar).

Shunisi muhimki, bariatrik jarrohlikdan so‘ng UDXK nafaqat O‘Pda toshlar hosil bo‘lishining oldini oladi, balki mavjud O‘TKning namoyon bo‘lish chastotasini pasaytiradi, bu esa asimptomatik toshli bemorlarda profilaktik XE tushunchasini shubha ostiga qo‘yadi. Bariatrik jarrohlikdan so‘ng 6 oy davomida UDXK terapiyasini olgan o‘t toshlari bo‘lgan bemorlarning 97 foizi simptomsiz qoldi. Odatda, O‘TK bilan og‘rigan bemorlarning 20 foizida kasallik bariatrik jarrohlikdan so‘ng darhol namoyon bo‘ladi va davolashni, shu jumladan jarrohlik usulini talab qiladi (Magouliotis D.E. et al., 2017; Della Penna A. va boshq., 2019).

O‘t toshlari hosil bo‘lishining oldini olish uchun Ursosalk kuniga 8-10 mg/kg tana vazniga (to‘liq doza kechasi bir marta) 1-3 oy davomida buyuriladi.

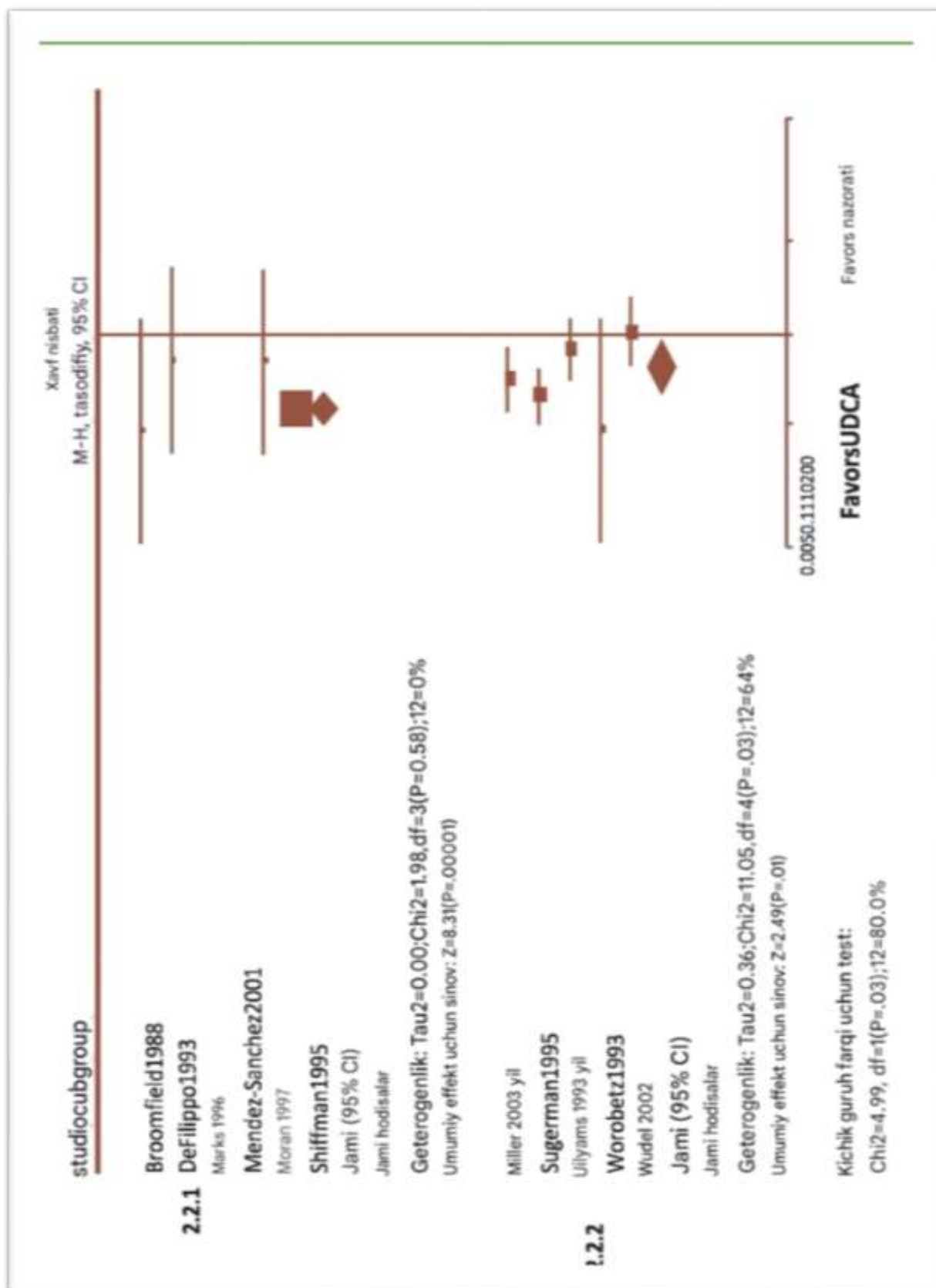
### **Idiopatik pankreatitning oldini olish**

O‘tkir pankreatit 50 foiz hollarda biliar sistema patologiyasiga bog‘liq bo‘ladi. Ehtimol, o‘t toshlarining yoki hatto xolesterin mikrokristallarining passaj qilinishi kasallik xurujining rivojlanishiga sabab bo‘lishi mumkin. So‘nggi holatda "idiopatik pankreatit" tashxisi aniqlanayotgan toshlarning yo‘qligini aks ettiradi. UDKBning uzoq muddatli terapiyasi taxminan 75% hollarda qaytalanuvchi idiopatik pankreatitning yangi xurujlari rivojlanishining oldini oladi (Testoni P.A. et al., 2000).

Sano	Mamlakat bemorlari (n)	Aralashuvi (dozalkun)	Chiqish natijalar					O'sha boshlangan vaqt davomida o'sha bemorlarning soni	
			Aralashuvi kuzatish - Boshlang'ich o'rtacha vazn (hafta) vazn (kg) yo'qotilgan (kg) yo'qotilish holatlari bundan mustasno	Foiz (davomiylik (hafta) yuzproiga)	Chiqish natijalar	O'sha boshlangan vaqt davomida o'sha bemorlarning soni			
Broomfield 23	kiçik	VLCD + 1200 mg UDCA, VLCD + 1300 mg aspirin, VLCD + platshebo	16	19	106	21	20	5	1000
Muallif Filipp 43	natija	LCD + 600 mg UDCA, LCD + platshebo	16	16	106	21	20	8	1000
Ceebhard 35	natija	VLCD + yuqori yog'li, VLCD + kam yog'li	12	12 <sup>a</sup>	101	8	8	0	1000
Belgilar 26	kiçik	LCD + yuqori yog'li, VLCD + kam yog'li	12	12 <sup>a</sup>	115	20	17	5	1000
Miller 47	natija	VLCD + 1200 mg UDCA, VLCD + 1600 mg ibuprofen, LCD + 11.3 g omega-3 yog' kislotalari, LCD + platshebo	12	12	114	19	22	0	1000
Moran 44,45	Meksika	500 mg UDCA, Platshebo	6	6	105	23	22	20 <sup>c</sup>	1000
Shiffman 25	kiçik	LCD + 750 mg UDCA, LCD + 10 g omega-3 yog' kislotalari, LCD + platshebo	24	96	136	50	37	12	1000
Sugerman 24	kiçik	3000/600/1200 mg UDCA, VLCD + platshebo	8	8	136	51	38	16	1000
Lifjays 46	natija	3000/600/1200 mg UDCA, VLCD + platshebo	16	16	90	6	7	0	1000
Worobetz 49	Kanada	10 mg/kg UDCA, Platshebo	24	24 <sup>d</sup>	86	6	7	0	1000
Vudiel 27	kiçik	600 mg UDCA, 600 mg ibuprofen, Platshebo	24	48	128	25	20	255 <sup>c</sup>	1000
			72 gacha	72 gacha	129	24	19	72 <sup>c</sup>	1000
			12	12	144	38	26	6	1000
			24	48	—	40	—	0	1000
			12	12	147	25	17	3	1000
			600 mg UDCA, 600 mg ibuprofen, Platshebo	24	143	29	20	2	1000
			24	48	159	48	28	5	1000
			20	20	—	43	—	6	1000
			20	20	—	43	—	0	1000
			20	20	—	43	—	3	1000
			20	20	—	43	—	2	1000
			20	20	—	43	—	5	1000
			20	20	—	43	—	5	1000
			20	20	—	43	—	9	1000

a, b Tadbqiqotning butun davomiyligi 24 hafta edi; ammo, ushbu ta'limi ahariga faqat dastlabki 12 hafta kiritilgan, chunki bu vazn yo'qotish bosqichi edi.  
 Vazn yo'qotish faqat 6 haftalik vaqt oralig'ida qayd etilgan.  
 c. davomiylik o'rtacha sezilarli farq yo'qligi haqida xabar berildi.  
 d. 54 bemorlar 48 hafta davomida kuzatildi, ammo faqat 24 haftalik vaqt nuqtasidagi ma'lumotlar kiritilgan.

52-rasm. Meta-tahlilga kiritilgan tosh hosil bo'lishining oldini olish uchun UDXKni qo'llash bo'yicha klinik tadqiqotlar. Parhez davomiyligi - 3 oydan 6 oygacha, LCD - past kaloriyalik parhez (900-1679 kkal/kun), VLCD - juda past kaloriyalik parhez (<800 kkal/kun) (Stokes C.S. et al., 2014)



53-rasm. UDXKni qo'llash past kaloriyalı parhezdagı va bariatrik jarrohlıktan keyingi bemorlarda tosh hosil bo'lishining oldini olish ta'sirini ko'rsatadi (Stokes C.S. et al., 2014).

## **FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR**

1. Авалуева Е.Б., Ситкин С.И., Бакулин И.Г., Карпенко А.К., Серкова М.Ю., Скворцова Т.Э., Селивёрстов П.В. Желчнокаменная болезнь и билиарный сладж. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике. – М.: Прима Принт, 2021. – 100 с. – ISBN 978-5-6046640-2-5.
2. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Серкова М.Ю., Скворцова Т.Э., Селивёрстов П.В., Шевяков М.А., Ситкин С.И. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия. Терапевтический архив. 2021; 93(2): 179-186.
3. Березкин П.К. Этиология и патогенез желчных камней (современное положение вопроса). – М., Ленинград: Государственное мед. изд., 1931. – 88 с.
4. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А. с соавт. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. Терапевтический архив. 2020; (8): 60-65.
5. Ветшев П.С., Шулутко А.М., Прудков М.И. Хирургическое лечение холелитиаза: незыблемые принципы, щадящие технологии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2005; 8: 91-93.
6. Гаврилова Н.П., Селивёрстов П.В., Айрапетян М.С., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Урсодезоксихолевая кислота в комбинации с менопаузальной гормональной терапией корректирует метаболические нарушения у женщин в менопаузе с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; (8): 77-81. doi: 10.31146/1682-8658esg-168-8-77-81.
7. Губергриц Н.Б. Желчнокаменная болезнь: от классики к современности. Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2010; 1: 83-95.
8. Губергриц Н.Б., Юрьева А.В., Фоменко П.Г. Постхолецистэктомический синдром. Часть I. Определение, классификация, патогенез, варианты болевого синдрома. Сучасна гастроентерологія. 2006; 2(28): 70-80.
9. Губергриц Н.Б., Юрьева А.В., Фоменко П.Г. Постхолецистэктомический синдром. Часть II. Лечение. Сучасна гастроентерологія. 2006; 3(29): 76-80.
10. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулутко А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 176 с.
11. Дедерер Ю.М., Крылова Н.П., Устинов Г.Г. Желчнокаменная болезнь. – М.: Медицина, 1983. – 176 с.
12. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по

- диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28(3): 63-80. doi: 10.22416/1382-43762018-28-1-55-70.
13. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004. 200 с.
  14. Ильченко А.А. К вопросу классификации желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004; 1: 8-12.
  15. Ильченко А.А. Классификация желчнокаменной болезни. Тер. архив. 2004; 2: 75-79.
  16. Ильченко А.А. Клиническое значение билиарного сладжа. Терапевтический архив. 2009; 81(1): 41-42.
  17. Исанбаева А.Р., Сахаутдинова Г.М. Оценка терапевтической эффективности различных препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. Терапевтический архив. 2021; 93(12): 1477-1481. doi: 10.26442 /00403660.2021.12.201250 / Isanbaeva A.R., Sakhautdinova G.M. Evaluation of therapeutic efficiency of various drugs of ursodeoxycholic acid in the treatment of biliary sludge. Ter Arkh. 2021; 93(12): 1477-1481 (In Russian).
  18. Козлова Е.В., Волков С.В. Микробиоценоз кишечника при билиарной патологии. Материалы VI съезда Научного общества гастроэнтерологов России (1-3 февраля 2006 года). – М.: Анахарсис. 2006; 126-127.
  19. Копылова Д.В., Кошелев П.И. Возможности применения масляной кислоты и инулина в раннем восстановительном периоде после холецистэктомии. Лечащий врач. 2013; (2): 121-125.
  20. Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ. Consilium Medicum. 2022; 24(12): 9-13. doi: 10.26442/20751753.2022.12.201429 / Kucheryavyy Y.A., Cheremushkin S.V. Therapeutic efficiency evaluation of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogues in the biliary sludge dissolution: a meta-analysis. Consilium Medicum. 2022; 24(12): 9-13 (In Russian).
  21. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001; 264 с.
  22. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т. Гепатоцеллюлярная карцинома с позиций современной медицины: пособие для врачей. – М.: Прима Принт, 2022. – 40 с.: ил. – ISBN 978-5-6046641-4-8.
  23. Петухов В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. М.: ВЕДИ. 2003; 128 с.

24. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012; (2): 35-39.
25. Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Тетерина Л.А. Пищевые волокна (Мукофальк) в клинической практике. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2010; (1): 7-13.
26. Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Ситкин С.И., Скворцова Т.Э., Ткаченко Е.И. Медикаментозный литолиз препаратом «Урсофальк». Усовершенствованная медицинская технология. СПб.: Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2010.
27. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И. Новые аспекты фармакологического действия урсодезоксихолевой кислоты. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; (8): 4-10.
28. Радченко В.Г., Суворов А.Н., Ситкин С.И., Селиверстов П.В., Тетерина Л.А. Эффективность применения пребиотика Мукофальк у пациентов с хроническими заболеваниями печени и печеночной энцефалопатией на фоне дисбиоза толстой кишки. Усовершенствованная медицинская технология. – СПб.: Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2010: 40 с.
29. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н., Ситкин С.И. Заболевания печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2011: 526 с.
30. Самсонова Н.Г., Звенигородская Л.А., Черкашова Е.А., Лазебник Л.Б. Дисбиоз кишечника и атерогенная дислипидемия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; (3): 88-94.
31. Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Возможности терапевтического лечения больных желчнокаменной болезнью. Медицинский совет. 2019; (14): 44-51. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-44-51.
32. Селиверстов П., Цурцумия Д., Ситкин С., Скворцова Т.Э. Оптимальный подход к оценке функций желчного пузыря и сфинктера Одди в клинической практике. Врач. 2020; 31(2): 65-71. doi: 10.29296/25877305-2020-02-14.
33. Скворцова Т.Э. Влияние препаратов желчных кислот на состояние гепатобилиарной системы у больных с желчнокаменной болезнью при проведении медикаментозного литолиза. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2006; (4): 12-15.

34. Скворцова Т.Э. Клинико-патогенетические особенности диагностики и лечения желчнокаменной болезни у больных с нарушениями двигательной функции и микробиоценоза кишечника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2007: 24 с.
35. Скворцова Т.Э., Шемеровский К.А. Кишечная брадиаритмия как фактор риска желчнокаменной болезни. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2006; (3): 18-19.
36. Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э. Патогенез и лечение холестеринового холецистолитиаза (обзор). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 2(84), часть 2: 174-179.
37. Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э. Физиология обмена холестерина (обзор). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 2(84), часть 1: 153-158.
38. Флёркемайер В., Ситкин С.И. Холестатические заболевания печени: практическое руководство. – 5-е издание, переработанное и дополненное. – М.: Прима Принт, 2016. – 144 с. ISBN 978-5-990-7558-5-7.
39. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., Лосева М.Э., Марченко О.Г. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. Леч. Врач. 2019; 4: 2-5.
40. Циммерман Я.С. Хронический холецистит и его клинические маски: диагностика и дифференциальная диагностика. Клиническая медицина. 2006; (84)5: 4-12.
41. Чихачева Е.А., Тетерина Л.А., Селивёрстов П.В., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Коррекция кишечного микробиоценоза закофальком у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2012; 4: М43.
42. Ahmed I., Innes K., Brazzelli M., Gillies K., Newlands R., Avenell A., Hernández R., Blazeby J., Croal B., Hudson J., MacLennan G., McCormack K., McDonald A., Murchie P., Ramsay C. Protocol for a randomised controlled trial comparing laparoscopic cholecystectomy with observation/conservative management for preventing recurrent symptoms and complications in adults with uncomplicated symptomatic gallstones (C-Gall trial). *BMJ Open*. 2021 Mar 25; 11(3): e039781. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039781.
43. Angelin B., Carlson L.A. Bile acids and plasma high density lipoproteins: biliary lipid metabolism in fish eye disease. *Eur J Clin Invest*. 1986 Apr; 16(2): 157-162. doi: 10.1111/j.1365-2362.1986.tb01323.x.
44. Attili A.F., Carulli N., Roda E. et al. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (MICOL).

- Am J Epidemiol. 1995; 141: 158-165. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117403.
45. A une D., Vatten L.J. Diabetes mellitus and the risk of gallbladder disease: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Diabetes Complications*. 2016 Mar; 30(2): 368-373. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.11.012.
  46. Bajwa N., Bajwa R., Ghumman A., Agrawal R.M. The gallstone story: pathogenesis and epidemiology. *Practical Gastroenterology*. 2010; 34(9): 11-23.
  47. Beenen E. Gallstone Disease. In: Piscioneri F., Kluger Y., Ansaloni L. (eds) *Emergency Surgery for Low Resource Regions. Hot Topics in Acute Care Surgery and Trauma*. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-030-68099-2\_10.
  48. Bustos B.I., Pérez-Palma E., Buch S., Azócar L., Riveras E., Ugarte G.D., Toliat M., Nürnberg P., Lieb W., Franke A., Hinz S., Burmeister G., von Schönfels W., Schafmayer C., Völzke H., Völker U., Homuth G., Lerch M.M., Santos J.L., Puschel K., Bambs C., Roa J.C., Gutiérrez R.A., Hampe J., De Ferrari G.V., Miquel J.F. Variants in ABCG8 and TRAF3 genes confer risk for gallstone disease in admixed Latinos with Mapuche Native American ancestry. *Sci Rep*. 2019 Jan 28; 9(1): 772. doi: 10.1038/s41598-018-35852-z.
  49. Cahalane M.J., Neubrand M.W., Carey M.C. Physical-chemical pathogenesis of pigment gallstones. *Semin Liver Dis*. 1988 Nov; 8(4): 317-328. doi: 10.1055/s2008-1040553.
  50. Carotti S., Guarino M.P., Cicala M., Perrone G., Alloni R., Segreto F., Rabitti C., Morini S. Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2010 Aug; 22(8): 866-873, e232. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01510.x.
  51. Chen A.L., Liu A.L., Wang S., Liu J.H., Ju Y., Sun M.Y., Liu Y.J. Detection of gallbladder stones by dual-energy spectral computed tomography imaging. *World J Gastroenterol*. 2015 Sep 14; 21(34): 9993-9998. doi: 10.3748/wjg.v21.i34.9993.
  52. Danse E., Jamali S., Hubert C. Spectral CT Detection of Entrapped Gallstone Based on Z-effective Map. *Journal of the Belgian Society of Radiology*. 2018; 102(1): 53,1-3. doi: 10.5334/jbsr.1515.
  53. de Aguiar Vallim T.Q., Tarling E.J., Edwards P.A. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab*. 2013 May 7; 17(5): 657-669. doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.013.
  54. Della Penna A. et al. Ursodeoxycholic Acid for 6 Months After Bariatric Surgery Is Impacting Gallstone Associated Morbidity in Patients with Preoperative Asymptomatic Gallstones. *Obes Surg*. 2019 Apr; 29(4): 1216-1221. doi: 10.1007/s11695-018-03651-0.

55. Devendran S., Shrestha R., Alves J.M.P. et al. Clostridium scindens ATCC 35704: Integration of Nutritional Requirements, the Complete Genome Sequence, and Global Transcriptional Responses to Bile Acids. *Appl Environ Microbiol.* 2019; 85(7): e00052-19. doi:10.1128/AEM.00052-19.
56. D'Hondt M., Sergeant G., Deylgat B., Devriendt D., Van Rooy F., Vansteenkiste F. Prophylactic cholecystectomy, a mandatory step in morbidly obese patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass? *J Gastrointest Surg.* 2011 Sep; 15(9): 1532-1536. doi: 10.1007/s11605-011-1617-4.
57. Di Ciaula A., Wang D.Q.H., Portincasa P. An update of the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018; 34: 71-80. doi: 10.1097/MOG.0000000000000423.
58. Donovan J.M. Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999 Mar; 28(1): 75-97. doi: 10.1016/s08898553(05)70044-3.
59. European Association for the Study of the Liver (EASL) EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J. Hepatol.* 2016; 65: 146-181. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.0059.
60. Felicilda-Reynaldo R.F. Oral gallstone dissolution therapies. *Medsurg Nurs.* 2012 Jan-Feb; 21(1): 41-43, 48; quiz 44.
61. Ferreres A.R. et al. Technical aspects of cholecystectomy. *Surg Clin North Am.* 2014 Apr; 94(2): 427-454. doi: 10.1016/j.suc.2014.01.007.
62. Festi D., Reggiani M.L., Attili A.F., Loria P., Pazzi P., Scaioli E., Capodicasa S., Romano F., Roda E., Colecchia A. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Apr; 25(4): 719-724. doi: 10.1111/j.14401746.2009.06146.x.
63. Fonseca C.M., Báez B.P., Csendes J.A., Calcagno Z.S., Marcelain C.K., Vargas M.P., García R.J., Barlaro F.T. Prevalencia de colecistolitis y cáncer de vesícula en una población rural aymara de Chile [Prevalence of cholelithiasis and gallbladder cancer among Aymara individuals]. *Rev Med Chil.* 2020 Oct; 148(10): 13981405. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872020001001398.
64. Gaby A.R. Nutritional approaches to prevention and treatment of gallstones. *Altern Med Rev.* 2009 Sep; 14(3): 258-267.
65. Glenn F. Biliary tract disease since antiquity. *Bull N Y Acad Med.* 1971; 47: 329350.
66. Grigor'eva I.N., Romanova T.I. Gallstone Disease and Microbiome. *Microorganisms.* 2020; 8(6): 835. Published 2020 Jun 2. doi:10.3390/microorganisms8060835.

67. Hussaini S.H., Pereira S.P., Murphy G.M., Dowling R.H. Deoxycholic acid influences cholesterol solubilization and microcrystal nucleation time in gallbladder bile. *Hepatology*. 1995; 22(6): 1735-1744.
68. Huster D., Schubert C., Achenbach H., Caca K., Mössner J., Berr F. Successful clinical application of extracorporeal albumin dialysis in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC). *Z Gastroenterol*. 2001 Jun; 39 Suppl 2: 13-14. doi: 10.1055/s-2001-919024.
69. Iglézias Brandão de Oliveira C., Adami Chaim E., da Silva B.B. Impact of rapid weight reduction on risk of cholelithiasis after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2003 Aug;13(4):625-8. doi: 10.1381/096089203322190862.
70. Inagaki T., Choi M., Moschetta A., Peng L., Cummins C.L., McDonald J.G., Luo G., Jones S.A., Goodwin B., Richardson J.A., Gerard R.D., Repa J.J., Mangelsdorf D.J., Kliewer S.A. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab*. 2005 Oct; 2(4): 217-225. doi: 10.1016/j.cmet.2005.09.001.
71. Kasprzak A., Szmyt M., Malkowski W., Przybyszewska W., Helak-Lapaj C., Seraszek-Jaros A., Surdacka A., Małkowska-Lanzafame A., Kaczmarek E. Analysis of immunohistochemical expression of proinflammatory cytokines (IL-1alpha, IL-6, and TNF-alpha) in gallbladder mucosa: Comparative study in acute and chronic calculous cholecystitis. *Folia Morphol*. 2015; 74: 65-72. doi: 10.5603/FM.2015.0011.
72. Katsika D., Grijibovski A., Einarsson C., Lammert F., Lichtenstein P., Marschall H.U. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs // *Hepatology*. 2005; 41(5): pp. 1138-1143. doi: 10.1002/hep.20654.
73. Khan Z.A., Khan M.U., Brand M. Increases in cholecystectomy for gallstone related disease in South Africa. *Sci Rep*. 2020 Aug 11; 10(1): 13516. doi: 10.1038/s41598-020-69812-3.
74. Khodakivskyi P.V., Lauber C.L., Yevtodiienko A., Bazhin A.A., Bruce S., Ringel-Kulka T., Ringel Y., Bétrisey B., Torres J., Hu J., Chou C.J., Goun E.A. Noninvasive imaging and quantification of bile salt hydrolase activity: From bacteria to humans. *Sci Adv*. 2021 Feb 3; 7(6): eaaz9857. doi: 10.1126/sciadv.aaz9857.
75. Krawczyk M., Acalovschi M., Lammert F. Genetic study of FGF19 receptor variants in gallstone disease. *Hepatology*. 2012 Dec; 56(6): 2424. doi: 10.1002/hep.25863.
76. Lamberts M.P., Lugtenberg M., Rovers M.M., Roukema A.J., Drenth J.P., Westert G.P., van Laarhoven C.J. Persistent and de novo symptoms after cholecystectomy: a systematic review of cholecystectomy effectiveness. *Surg Endosc*. 2013 Mar; 27(3): 709-718. doi: 10.1007/s00464-012-2516-9.

77. Lammert F., Gurusamy K., Ko C.W., Miquel J.F., Méndez-Sánchez N., Portincasa P., van Erpecum K.J., van Laarhoven C.J., Wang D.Q. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Apr 28; 2: 16024. doi: 10.1038/nrdp.2016.24.
78. Lammert F., Gutt C. Prophylaxis, Diagnosis and Treatment of Gallstones – The Most Important Facts of the Updated S3-Guideline of the DGVS and DGAV. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019 Feb; 144(3): 194-200. doi: 10.1055/a-0649-5391.
79. Lammert F., Miquel J.F. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy. *J Hepatol*. 2008; 48 Suppl 1: S124-35. doi: 10.1016/j.jhep.2008.01.012.
80. Larsen T.K., Qvist N. The influence of gallbladder function on the symptomatology in gallstone patients, and the outcome after cholecystectomy or expectancy. *Dig Dis Sci*. 2007 Mar; 52(3): 760-763. doi: 10.1007/s10620-006-9498-1.
81. Lee D.K., Jang S.I. (2020) Pathogenesis and Treatment of Gallbladder Stone. In: Chung J., Okazaki K. (eds) *Diseases of the Gallbladder*. Springer, Singapore. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-6010-1\\_8](https://doi.org/10.1007/978-981-15-6010-1_8) pp85-100.
82. Leuschner M., Güldütuna S., You T., Hübner K., Bhatti S., Leuschner U. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 1996 Jul; 25(1): 49-57. doi: 10.1016/s0168-8278(96)80327-8.
83. Li T., Apte U. Bile Acid Metabolism and Signaling in Cholestasis, Inflammation, and Cancer. *Adv Pharmacol*. 2015; 74: 263-302. doi: 10.1016/bs.apha.2015.04.003.
84. Li T., Chiang J.Y. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. *Pharmacol Rev*. 2014 Oct; 66(4): 948-983. doi: 10.1124/pr.113.008201.
85. Luman W., Adams W.H., Nixon S.N., Mcintyre I.M., Hamer-Hodges D., Wilson G., Palmer K.R. Incidence of persistent symptoms after laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. *Gut*. 1996 Dec; 39(6): 863-866. doi: 10.1136/gut.39.6.863.
86. Magouliotis D.E., Tasiopoulou V.S., Svokos A.A., Svokos K.A., Chatedaki C., Sioka E., Zacharoulis D. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2017; 27(11): 3021-3030. doi: 10.1007/s11695-017-2924-y.
87. Matos C. Will Dual-Energy CT Become the Reference Standard to Evaluate Gallstone Disease? *Radiology*. 2019 Aug; 292(2): 407-408. doi: 10.1148/radiol.2019191172.
88. McKay A., Abulfaraj M., Lipschitz J. Short- and long-term outcomes following percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis in high-risk

- patients. *Surg. Endosc.* 2012 May; 26(5): 1343-1351. doi: 10.1007/s00464-011-2035-0.
89. Méndez-Sánchez N., King-Martínez A.C., Ramos M.H., Pichardo-Bahena R., Uribe M. The Amerindian's genes in the Mexican population are associated with development of gallstone disease // *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(11): pp. 2166-2170. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40159.x.
  90. Monte M.J., Marin J.J., Antelo A., Vazquez-Tato J. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J Gastroenterol.* 2009 Feb 21; 15(7): 804-816. doi: 10.3748/wjg.15.804.
  91. Murphy M.C., Gibney B., Gillespie C., Hynes J., Bolster F. Gallstones top to toe: what the radiologist needs to know. *Insights Imaging.* 2020 Feb 5; 11(1): 13. doi: 10.1186/s13244-019-0825-4.
  92. Nakagawa M., Colombo C., Setchell K.D. Comprehensive study of the biliary bile acid composition of patients with cystic fibrosis and associated liver disease before and after UDCA administration. *Hepatology.* 1990 Aug; 12(2): 322-334. doi: 10.1002/hep.1840120221.
  93. Nakeeb A., Comuzzie A.G., Martin L., Sonnenberg G.E., Swartz-Basile D., Kissebah A.H., Pitt H.A. Gallstones: genetics versus environment. *Ann Surg.* 2002 Jun; 235(6): 842-849. doi: 10.1097/00000658-200206000-00012.
  94. Portincasa P., Wang D.Q. Intestinal absorption, hepatic synthesis, and biliary secretion of cholesterol: where are we for cholesterol gallstone formation? *Hepatology.* 2012 May; 55(5): 1313-1316. doi: 10.1002/hep.25604.
  95. Radunovic M., Lazovic R., Popovic N., Magdelinic M., Bulajic M., Radunovic L., Vukovic M., Radunovic M. Complications of Laparoscopic Cholecystectomy: Our Experience from a Retrospective Analysis. *Open Access Maced J Med Sci.* 2016 Dec 15; 4(4): 641-646. doi: 10.3889/oamjms.2016.128.
  96. Rafailidis V., Sidhu P.S. (2021) Ultrasound of the Liver. In: Quaiia E. (eds) *Imaging of the Liver and Intra-hepatic Biliary Tract.* Medical Radiology. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-38983-3\\_pp51-76](https://doi.org/10.1007/978-3-030-38983-3_pp51-76).
  97. Rao A., Kosters A., Mells J.E., Zhang W., Setchell K.D., Amanso A.M., Wynn G.M., Xu T., Keller B.T., Yin H., Banton S., Jones D.P., Wu H., Dawson P.A., Karpen S.J. Inhibition of ileal bile acid uptake protects against nonalcoholic fatty liver disease in high-fat diet-fed mice. *Sci Transl Med.* 2016 Sep 21; 8(357): 357ra122. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf4823.
  98. Ratanaprasatporn L., Uyeda J.W., Wortman J.R., Richardson I., Sodickson A.D. Multimodality Imaging, including Dual-Energy CT, in the Evaluation of Gallbladder Disease. *Radiographics.* 2018 Jan-Feb; 38(1): 75-89. doi: 10.1148/rg.2018170076.
  99. Rezasoltani S., Sadeghi A., Radinnia E., Naseh A., Gholamrezaei Z., Azizmohammad Looha M., Yadegar A. The association between gut

- microbiota, cholesterol gallstones, and colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2019; 12(Suppl1): S8-S13.
100. Ridlon J.M., Devendran S., Alves J.M. et al. The ‘in vivo lifestyle’ of bile acid  $7\alpha$ -dehydroxylating bacteria: comparative genomics, metatranscriptomic, and bile acid metabolomics analysis of a defined microbial community in gnotobiotic mice. *Gut Microbes.* 2020; 11(3): 381-404. doi: 10.1080/19490976.2019.1618173.
101. Ridlon J.M., Kang D.J., Hylemon P.B. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res.* 2006; 47(2): 241-259. doi: 10.1194/jlr.R500013-JLR200.
102. Rojas B., Stiles A., Roy S., Udekwu P.O., Rutherford E.J. Does “Sludge” Require Cholecystectomy? *Am Surg.* 2022 May; 88(5): 1018-1021. doi: 10.1177/00031348211050287.
103. Russo M.W., Wei J.T., Thiny M.T., Gangarosa L.M., Brown A., Ringel Y., Shaheen N.J., Sandler R.S. Digestive and liver diseases statistics, 2004. *Gastroenterology.* 2004 May; 126(5): 1448-1453. doi: 10.1053/j.gastro.2004.01.025.
104. Sandstad O., Osnes T., Skar V., Urdal P., Osnes M. Common bile duct stones are mainly brown and associated with duodenal diverticula. *Gut.* 1994 Oct; 35(10): 1464-1467. doi: 10.1136/gut.35.10.1464.
105. Schaap F.G., Trauner M., Jansen P.L. Bile acid receptors as targets for drug development. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jan; 11(1): 55-67. doi: 10.1038/nrgastro.2013.151.
106. Schafmayer C., Hartleb J., Tepel J., Albers S., Freitag S., Völzke H., Buch S., Seeger M., Timm B., Kremer B., Fölsch U.R., Fändrich F., Krawczak M., Schreiber S., Hampe J. Predictors of gallstone composition in 1025 symptomatic gallstones from Northern Germany. *BMC Gastroenterol.* 2006 Nov 22; 6: 36. doi: 10.1186/1471-230X-6-36.
107. Shabanzadeh D.M., Sørensen L.T., Jørgensen T. A Prediction Rule for Risk Stratification of Incidentally Discovered Gallstones: Results From a Large Cohort Study. *Gastroenterology.* 2016 Jan; 150(1): 156-167.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.002.
108. Shaffer E.A. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep.* 2005 May; 7(2): 132-140. doi: 10.1007/s11894-005-0051-8.
109. Shehadi W.H. The biliary system through the ages. *Int Surg.* 1979; 64(6): 63-78.
110. Shiffman M.L., Kaplan G.D., Brinkman-Kaplan V., Vickers F.F. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Ann Intern Med.* 1995 Jun 15; 122(12): 899-905. doi: 10.7326/0003-4819-122-12-199506150-00002.

111. Sidhu P.S. Multiparametric ultrasound (MPUS) imaging: terminology describing the many aspects of ultrasonography. *Ultraschall Med* 36: 315-317. *Ultraschall Med.* 2015 Aug; 36(4): 315-317. doi: 10.1055/s-0035-1553381.
112. Singh T., Gupta P. Role of Dual-Energy Computed Tomography in Gallbladder Disease: A Review *Gastrointestinal Abdominal Radiol ISGAR.* 2022; 5: 107-113. doi: 10.1055/s-0042-1743173.
113. Sitkin S., Pokrotnieks J. Bad “Good” Bile Acids and Gut Microbiota Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Mice and Humans Are Not the Same. *Dig Dis Sci.* 2021; 66(3): 925-927. doi: 10.1007/s10620-020-06650-3.
114. Sitkin S., Vakhitov T., Kononova S., Skalinskaya M., Pokrotnieks J. Gut Microbiota- Mediated Pleiotropic Effects of Fucose Can Improve Inflammatory Bowel Disease by Modulating Bile Acid Metabolism and Enhancing Propionate Production. *Infl amm Bowel Dis.* 2021; 27(2): e10-e11. doi: 10.1093/ibd/izaa233.
115. Small D.M., Rapo S. Source of abnormal bile in patients with cholesterol gallstones. 1970 Jul 9; 283(2): 53-57. DOI: 10.1056/NEJM197007092830201.
116. Smith B.F. Human gallbladder mucin binds biliary lipids and promotes cholesterol crystal nucleation in model bile. *J Lipid Res.* 1987; 28: 1088-1097.
117. Soesbe T.C., Lewis M.A., Xi Y., Browning T., Ananthakrishnan L., Fielding J.R., Lenkinski R.E., Leyendecker J.R. A Technique to Identify Isoattenuating Gallstones with Dual-Layer Spectral CT: An ex Vivo Phantom Study. *Radiology.* 2019 Aug; 292(2): 400-406. doi: 10.1148/radiol.2019190083.
118. Søreide K. Gallstone Disease and Cancer Risk: Finding the Bug in the System. *Gastroenterology.* 2017 Jun; 152(8): 1825-1828. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.028.
119. Spirou Y., Petrou A., Christoforides C., Felekouras E. History of biliary surgery. *World J Surg.* 2013 May; 37(5): 1006-1012. doi: 10.1007/s00268-013-1960-6.
120. Stein A., Hermoni D., Elis A., Konikoff F.M. Effect of ezetimibe on the prevalence of cholelithiasis. *World J Gastroenterol.* 2012 Oct 28; 18(40): 5789-5792. doi: 10.3748/wjg.v18.i40.5789.
121. Stender S., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. Elevated body mass index as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease: a Mendelian randomization study. *Hepatology.* 2013; 58(6): 2133-2141. doi: 10.1002/hep.26563.
122. Stiehl A., Raedsch R., Czygan P., Götz R., Männer C., Walker S., Kommerell B. Effects of biliary bile acid composition on biliary cholesterol saturation in gallstone patients treated with chenodeoxycholic acid and/or ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 1980 Dec; 79(6): 1192-1198.

123. Stinton L.M., Shaff er E.A. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2012 Apr; 6(2): 172-187. doi: 10.5009/gnl.2012.6.2.172.
124. Stokes C.S., Gluud L.L., Casper M., Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jul; 12(7): 1090-1100.e2; quiz e61. doi: 10.1016/j.cgh.2013.11.031.
125. Sugerman H.J., Brewer W.H., Shiff man M.L., Brodin R.E., Fobi M.A., Linner J.H., MacDonald K.G., MacGregor A.M., Martin L.F., Oram-Smith J.C. 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 Jan; 169(1): 91-96; discussion 96-7. doi: 10.1016/s0002-9610(99)80115-9.
126. Surgical Workload Outcome Audit Database (SWORD). An Internet-based platform which collects up to date NHS Hospital episodes statistics data. [https:// www.augis.org](https://www.augis.org).
127. Swobodnik W., Janowitz P., Kratzer W., Wenk H., Neuhaus H., Malfertheiner P., Hagert N., Fischer S., Ditschuneit H., Schusdziarra V. et al. Preventing the recurrence of common bile duct calculi following endoscopic papillotomy with ursodeoxycholic acid. *Z Gastroenterol*. 1990 Nov; 28(11): 621-625.
128. Testoni P.A., Caporuscio S., Bagnolo F., Lella F. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol*. 2000 Jul; 95(7): 1702-1707. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02292.x.
129. Thomas C., Pellicciari R., Pruzanski M., Auwerx J., Schoonjans K. Targeting bileacid signalling for metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2008 Aug; 7(8): 678-693. doi: 10.1038/nrd2619.
130. Tomida S., Abei M., Yamaguchi T., Matsuzaki Y., Shoda J., Tanaka N., Osuga T. 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 Jul; 30(1): 6-13. doi: 10.1002/hep.510300108.
131. Torgerson J., Lindroos A.K., Peltonen M. Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: Cross-Sectional and 2-year data from the Swedish obese subjects (SOS) and SOS reference studies. Published in *American Journal of Gastroenterology*. 2003. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07429.x.
132. Vitek L., Carey M.C. New pathophysiological concepts underlying pathogenesis of pigment gallstones. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Apr; 36(2): 122-129. doi: 10.1016/j.clinre.2011.08.010.

133. Volzke H., Baumeister S.E., Alte D., Hoff man W., Schwahn C., Simon P., John U., Lerch M.M. Independent risk factors for stone formation in a region with high cholelithiasis prevalence. *Digestion*. 2005; 71(2): 97-105. doi: 10.1159/000084525.
134. Walker S., Rudolph G., Raedsch R., Stiehl A. Intestinal absorption of ursodeoxycholic acid in patients with extrahepatic biliary obstruction and bile drainage. *Gastroenterology*. 1992 Mar; 102(3): 810-815. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90162-r.
135. Wang L., Chen J., Jiang W., Cen L., Pan J., Yu C., Li Y., Chen W., Chen C., Shen Z. The Relationship between *Helicobacter pylori* Infection of the Gallbladder and Chronic Cholecystitis and Cholelithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan 6; 2021: 8886085. doi: 10.1155/2021/8886085.
136. Wang H.H., Portincasa P., de Bari O., Liu K.J., Garruti G., Neuschwander-Tetri B.A., Wang D.Q. Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol. *Eur J Clin Invest*. 2013 Apr; 43(4): 413-426. doi: 10.1111/eci.12058.
137. Wang Q., Hao C., Yao W. et al. Intestinal flora imbalance affects bile acid metabolism and is associated with gallstone formation. *BMC Gastroenterol*. 2020; 20(1): 59. Published 2020 Mar 6. doi:10.1186/s12876-020-01195-1.
138. Wang Q., Jiao L., He C. et al. Alteration of gut microbiota in association with cholesterol gallstone formation in mice. *BMC Gastroenterol*. 2017; 17(1): 74. Published 2017 Jun 9. doi:10.1186/s12876-017-0629-2.
139. Wang D.Q., Schmitz F., Kopin A.S., Carey M.C. Targeted disruption of the murine cholecystinin-1 receptor promotes intestinal cholesterol absorption and susceptibility to cholesterol cholelithiasis. *J Clin Invest*. 2004 Aug; 114(4): 521528. doi: 10.1172/JCI16801.
140. Wang L., Zhang Y., Chen Y., Tan J., Wang L., Zhang J., Yang C., Ma Q., Ge Y., Xu Z., Pan Z., Du L., Yan F., Yao W., Zhang H. The Performance of a Dual-Energy CT Derived Radiomics Model in Differentiating Serosal Invasion for Advanced Gastric Cancer Patients After Neoadjuvant Chemotherapy: Iodine Map Combined With 120-kV Equivalent Mixed Images. *Front Oncol*. 2021 Jan 11; 10: 562945. doi: 10.3389/fonc.2020.562945.
141. Webb T.P. Gallstone Disease. In: Dua K., Shaker R. (eds) *Pancreas and Biliary Disease*. 2016. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-28089-9\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-319-28089-9_10).
142. Weinsier R.L., Ullmann D.O. Gallstone formation and weight loss. *Obes Res*. 1993 Jan; 1(1): 51-56. doi: 10.1002/j.1550-8528.1993.tb00008.x.
143. Wells J.E., Berr F., Thomas L.A., Dowling R.H., Hylemon P.B. Isolation and characterization of cholic acid 7 $\alpha$ -dehydroxylating fecal bacteria from

- cholesterol gallstone patients. *J Hepatol.* 2000 Jan; 32(1): 4-10. doi: 10.1016/s01688278(00)80183-x.
144. Wolpers C. Die Bedeutung der Cholegraphie für die Indikation zur Litholyse [Importance of cholegraphy for indicating litholysis]. *Rofo.* 1982; 137(4): 444-450. (In German). doi: 10.1055/s-2008-1056234.
145. Wu T., Zhang Z., Liu B. et al. Gut microbiota dysbiosis and bacterial community assembly associated with cholesterol gallstones in large-scale study. *BMC Genomics.* 2013; 14: 669. doi:10.1186/1471-2164-14-669.
146. Xu Q.W., Shaffer E.A. The potential site of impaired gallbladder contractility in an animal model of cholesterol gallstone disease. *Gastroenterology.* 1996 Jan; 110(1): 251-257. doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8536864.
147. Zou Y.P. et al. Gallstone recurrence after successful percutaneous cholecystolithotomy: a 10-year follow-up of 439 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007 Apr; 6(2): 199-203.