

Урсодезоксихолевая кислота в гастроэнтерологической практике

Профессор О.Н. Минушкин¹, к.м.н. А.А. Фролова¹, к.м.н. Т.С. Шиндина², О.Е. Кропова²,
Е.В. Михайлова³

¹ ФГБУ ДПО «Центральная ГМА» УДП РФ, Москва

² ФГБУ «Поликлиника № 5» УДП РФ, Москва

³ Российско-Израильский медицинский центр «Рамбам», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлено описание широкого спектра эффектов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Особое внимание уделено рассмотрению холеретического, цитопротективного, иммуномодулирующего, антифибротического, гиполипидемического действия. В связи с множественными эффектами УДХК накоплен обширный опыт ее применения у гастроэнтерологических больных, также продолжаются исследования по ее применению в эндокринологии, кардиологии, неврологии, онкологии. УДХК показала свою эффективность в лечении таких заболеваний, как первичный билиарный цирроз, алкогольная болезнь печени, вирусные гепатиты В и С, неалкогольная жировая болезнь печени, лекарственное поражение печени, желчнокаменная болезнь. Приводятся данные клинических исследований, проведенных с использованием российского препарата на основе УДХК — Урдокса. Рассматриваются схемы применения данного препарата при различных патологиях. Отмечается, что препарат Урдокса эффективен в лечении заболеваний органов гепатобилиарной зоны.

Ключевые слова: желчные кислоты, гастроэнтерология, урсодезоксихолевая кислота, Урдокса.

Для цитирования: Минушкин О.Н., Фролова А.А., Шиндина Т.С. и др. Урсодезоксихолевая кислота в гастроэнтерологической практике // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 18–22.

ABSTRACT

Ursodeoxycholic acid in the gastroenterological practice

Minushkin O.N.¹, Frolova A.A.¹, Shindina T.S.², Kropova O.E.², Mikhailova E.V.³

¹ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow

² City clinic № 5 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow

³ «Rambam» Russian-Israeli Medical Center, Moscow

The article describes a wide spectrum of effects of ursodeoxycholic acid (UDCA). Particular attention is paid to the study of its choleric, cytoprotective, immunomodulating, antifibrotic, anticholesteremic action. A wide experience of its use in gastroenterological patients has been accumulated due to the multiple effects of UDCA, there are also continuing studies of its use in endocrinology, cardiology, neurology, and oncology. UDCA has shown its effectiveness in the treatment of such diseases as primary biliary cirrhosis, alcoholic liver disease, viral hepatitis B and C, non-alcoholic fatty liver disease, drug-induced liver injury, cholelithiasis. The article presents the data of clinical studies carried out with the use of the Russian UDCA containing drug — Urdoxa. Schemes of application of this drug for various pathologies are considered. In conclusion, it is noted that the drug Urdoxa is effective in the treatment of diseases of the hepatobiliary zone.

Key words: bile acids, gastroenterology, ursodeoxycholic acid, Urdoxa.

For citation: Minushkin O.N., Frolova A.A., Shindina T.S. et al. Ursodeoxycholic acid in the gastroenterological practice // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(1). P. 18–22.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) давно применяется не только с целью растворения холестериновых камней. Широкий спектр эффектов позволил ей найти применение в терапии большого количества гастроэнтерологических заболеваний, и показания к ее использованию продолжают расширяться.

Роль желчных кислот в метаболических процессах организма человека

В результате метаболизма холестерина в гепатоците образуются первичные желчные кислоты (ЖК): холевая и хенодесоксихолевая. Они подвергаются конъюгации,

секретируются в желчь, а далее в тонкий кишечник. Большая часть ЖК подвергается обратному активному и пассивному всасыванию в тонком кишечнике. Около 10–20% первичных ЖК минуют илеоцекальный клапан и метаболизируются с участием бактерий толстого кишечника во вторичные ЖК (десоксихолевую, литохолевую, 7-кетолитохолевую). Третичные ЖК (урсодезоксихолевая и сульфолитохолевая) образуются в результате метаболизма вторичных ЖК в печени или кишечнике [1, 2]. Таким образом, УДХК — это третичная ЖК, которая является составным компонентом желчи человека, и ее содержание составляет 5% общего пула ЖК [1].

ЖК подразделяются на *гидрофобные* (холевая, дезокси-холевая, литохолевая) и *гидрофильные* (урсодезоксихолевая и хенодезоксихолевая).

К эффектам гидрофобных ЖК относятся [2]:

- участие в пищеварении;
- стимуляция выхода в желчь холестерина и фосфолипидов;
- снижение выработки α -интерферона гепатоцитами;
- детергентные свойства.

К эффектам гидрофильных ЖК относятся [2]:

- пищеварительные эффекты;
- снижение кишечной абсорбции холестерина;
- ухудшение детергентных свойств гидрофобных ЖК;
- стимуляция выработки α -интерферона гепатоцитами.

Накопление гидрофобных ЖК вследствие их детергентных свойств в печени или воздействие их на слизистую оболочку пищеварительного тракта приводит к различным повреждающим эффектам мембран, провоспалительному эффекту, оксидативному стрессу и, в итоге, к некрозу или апоптозу [2–7].

Показано, что длительный пероральный прием УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сут приводит к повышению ее содержания в пуле ЖК до 40–90% и снижению концентрации эндогенных ЖК [2, 8, 9], увеличивается содержание УДХК в печеночной ткани (до 30%); при этом снижается концентрация эндогенных ЖК в плазме крови, преимущественно за счет холевой кислоты, и повышается общая концентрация ЖК за счет УДХК (до 60%) [7, 10–12]. Таким образом, УДХК является конкурентным ингибитором основных ЖК на всех уровнях их физиологического действия: молекулярном, клеточном, тканевом и системном [13].

Лечебные эффекты УДХК

♦ Холеретический, антихолестатический эффект: усиливает синтез и активирует выведение из гепатоцита ЖК — стимулирует экзоцитоз в гепатоцитах, усиливает бикарбонатный холерез, приводящий к выведению гидрофобных ЖК в кишечник [7], а также увеличивает сократительную активность желчного пузыря [1, 14, 15].

♦ Гепато-, цитопротективный эффект: вытесняет гидрофобные токсичные ЖК из пула ЖК, оказывает гепато- и цитопротективное действие на слизистую оболочку органов гастроуденальной зоны [16, 17]. В экспериментальной модели показано, что УДХК снижает накопление токсичных ЖК в печени, увеличивает секрецию ЖК в желчь [18]. УДХК встраивается в мембрану гепатоцита, делая ее более устойчивой к воздействию токсичных факторов (мембраностабилизирующий эффект) [19]. В экспериментальных работах был доказан гепато- и цитопротективный эффект УДХК, особенно в отношении повреждений печени, вызванных ЖК и алкоголем [1, 7, 14].

♦ Иммуномодулирующий, противовоспалительный, иммуносупрессивный эффект: уменьшает экспрессию молекул HLA (главный комплекс гистосовместимости) на холангиоцитах и гепатоцитах, что предотвращает активацию цитотоксических Т-лимфоцитов; уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, -2, -4, -6, ФНО- α , ИФН- γ); снижает синтез IgM, G, A, уменьшает продукцию аутоантител [1, 7, 14, 20–23].

♦ Антифибротический эффект: ингибирует пролиферативную активность фибробластов [1, 14, 24]; обладает непрямым антифибротическим эффектом, который скла-

дывается из ее противовоспалительного, антиапоптотического, антиоксидантного, гепато- и цитопротективного эффектов [25, 26].

♦ Гипохолестеринемический: уменьшает всасывание холестерина в кишечнике, уменьшает экскрецию холестерина в желчь [27, 28]. Существуют данные, что УДХК и ее конъюгаты оказывают ингибирующее действие на гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазу и активируют 7- α -холестеролгидроксилазу и лецитинхолестеринацилтрансферазу, снижая синтез и ускоряя метаболизм холестерина [1, 14, 29–31].

♦ Литолитический эффект: уменьшает содержание холестерина в желчи [27–31], снижая ее литогенность, стимулирует выход холестерина из камней в желчь [1, 14].

♦ Антиоксидантный эффект: препятствует образованию свободных радикалов, подавляет процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижает содержание продуктов ПОЛ, снижает активность супероксиддисмутазы [1, 14, 32], восстанавливает уровень сывороточного глутатиона [33].

♦ Антиапоптотический эффект: оказывает прямое антиапоптотическое действие, блокируя активацию каскада апоптоза гепатоцитов и холангиоцитов за счет увеличения концентрации ионизированного кальция в клетках и фосфорилирования протеинкиназы C [34]; подавляет экспрессию гена p53, ингибирует циклин D1 и каспазозависимый механизм [20, 35, 36]; блокирует митохондриальный путь апоптоза [37]. В экспериментальной модели показано, что совместное добавление в культуру клеток УДХК и различных проапоптотических факторов (этанол, гидрофобных ЖК, Fas-лиганда, трансформирующего фактора роста β) снижало апоптоз на 50–100% [38]. УДХК обладает непрямым антиапоптотическим действием, т. к. подавляет апоптоз, вызванный токсичными ЖК [20].

♦ Антипролиферативный эффект: обладает широким антипролиферативным действием, в т. ч. в ряде случаев индуцирует апоптоз [39]; ингибирует деградацию ядерного фактора каппа B (NF- κ B) и его ингибитора [20] путем взаимодействия с рецепторами глюкокортикоидов и регуляции транскрипции ДНК [20, 40].

Побочные эффекты УДХК

После приема внутрь большая часть УДХК всасывается в тонком кишечнике. По системе портальной вены поступает в печень, где подвергается конъюгации с глицином и таурином, затем она секретируется в желчь и поступает в двенадцатиперстную кишку. В кишечнике метаболизируется с образованием 7-кетолитохолевой или литохолевой кислот. Литохолевая кислота является гидрофобной токсичной ЖК, она способствует холестазу, способна вызывать разрывы ДНК, является комутагеном. При этом основной ЖК, выявляемой в экскрементах пациентов, получающих УДХК, является литохолевая кислота [20, 41–44].

УДХК угнетает апоптоз, который необходим для удаления поврежденных клеток, в т. ч. клеток с поврежденной ДНК, поэтому угнетение апоптоза приводит к повышению риска онкологических заболеваний [20, 45, 46]. С другой стороны, воздействие УДХК на NF- κ B оказывает антипролиферативное действие и может тормозить онкогенез [20, 47, 48].

Эксперименты на клеточных культурах показали дозозависимое действие УДХК на пролиферацию клеток и апоптоз [49]. А клинические исследования продемонстрирова-

ли, что у больных первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) при приеме УДХК в высоких дозах (28–30 мг/кг) увеличивался риск колоректальной неоплазии, с другой стороны, при приеме в низких дозах (8–15 мг/кг) такой риск снижался [50].

УДХК обладает глюкокортикоподобным эффектом. Поскольку УДХК имеет химическое и структурное сходство со стероидными гормонами, она может дозозависимо активировать их ядерные рецепторы, в т. ч. оказывая сходное иммуномодулирующее действие (влияет на синтез простагландинов, активность фосфолипазы А2 и пр.) [20, 51, 52]. Существуют данные о развитии синдрома отмены при прекращении приема УДХК, сходного с синдромом отмены, вызванного прекращением приема стероидных гормонов (повышается уровень сывороточного билирубина и активность трансаминаз) [20].

УДХК оказывает влияние на метаболизм ксенобиотиков. В экспериментальных работах показано, что УДХК способна активировать цитохром P450, другие цитохромы (CYP3A1/2, CYP2E1, CYP2B1/2, CYP1A2, CYP1A1, CYP4A) и ингибировать их инактивацию [20, 53].

УДХК в лечении гастроэнтерологических заболеваний

В связи с множественными эффектами УДХК был накоплен обширный опыт ее применения у гастроэнтерологических больных, а также продолжаются исследования по ее применению в эндокринологии, кардиологии, неврологии, онкологии. Эффекты УДХК в лечении гастроэнтерологических заболеваний представлены в таблице 1.

Таблица 1. Эффекты УДХК в лечении гастроэнтерологических заболеваний

Нозологии	Эффекты УДХК									
	Антихолестатический	Цитопротективный	Литолитический	Антифибротический	Гепатопротективный	Антиоксидантный	Иммуномодулирующий	Регуляция апоптоза	Гипохолестеринемический	Противовоспалительный
ЖКБ ¹ , ДЖВП ²	+		+			+	+		+	+
НАЖБП ³	+			+	+	+	+	+	+	+
Первичный билиарный цирроз	+	+		+	+		+	+		+
Билиарный рефлюкс-гастрит, рефлюкс-эзофагит		+				+	+	+		+
Алкогольная болезнь печени	+			+	+	+	+			+
Первичный склерозирующий холангит	+	+		+			+	+	+	+
Вирусные гепатиты В и С	+			+	+		+	+		+
Лекарственная болезнь печени, профилактика лекарственных поражений	+	+			+	+	+	+		+

¹ ЖКБ – желчнокаменная болезнь

² ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей

³ НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

В основе **первичного билиарного цирроза (ПБЦ)** лежит иммунное воспаление желчных протоков, приводящее к холестазу, апоптозу эпителия желчных протоков (дуктопении) и прогрессирующему фиброзу печени. УДХК воздействует на основные звенья патогенеза ПБЦ: обладает холеретическим действием, препятствуя холестазу, проявляет цитопротективное и антиапоптотическое действие в отношении гепатоцитов и холангиоцитов [54, 55]. Также она обладает противовоспалительной и непрямой антифибротической активностью [25, 26].

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — это хроническое прогрессирующее холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков, приводящее к облитерации последних и формированию стриктур с исходом в цирроз печени [56]. Использование УДХК в лечении ПСХ до сих пор остается предметом обсуждения [50], тем не менее она сохраняет свое место в лечении ПСХ по данным ведущих зарубежных и отечественных рекомендаций [56, 57]. Главными механизмами действия УДХК являются холеретический и цитопротективный эффекты, снижение гидрофобности и токсичности желчи, иммуномодулирующий эффект, способность влиять на апоптоз и пролиферацию клеток [50, 58].

Алкогольная болезнь печени (АБП) развивается в результате хронического воздействия алкоголя на клетки печени. Токсические эффекты алкоголя приводят к жировой дистрофии гепатоцитов, повреждению мембран, активации процессов ПОЛ, развитию аутоиммунных реакций на поврежденные печеночные антигены, стимуляции коллагеногенеза. В зависимости от морфологических изменений АБП включает следующие стадии: алкогольный стеатоз печени, алкогольный стеатогепатит, алкогольный цирроз печени [59]. Множественные эффекты УДХК (холеретический, гепатопротективный, мембраностабилизирующий) используются в лечении АБП на различных стадиях болезни, однако ведущая роль, по данным литературы, принадлежит антиоксидантным, противовоспалительным и антифибротическим эффектам УДХК [32, 60–64]. В экспериментальной модели показано, что назначение УДХК уменьшало повреждение мембран митохондрий и уменьшало этанол-индуцированный стеатоз в культурах клеток [63], а заблаговременное назначение конъюгата УДХК — тауро-УДХК препятствовало этанол-индуцированному окислению липидов и белков, особенно в митохондриях [64].

Вирусные гепатиты В и С — это воспалительные заболевания печени, вызванные присутствием соответствующих вирусов. В основе развития этих заболеваний лежат некроз гепатоцитов, воспаление печеночной паренхимы с дальнейшим развитием фиброза и возможным исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [65]. В лечении вирусных гепатитов УДХК играет роль гепатопротектора, оказывая мембраностабилизирующее действие и защищая клеточную мембрану гепатоцитов от детергентного действия токсичных ЖК, накапливающихся в печени в результате цитолиза. Она также препятствует апоптозу гепатоцитов, оказывает иммуномодулирующее и антиоксидантное действие [66].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — это состояние, характеризующееся чрезмерным отложением жира в печени (более 5%), ассоциированным с инсулинорезистентностью [67]. Спектр поражений печени при НАЖБП включает в себя: стеатоз печени, стеатогепатит, цирроз печени с возможным исходом в рак [68].

Тесная связь НАЖБП с ожирением позволяет рассматривать ее как поражение печени при метаболическом синдроме. Однако печень не только является органом-мишенью, но и сама усиливает метаболические нарушения при инсулинорезистентности [69].

Ведущим механизмом повреждения печени при НАЖБП считается нарушение утилизации жирных кислот в результате гиперинсулинемии, приводящее к активации процессов ПОЛ, оксидативному стрессу, высвобождению провоспалительных медиаторов с дальнейшей гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, развитием воспалительной инфильтрации и фиброзом печени [67, 68, 70].

Помимо уже описанных антиоксидантного, противовоспалительного, антиапоптотического, и антифибротического эффектов УДХК, в лечении НАЖБП ведущую роль играет ее гипохолестеринемический эффект. Показано, что назначение УДХК пациентам с НАЖБП приводит к снижению уровня общего сывороточного холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-ХС), свободных жирных кислот в крови и повышению уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-ХС), уменьшению толщины интимы каротидной артерии. Также показано влияние УДХК на обмен холестерина и ЖК в печени и висцеральной жировой ткани [71, 72].

В комплексной терапии больных **циррозом печени различной этиологии** УДХК может использоваться в связи с выявленными антифибротическими свойствами [24–26].

В связи с выраженными гипохолестеринемическими и литолитическими свойствами УДХК (способностью значительно снижать содержание холестерина в желчи и увеличивать ее реологические свойства) [14, 27–31] она нашла широкое применение у пациентов с **желчнокаменной болезнью** (ЖКБ) для растворения холестериновых камней.

Назначение УДХК целесообразно при **дискинезии желчевыводящих путей** (ДЖВП). Прогрессированию процессов холелитиаза способствует также билиарная дисфункция в виде гипотонии желчного пузыря и гипертонуса сфинктера Одди [73]. В экспериментальных работах показана не только способность УДХК снижать насыщение желчи холестерином, но и способность увеличивать сократимость желчного пузыря, а также подавлять процессы ПОЛ и воспаления (снижать уровень простагландина E2 и каталазную активность) в мышечных клетках желчного пузыря, предотвращая холецистит у больных с ЖКБ [15].

УДХК также показала свою эффективность при холестатических формах **лекарственного поражения печени** [74]. Также в связи с активирующим влиянием УДХК на целый ряд цитохромов и белков она способна различным образом влиять на метаболизм ксенобиотиков [20, 53]. В экспериментальных работах показано специфическое действие УДХК на поражение печени, вызванное различными токсическими веществами. Так, она не проявляла гепатопротективных свойств при поражении печени, вызванном CCl_4 и ацетаминофеном с этиловым спиртом в различных сочетаниях, однако обладает выраженными гепатопротективными свойствами в отношении поражений печени, вызванных амoxicилином и клавулановой кислотой, изониазидом в сочетании с рифампицином и цефтриаксоном, проявляя антиоксидантные и антиапоптотические эффекты [75–77]. Известно, что аторвастатин, который используется при дислипидемии, в т. ч. в сочетании с НАЖБ, метаболизируется с участием цитохрома CYP3A4, индуктором которого может служить УДХК [78].

Лечебные эффекты УДХК при **билиарном рефлюкс-эзофагите** и **рефлюкс-гастрите** основаны на заместительном эффекте УДХК в пуле ЖК, а следовательно, на снижении токсичности желчи. Таким образом, УДХК проявляет цитопротективные свойства в отношении эпителия ЖКТ [16, 17], противовоспалительные свойства (уменьшает мононуклеарный воспалительный инфильтрат в антральном отделе желудка) [79], антиоксидантный и антиапоптотический эффекты [80], возможно, воздействует на эпидермальный фактор роста слизистой оболочки желудка, а значит, и на скорость заживления слизистой оболочки [81]. Вышеописанные эффекты нашли отражение в использовании УДХК при лечении билиарного рефлюкс-гастрита, в т. ч. у пациентов после холецистэктомии [81, 82], эрозивного рефлюкс-эзофагита у больных после гастрэктомии или резекции желудка [83, 84].

В настоящее время на рынке существует множество зарубежных препаратов УДХК. В 2010 г. «АО «ФП Оболенское» был представлен отечественный препарат на основе УДХК — Урдокса. Урдокса производится из европейской субстанции (Industria Chimica Emiliana) по стандартам GMP. Урдокса предназначена для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, является «золотой серединой» среди препаратов УДХК, поскольку сочетает в себе высокое качество итальянской субстанции и наиболее доступную стоимость курса лечения. Высокое качество субстанции УДХК в Урдоксе обеспечивает терапевтическую эффективность при низком риске побочных эффектов, а доступная стоимость курса — высокую приверженность пациентов лечению. Каждая капсула содержит 250 мг УДХК. Восьмилетний опыт применения Урдоксы позволил оценить его эффективность в лечении гепатобилиарной патологии.

Препарат Урдокса показал свою эффективность в лечении 32 больных **хроническим вирусным гепатитом В и С** с синдромами цитолиза и холестаза. Препарат применялся в течение 12 нед. в дозировке 2–4 капсулы в день в виде монотерапии или в комплексной терапии у больных, у которых на фоне противовирусного лечения сохранялись синдромы цитолиза и холестаза. На фоне лечения произошло достоверное снижение уровня трансаминаз, билирубина и γ -глутамилтрансферазы при хорошей переносимости и отсутствии побочных эффектов [85].

Препарат Урдокса был эффективен в лечении **НАЖБП**, ассоциированной с метаболическим синдромом у 21 пациента, в дозе 15 мг/кг/сут в течение 2 мес. Контрольную группу составили 15 пациентов, получавших гепатопротектор на основе экстракта листьев артишока в дозировке 0,380 г/сут в течение 2 мес. У пациентов основной группы по сравнению с контрольной было отмечено достоверное снижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), количества жировой ткани в печени с тенденцией к нормализации липидограммы и снижению индекса массы тела. Наблюдалась гармонизация кишечного микробиоценоза: увеличение количества *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Enterococcus spp.*, повышение уровня метаболитов *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* на фоне снижения уровня микробных эндотоксинов и общей микробной нагрузки [86].

Была также доказана роль препарата Урдокса в эндотелиальной коррекции у больных НАЖБП. В исследовании принимали участие 53 человека. 1-ю группу составили 15 пациентов с жировым гепатозом, которые получали

монотерапию метформин в суточной дозировке 1000 мг в течение 6 мес. 2-я группа была представлена 16 больными неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), получавшими метформин в суточной дозировке 1000 мг в течение 6 мес. вместе с эссенциальными фосфолипидами (ЭФЛ) в стандартной дозировке. 3-я группа состояла из 16 пациентов с НАСГ, которым были назначены метформин 1000 мг и Урдокса в дозировке 15 мг/кг в течение 6 мес.

В результате лечения в 3-й группе были выявлены достоверное увеличение диаметра плечевой артерии ($p < 0,005$), что является следствием вазодилатирующего действия УДХК, а также улучшение релаксирующей функции сосудов за счет показателей эндотелий-зависимой вазодилатации. Отмечалась достоверная регрессия показателей фиброза и активности (по результатам «Фибро/АктиТеста»), причем у лиц со стадией фиброза F1 и минимальной активностью некровоспалительного процесса в ткани печени наблюдалась нормализация показателей. У пациентов 3-й группы с портальным фиброзом, наличием септ и умеренной степени активности процесса в результате терапии с включением Урдоксы отмечались достоверное улучшение функции эндотелия, а также уменьшение признаков воспаления и фиброза по данным «Фибро/АктиТеста». У больных 3-й группы с фиброзом F3 и высокой степенью активности процесса применение Урдоксы в комплексной терапии привело к достоверному улучшению показателей «Фибро/АктиТеста». У больных, получавших метформин и ЭФЛ, существенного улучшения показателей не выявлено [87].

Применение препарата Урдокса в дозе 500 мг/сут в течение 4 нед. у 50 больных циррозом печени различной этиологии (вирусной, алкогольной, неуточненной) в стадии суб- и декомпенсации совместно с дезинтоксикационной терапией привело к уменьшению клинических симптомов заболевания и достоверному улучшению биохимических показателей цитолиза и холестаза [88].

Препарат Урдокса в дозировке 10 мг/кг в течение 3 мес. исследовался у 58 пациенток с ЖКБ (билиарным сладжем (БС)). Из них у 11 наблюдался микролитиаз желчного пузыря, у 38 — сгустки замазкообразной желчи, у 9 имелось сочетание микролитиаза со сгустками замазкообразной желчи. Спустя 3 мес. урсотерапии по данным УЗИ отмечено исчезновение БС у 50 пациенток (86,2%). У оставшихся 8 пациенток исчезновение БС наблюдалось через 2 мес. дополнительной терапии препаратом Урдокса в дозе 15 мг/кг [89]. Клинически доказано, что Урдокса не только устраняет БС, но и значительно уменьшает моторные нарушения желчевыводящих путей, проявляющиеся тяжестью или болями в эпигастрии или правом подреберье, горечью во рту, тошнотой, отрыжкой, изжогой, метеоризмом [73, 90].

Клинически показано, что совместное назначение аторвастатина и Урдоксы не только приводит к более выраженному гиполлипидемическому действию, но и препятствует лекарственному (статиновому) поражению печени. В исследовании принимали участие 196 пациентов с НАЖБП и дислипидемией (повышение уровня общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ), не корригируемое диетой на протяжении 3 мес.). В 1-ю группу входили пациенты с дислипидемией и НАЖБП в стадии жирового гепатоза, во 2-ю группу — пациенты с дислипидемией и НАЖБП в стадии НАСГ. Все пациенты принимали аторвастатин и ЭФЛ. Дополнительное назначение Урдоксы в 1-й группе в дозе 15 мг/кг/сут (в отличие от пациентов, не получавших

Урдоксу) препятствовало нарастанию уровня трансаминаз и способствовало более быстрому и выраженному снижению уровня общего холестерина. Дополнительное назначение Урдоксы во 2-й группе в дозе 17 мг/кг/сут привело к достоверному существенному снижению показателей цитолиза и холестаза, а также уровня ТГ и ХС [91].

Таким образом, препарат Урдокса был эффективен в лечении заболеваний органов гепатобилиарной зоны. Он показал гепатопротективный (цитопротективный) и антихолестатический эффекты (устранял синдромы цитолиза и холестаза), литолитический эффект, а также улучшал моторику желчевыводящих путей (устранял БС и клинические проявления ДЖВП), продемонстрировал гипохолестеринемический эффект (нормализовал показатели липидограммы) и проявил себя как эндотелиальный корректор. Препарат Урдокса проявил антифибротические свойства (улучшал показатели «Фибро/АктиТеста») и был эффективен в профилактике статинных гепатитов.

Литература

1. Мишушкин О. Н. Урсодезоксихолевая кислота (Урсосан) в практике терапевта и гастроэнтеролога. Методическое пособие. М.: Медицина, 2009. 20 с. [Minushkin O. N. Ursodezoksikholevaya kislota (Ursosan) v praktike terapevta i gastroenterologa. Metodicheskoye posobiye. M.: Meditsina, 2009. 20 s. (in Russian)].
2. Ильченко А. А. Желчные кислоты в норме и при патологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 4. С. 2–13 [Il'chenko A. A. Zhelchnyye kisloty v norme i pri patologii // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2010. № 4. S. 2–13 (in Russian)].
3. Sokol R. J., Devereaux M., Khandwala R. et al. Evidence for involvement of oxygen free radicals in bile acid toxicity to isolated rat hepatocytes // Hepatology. 1993. Vol. 17. P. 869–881.
4. Faubion W. A., Guicciardi M. E., Miyoshi H. et al. Toxic bile salts induce rodent hepatocyte apoptosis via direct activation of Fas // J Clin Invest. 1999. Vol. 103. P. 137–145.
5. Cai S. Y., Boyer J. L. The Role of Inflammation in the Mechanisms of Bile Acid-Induced Liver Damage // Digestive Diseases. 2017. Vol. 35 (3). P. 232–234.
6. Oizumi K., Sekine S., Fukagai M. et al. Identification of Bile Acids Responsible for Inhibiting the Bile Salt Export Pump, Leading to Bile Acid Accumulation and Cell Toxicity in Rat Hepatocytes // J Pharm Sci. 2017. Vol. 106 (9). P. 2412–2419.
7. Trauner M., Graziadei I. W. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases // Aliment Pharmacol Ther. 1999. Vol. 13 (8). P. 979–995.
8. Махов В. М., Угрюмова Л. Н., Балахонov А. А., Мамиева З. А. Урсодезоксихолевая кислота: взгляд терапевта // Медицинский совет. 2017. № 5. С. 112–116 [Makhov V. M., Ugryumova L. N., Balakhonov A. A., Mamiyeva Z. A. Ursodezoksikholevaya kislota: vzglyad terapevta // Meditsinskiy sovet. 2017. № 5. S. 112–116 (in Russian)].
9. Banerjee B., Shaheen N. J., Martinez J. A. et al. Clinical Study of Ursodeoxycholic Acid in Barrett's Esophagus Patients // Cancer Prev Res (Phila). 2016. Vol. 9 (7). P. 528–533.
10. Stiehl A., Rudolph G., Raedsch R. et al. Ursodeoxycholic acid-induced changes of plasma and urinary bile acids in patients with primary biliary cirrhosis // Hepatology. 1990. Vol. 12 (3). P. 492–497.
11. Guldutuna S., Leuschner M., Wunderlich N. et al. Cholic acid and ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis. Changes in bile acid patterns and their correlation with liver function // Eur J Clin Pharmacol. 1993. Vol. 45 (3). P. 221–225.
12. Fujita K., Iguchi Y., Une M., Watanabe S. Ursodeoxycholic Acid Suppresses Lipogenesis in Mouse Liver: Possible Role of the Decrease in β -Muricholic Acid, a Farnesoid X Receptor Antagonist // Lipids. 2017. Vol. 52 (4). P. 335–344.
13. Вовк Е. И. Молекулярные механизмы токсичности и побочных эффектов урсодезоксихолевой кислоты: замедление регенерации и индукция состояния клеточного покоя // PMJ. 2014. № 15. С. 1120–1129 [Vovk Ye. I. Molekulyarnyye mekhanizmy toksichnosti i pobochnyykh effektorov ursodezoksikholevoy kisloty: zamedleniye regeneratsii i induktsiya sostoyaniya kletochnogo pokoya // RMZH. 2014. № 15. S. 1120–1129 (in Russian)].
14. Морозов С. В., Кучерявый Ю. А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4TE Art. 2011. 28 с. [Morozov S. V., Kucheryavyy Yu. A. Gepatorprotektory v klinicheskoy praktike: ratsional'nyye aspekty ispol'zovaniya. Posobiye dlya vrachey. M.: 4TE Art. 2011. 28 s. (in Russian)].
15. Guarino M. P. L., Cong P., Cicala M. et al. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones // Gut. 2007. Vol. 56 (6). P. 815–820.

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