

Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения

К. Л. Райхельсон, М. К. Прашнова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

Цель обзора: проанализировать существующие рекомендации и данные исследований по применению урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Основные положения. Широта фармакологических эффектов УДХК определяет разнообразие заболеваний, при которых доказана ее эффективность или обсуждается возможность применения. Рассматриваются рекомендации ведущих ассоциаций гастроэнтерологического и гепатологического профиля по назначению УДХК при холестатических состояниях и других болезнях гепатобилиарной зоны. Обсуждаются данные клинических исследований и перспективы ее использования при желчнокаменной болезни, первичном билиарном циррозе и склерозирующем холангите, аутоиммунном гепатите и некоторых других патологиях.

Заключение. Сегодня терапия УДХК является обязательной при ряде заболеваний, в отношении которых доказана ее эффективность. В то же время до сих пор раскрыты не все лечебные возможности этого лекарственного средства.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, желчные кислоты, рекомендации, лечение, холестаз.

Ursodeoxycholic Acid: Current Guidelines and Potential Uses

К. Л. Raikhelson, M. K. Prashnova

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

Objective of the Review: To review current guidelines on the use of ursodeoxycholic acid (UDCA) and to analyze data from studies evaluating this medication.

Key Points: UDCA can be used effectively, which has already been proven, and can potentially be used to treat many disorders, which is explained by the wide range of its pharmacological effects. This paper includes guidelines from the leading associations of gastroenterologists and hepatologists regarding the use of UDCA in cholestatic conditions and in other hepatobiliary disorders. The authors discuss data obtained from clinical studies and the potential uses of UDCA for cholelithiasis, primary biliary cirrhosis, sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and some other disorders.

Conclusion: Since UDCA has proven to be effective in treating a number of disorders, it is now considered a mandatory therapy for patients with these conditions. Still, the therapeutic potential of UDCA has not been fully investigated.

Keywords: ursodeoxycholic acid, bile acids, guidelines, treatment, cholestasis.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), синтезированная еще в 60-х годах прошлого века, до сих пор является одним из самых исследуемых лекарственных средств в мире. Разработанная исходно как холеретик, в дальнейшем УДХК оказалась, пожалуй, наиболее эффективным из известных гепатотропных препаратов. До сего времени продолжают открываться новые механизмы ее действия и определяться новые показания для назначения. **Цель обзора:** проанализировать существующие рекомендации и данные исследований по применению УДХК.

УДХК, в отличие от других желчных кислот, обладает гидрофильными свойствами и конкурирует с токсичными желчными кислотами как при абсорбции в тонкой кишке, так и на мембране гепатоцитов и холангиоцитов [24]. При этом УДХК предотвращает индуцируемый другими желчными кислотами апоптоз гепатоцитов и колоноцитов и непосредственно ингибирует его, влияя на выход цитохрома С из митохондрий в цитозоль и на запуск каскада каспаз [51].

Кроме того, УДХК стимулирует транспорт желчных кислот и органических анионов в гепатоцитах и холангиоцитах. Она влияет на ряд процессов, связанных с белками-транспортными: на их транскрипционную регуляцию, включение в апикальную мембрану, фосфорилирование и дефосфорилирование в местах действия, — а также воздействует на процессы экзоцитоза (путем активации Са-зависимой

α-протеинкиназы) и экспрессию транспортных систем в билиарном эпителии (бикарбонатный холерез) [24].

Цитопротективное действие УДХК при холестазе определяется и ее способностью встраиваться в клеточную мембрану, образуя двойные молекулы, взаимодействующие с липофильными мембранными структурами, и повышать устойчивость к токсическим воздействиям гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов ЖКТ [51]. Предполагается влияние УДХК на индукцию цитохрома СYP3A4, что должно иметь значение для метаболизма желчных кислот и многих ксенобиотиков [24].

Иммунomodулирующие свойства УДХК объясняют преимущественно снижением пула токсичных желчных кислот, которые при холестазе индуцируют экспрессию молекул HLA I и II классов на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов, что способствует распознаванию антигенов цитотоксическими Т-лимфоцитами с последующей деструкцией клеток, их несущих [24]. В то же время УДХК имеет структурные сходства со стероидными гормонами и модулирует активацию ядерного рецептора стероидов [51]. Прием УДХК угнетает экспрессию HLA-антигенов на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов, нормализует активность цитотоксических Т-лимфоцитов, влияет на образование ИЛ-2, а также ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО-α и ИФН-γ, экспрессию дипептидилпептидазы 4,

Прашнова Мария Константиновна — врач-гастроэнтеролог, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: prashnova@mail.ru

Райхельсон Карина Леонидовна — д. м. н., профессор кафедры гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: kraikhelson@mail.ru

снижает уровень эозинофилов, а также синтез IgM в сочетании с уменьшением продукции аутоантител [5, 24].

Антифибротический эффект УДХК обусловлен снижением содержания активаторов фиброгенеза и непосредственным угнетением активности звездчатых клеток [24].

Антипролиферативный эффект УДХК создает теоретический потенциал для лекарственной профилактики рака. При этом влияние УДХК на канцерогенез разнопланово и дозозависимо. Высокие концентрации УДХК значительно ингибируют клеточную пролиферацию, в то время как низкие способствуют апоптозу клетки [24]. УДХК вызывает целенаправленный апоптоз в различных клеточных линиях аденокарциномы и ингибирует гистоны ацетилтрансферазы, способствуя гибели клеток с поврежденной ДНК [23]. Описана роль УДХК в подавлении деградации нуклеарного фактора κВ, играющего ключевую роль в регуляции иммунного ответа и злокачественной трансформации [50].

УДХК уменьшает кишечную абсорбцию холестерина, а также синтез его в печени, ингибируя 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазу [5]. Меняя диспропорциональный состав желчи и снижая ее литогенность путем уменьшения экскреции холестерина в желчь и формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, УДХК способствует литолизу, при этом усиливая постпрандиальное сокращение желчного пузыря [5, 20].

Дополнительными эффектами УДХК являются антиоксидантное действие, изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот [51]. Способность УДХК проникать через гематоэнцефалический барьер и непосредственно ингибировать синтез оксида азота клетками микроглии является перспективной в отношении терапии нейродегенеративных заболеваний [38].

Широта фармакологических эффектов УДХК определяет разнообразие заболеваний, при которых доказана ее эффективность или обсуждается возможность применения.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ). Способность УДХК эффективно растворять холестериновые камни давно известна. Метаанализ исследований, выполненных еще в 1966–1992 гг., включавший 819 пациентов, показал, что УДХК успешно растворяет рентгеногегативные камни в 37% случаев, а эффективность литолиза зависит от размера камня [32]. При этом оптимальная доза УДХК составляет 8–10 мг/кг/сут, а более высокие дозы не дают дополнительных преимуществ [20], хотя в литературе часто встречаются и рекомендации о назначении 10–15 мг/кг/сут [7]. Следует помнить, что после прекращения приема УДХК конкременты образуются вновь: в 12,5% случаев в течение первого года и в 61% случаев в последующие 11 лет [56]. Это предполагает необходимость ее длительного противорецидивного использования.

Определенный скептицизм клиницистов по отношению к литолитической терапии обусловлен тем, что ее проведение возможно лишь у немногих пациентов. Идеальный кандидат должен иметь функционирующий желчный пузырь с рентгенопрозрачными (или менее 100 HU при КТ) камнями размером желательнее менее 5–10 мм и не более 20 мм [7, 20, 56]. К сожалению, поздняя диагностика ЖКБ приводит к невозможности литолиза у большинства больных.

Однако важно понимать, что значение терапии УДХК при ЖКБ не ограничивается литолитическим эффектом — вне зависимости от растворения камней, ее применение полезно в долгосрочной перспективе. Так, в исследовании, включавшем 527 пациентов с неосложненным холецистолитиазом,

длительная терапия УДХК (в дозе 600 мг/сут), даже если не сопровождалась исчезновением камней, приводила к уменьшению частоты билиарных болей, осложнений и снижению потребности в холецистэктомии [55].

В настоящее время лечебное воздействие УДХК при ЖКБ связывают не столько с литолитическим, сколько с противовоспалительным эффектом. УДХК восстанавливает функцию желчного пузыря и снижает уровни биохимических маркеров оксидативного стресса и воспаления, что объясняет ее положительное влияние на течение ЖКБ вне зависимости от литолиза [20, 55]. Вероятным механизмом представляется вытеснение гидрофобных желчных кислот, вызывающих в стенке желчного пузыря опосредованную макрофагами генерацию реактивных форм кислорода и рост оксидативного стресса, а также повышение уровня простагландина E2 [20].

Вышесказанным объясняется и то, что прием УДХК снижает частоту рецидивирующих панкреатитов у пациентов с билиарным сладжем и микролитиазом на фоне интактного желчного пузыря [46]. Кроме того, у больных после холецистэктомии УДХК может не только предотвращать повторное камнеобразование, но и использоваться в лечении постхолецистэктомического синдрома. Показано, что в этом случае ее назначение приводит к уменьшению числа эпизодов абдоминальной боли [35].

Поскольку роль УДХК в растворении камней давно доказана, последние работы в этой области направлены на изучение ее значения в профилактике камнеобразования в группах риска: при выявленном билиарном сладже и его предупреждении (например, после трансплантации печени), при резком повышении или снижении массы тела [6, 20, 52, 57]. Так, в метаанализе С. S. Stokes и соавт. (2014) доказано, что прием УДХК уменьшает риск камнеобразования, а также риск необходимости выполнения холецистэктомии у пациентов, снижающих массу тела, в особенности в результате диетотерапии или после бариатрических вмешательств [52].

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ). Применение УДХК произвело революцию в лечении этого исходно смертельного заболевания. В метаанализе 7 рандомизированных исследований и 6 отчетов о результатах последующего наблюдения, включавших данные о 1038 пациентах с ПБЦ, показано, что назначение УДХК приводит к снижению смертности и частоты трансплантаций печени [48]. У больных ПБЦ, имеющих биохимический ответ на терапию УДХК после года лечения, продолжительность жизни соответствует популяционной [37], а 10-летняя выживаемость составляет 90% против 51% у «неответчиков» [13]. Оптимальная доза УДХК при ПБЦ — 13–15 мг/кг/сут [10], а ее эффективность во многом определяется назначением на ранних стадиях заболевания.

Долговременная терапия УДХК при ПБЦ в настоящее время рекомендуется всеми мировыми гепатологическими ассоциациями. Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) и Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver — EASL) рекомендуют ее обязательное назначение при ПБЦ в дозе 13–15 мг/кг/сут, в том числе пациентам с асимптомным течением заболевания [3, 18].

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Большие надежды возлагались на УДХК и при другом холестатическом заболевании — ПСХ. В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях УДХК в стандартных дозах 13–15 мг/кг/сут влияла на лабораторные параметры, но не на

продолжительность жизни пациентов [27], а при ее назначении в дозе 17–23 мг/кг/сут была отмечена тенденция к повышению выживаемости [36]. Однако при дальнейшем увеличении дозы (28–30 мг/кг/сут) К. D. Lindor и соавт. (2009) показали снижение выживаемости пациентов. Авторами было предложено несколько объяснений полученных результатов: высокие дозы позволяют избыточному количеству УДХК достичь толстой кишки и в последующем преобразоваться в токсичные желчные кислоты; высокие дозы УДХК ингибируют апоптоз активных звездчатых клеток, что ускоряет фиброгенез и прогрессирование заболевания; при наличии обструкции желчных путей УДХК может усугублять некроз гепатоцитов [30].

Тем не менее пациенты с ПСХ, у которых на фоне терапии УДХК наблюдается нормализация лабораторных показателей, имеют лучший прогноз [31].

Хотя ведущие гепатологические сообщества и не рекомендуют назначать УДХК при ПСХ в рутинных случаях [3, 11, 18, 28], во всем мире она является непризнанным, но широко используемым препаратом для лечения данной патологии [28, 31]. В связи с этим в опубликованных в 2015 г. рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов уточняется, что именно высокодозовая терапия УДХК (свыше 28 мг/кг/сут) не должна использоваться в лечении таких больных [28].

В рекомендациях EASL и PGA указано, что прием УДХК в дозе 15–20 мг/кг/сут улучшает печеночные пробы и суррогатные прогностические маркеры, но не обладает доказанным влиянием на выживаемость больных ПСХ [3, 18]. Кроме того, в них учитывается возможность назначения УДХК с целью канцеропревенции, о чем будет сказано ниже.

Аутоиммунный гепатит (АИГ). Иммуномодулирующие эффекты УДХК определили возможность ее применения при АИГ. В ранних исследованиях у пациентов с неполным ответом на стандартную терапию короткие (полугодичные) курсы УДХК не повлияли на гистологическую активность заболевания [14]. Однако в последующем более крупное и длительное исследование (где курсы лечения составляли в среднем 49,7 месяца) продемонстрировало, что монотерапия УДХК эффективна у некоторых пациентов с АИГ [33]. Кроме того, показано, что присоединение УДХК к стандартным схемам иммуносупрессивной терапии способствует профилактике раннего рецидива и позволяет достичь более низких поддерживающих доз ГКС [33]. Следовательно, монотерапия УДХК может использоваться у пациентов с низкой активностью АИГ и резидуальной печеночной функцией (поскольку в противном случае требуется более быстродействующая терапия ГКС), а добавление УДХК к стандартным схемам может обеспечить гормоносберегающий эффект [33].

Канцеропревенция. Актуальным является изучение свойств УДХК для химиопрофилактики колоректального рака, гепато- и холангиокарциномы. Наиболее важна канцеропревенция для пациентов с ПСХ, поскольку у них резко повышен риск развития холангиокарциномы и аденокарциномы толстой кишки (последней — на фоне сопровождающего ПСХ язвенного колита). Опубликованный в 2013 г. метаанализ 8 исследований по применению УДХК при ПСХ в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника показал значительное снижение риска колоректальной неоплазии при назначении низких доз УДХК (8–15 мг/кг/сут) [49]. В то же время при приеме высоких доз УДХК более 2 лет скорость развития колоректальной неоплазии, напротив, увеличивается [17].

В рекомендациях EASL и PGA отмечено, что использование УДХК для химиопрофилактики колоректального рака при ПСХ может рассматриваться в группах высокого риска (отягощенный семейный анамнез по колоректальному раку, предыдущие колоректальные новообразования или длительно текущий обширный колит) [3, 18].

Снижение канцерогенеза при приеме УДХК было зафиксировано и при других нозологиях. Так, К. Tago и соавт. (2005) выявили роль УДХК в профилактике гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени класса А по Чайлду — Пью в исходе хронического гепатита С [53]. В исследовании с участием 1285 лиц, перенесших удаление колоректальной аденомы, трехлетний прием УДХК (8–10 мг/кг/сут), хотя и не влиял на частоту рецидивов аденомы, но статистически значимо уменьшал появление аденом с дисплазией высокой степени [9]. Снижение риска рецидива колоректальной аденомы было отмечено у пациентов с ПБЦ, получавших терапию УДХК [47]. Рассматривается также возможное канцеропреентивное действие УДХК при пищевом Барретта [40].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Неоднозначны данные по применению УДХК при НАЖБП. Платебоконтролируемые исследования не показали влияния УДХК в стандартных и повышенных дозах на гистологические параметры печени [26, 29]. Однако обнаружены улучшение лабораторных показателей и снижение выраженности стеатоза при использовании комбинации УДХК и витамина Е [16].

Кроме того, в исследовании V. Rätzli и соавт. (2011) применение УДХК в высоких дозах (28–35 мг/кг/сут) в течение года способствовало улучшению показателей не только аминотрансфераз и отдельных метаболических параметров, но и сывороточных маркеров фиброза [44]. В то же время приведенные выше данные о побочных эффектах подобных доз УДХК заставляют с опаской относиться к их назначению без изучения отдаленных результатов применения.

Наиболее важным с точки зрения перспектив использования УДХК при НАЖБП является то, что она улучшает течение ассоциированных с НАЖБП состояний, таких как ожирение и дислипидемия: способствует коррекции дислипидемии и снижению дозы статинов, а также, в комбинации со статинами, улучшает течение НАЖБП [1, 2, 4, 34]. В связи с этим в недавних российских рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП (2015) обсуждается возможность применения УДХК в ее комплексной терапии [1].

Лекарственные поражения печени. Исследования с хорошим дизайном по использованию УДХК при лекарственном поражении печени не проводились, поскольку при данной патологии, имеющей чаще идиосинкразический генез, фактически невозможно обеспечить исследование однородного массива больных. Тем не менее имеется достаточное количество описаний серий случаев и отдельных исследований, в которых применение УДХК, в том числе при тяжелых поражениях и в сочетании с кортикостероидами, оказалось эффективным [3, 18, 58]. Как EASL, так и PGA в своих рекомендациях отмечают, что применение УДХК для терапии холестатических лекарственных поражений печени может быть успешным, хотя и отсутствует достаточная доказательная база [3, 18].

Хронические вирусные гепатиты. При хронических вирусных гепатитах терапия УДХК улучшает сывороточные показатели состояния печени без влияния на гистологическую активность [8, 42]. Последнее может быть связано с относительно небольшой продолжительностью проведенных

исследований (6–12 месяцев) [42]. Кокрановский обзор применения УДХК при вирусных гепатитах показал улучшение печеночных показателей сыворотки крови у пациентов с хроническими гепатитами В и С без влияния на долгосрочный прогноз и на элиминацию вируса [12]. Полагаем, что УДХК при вирусных гепатитах может использоваться в комплексной терапии, способствуя нормализации лабораторных параметров.

Алкогольная болезнь печени. В небольших работах у пациентов с алкогольным циррозом прием УДХК (12–15 мг/кг/сут) способствовал лабораторному улучшению [41]. Однако в крупном рандомизированном исследовании назначение УДХК не привело к росту выживаемости при алкогольном циррозе [39]. Справедливости ради заметим, что в это исследование были включены пациенты с терминальной стадией заболевания, у которых трудно было ожидать эффекта от гепатотропной терапии.

Несомненно, возможность применения УДХК при алкогольных поражениях печени требует дальнейшего изучения, тем более что в экспериментальных работах показано, что УДХК уменьшает токсическое воздействие этанола и ацетальдегида [22].

Патология печени у беременных. УДХК в настоящее время является препаратом первой линии для лечения холестаза беременных, это отмечено как в российских, так и в европейских рекомендациях [3, 18]. Недавний Кокрановский метаанализ продемонстрировал, что в 5 из 7 плацебоконтролируемых исследований, которые включали 228 женщин, при приеме УДХК наблюдалось уменьшение зуда, при этом частота случаев дистресса плода не увеличилась [21].

Кроме того, доказано, что в тех случаях, когда постоянная терапия УДХК необходима (например, при ПБЦ), продолжение ее приема во время беременности безопасно для матери и плода [25]. УДХК способствует транспорту желчных кислот через плаценту и снижению уровня эндогенных желчных кислот в молозиве, не влияя на их концентрацию в меконии [25]. Хотя УДХК и не одобрена для применения во время грудного вскармливания, препарат практически безопасен для ребенка, поскольку не обнаруживается в значимом количестве в грудном молоке [3, 18].

EASL и PGA рекомендуют назначение УДХК во втором и третьем триместрах беременности для лечения клинически манифестных холестатических заболеваний печени [3, 18].

Генетические холестатические заболевания печени. Изучение эффективности терапии УДХК при различных формах семейного холестаза ограничивается описанием отдельных случаев. Так, при прогрессирующем семейном холестазе 3-го типа имеются единичные описания регрессии выраженного фиброза и цирроза печени на фоне длительной терапии УДХК [19]. Кроме того, у некоторых больных с этим вариантом заболевания прием УДХК улучшает результаты биохимических тестов [3, 18]. Авторы российских и европейских рекомендаций обсуждают возможность назначения УДХК при прогрессирующем семейном холестазе 3-го типа и доброкачественном рецидивирующем внутривнутрипеченочном холестазе [3, 18].

При поражении печени, которое наблюдается у 27% больных муковисцидозом, назначение УДХК в дозе 20–30 мг/кг/

сут улучшает печеночные пробы и гистологическую картину, поэтому подобная терапия входит в российские и европейские рекомендации [3, 18].

Холестаз при парентеральном питании. Пациенты, находящиеся на длительном парентеральном питании, входят в группу риска развития холестаза, поэтому возможно профилактическое и лечебное действие УДХК у данного контингента больных. Однако больших исследований с хорошим дизайном в этой области не проводилось. Улучшение биохимических показателей у таких пациентов при приеме УДХК отмечалось в отдельных работах, преимущественно выполненных у детей [54].

Трансплантация органов и тканей. В рандомизированных исследованиях показано, что назначение УДХК непосредственно после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток значительно сокращает число больных с развитием желтухи и частоту тяжелой острой реакции «трансплантат против хозяина», повышая общую выживаемость в сравнении с контрольной группой [45].

Прием УДХК после трансплантации печени улучшает лабораторные показатели и уменьшает образование билиарного сладжа в течение года после операции, хотя и не влияет на частоту острых реакций отторжения трансплантата [15, 57].

В литературе имеются описания случаев позитивного влияния УДХК на течение других заболеваний печени, например фокальной нодулярной гиперплазии [43]. Но заметим, что в последние годы рассматривается потенциальная эффективность УДХК не только в отношении заболеваний гепатобилиарной системы. Обсуждается возможность ее применения как иммуномодулятора у пациентов со СПИДом, как мембраностабилизатора при заболеваниях ЦНС; предполагаются кардиопротекторный эффект УДХК и ее позитивное влияние на эндотелиальную дисфункцию [2, 5, 20, 38].

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлено большое количество различных генерических вариантов УДХК. Следует отметить, что, несмотря на показанную биоэквивалентность, не все препараты УДХК демонстрируют в клинической практике сопоставимый фармакоэкономический эффект [6]. Возникшая потребность в импортозамещении определяет необходимость выбора наиболее качественных отечественных форм УДХК. В связи с этим заслуживает внимания препарат Урдокса, демонстрирующий аналогичные референтному препарату УДХК характеристики при инфракрасной спектроскопии [5]. Данный препарат использовался в достаточном количестве клинических исследований, показавших его терапевтическую эффективность при различных видах патологии печени [2, 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спектр заболеваний и состояний, при которых в настоящее время используется урсодезоксихолевая кислота (УДХК), весьма широк. Несмотря на 60-летнюю историю применения, до сих пор раскрыты не все терапевтические возможности УДХК. В то же время для большого перечня гепатобилиарных заболеваний доказана эффективность ее применения и определены оптимальные дозы, которые должны строго соблюдаться в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / Российское общество по изучению печени; под ред. В. Т. Ивашкина. М., 2015. URL: <http://www.rsls.ru/files/NASH-Methodology-2015-07.pdf> (дата обращения — 15.08.2015).
2. Зиновьева Е. Н., Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А. Современные аспекты патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени // Эффектив. фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012. № 4. С. 1–6.
3. Ивашкин В. Т., Широкова Е. Н., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению холестаза / Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское общество по изучению печени. 2013. URL: <http://www.gastro.ru/?pageId=41> (дата обращения — 15.08.2015).
4. Марцевич Н. П., Кутышенко С. Ю., Дроздова Л. Ю., Лерман О. В. и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодезоксихолевой кислоты // Терпевт. арх. 2014. № 12. С. 48–52.
5. Плотникова Е. Ю., Сухих А. С. Урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня // Терпевт. 2012. № 7. С. 23–32.
6. Сарвилина И. В. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью I стадии // Лечащий врач. 2015. № 2. С. 64–68.
7. Скворцова Т. Э., Ситкин С. И., Радченко В. Г., Селиверстов П. В. и др. Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. М.: Форте принт, 2013. 32 с.
8. Эсауленко Е. В., Никитина О. Е., Дунаева Н. В., Усков А. Н. и др. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты («Урдокса») в комплексной терапии хронического вирусного гепатита // Журн. инфектологии. 2011. Т. 3. № 3. С. 42–45.
9. Alberts D. S., Martínez M. E., Hess L. M., Einspahr J. G. et al. Phoenix and Tucson Gastroenterologist Networks. Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence // J. Nat. Cancer Inst. 2005. Vol. 97. N 11. P. 846–853.
10. Angulo P., Dickson E. R., Therneau T. M., Jorgensen R. A. et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial // J. Hepatol. 1999. Vol. 30. N 5. P. 830–835.
11. Chapman R., Fevery J., Kallou A., Nagorney D. M. et al. AASLD. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis // Hepatology. 2010. Vol. 51. N 2. P. 660–678.
12. Chen W., Liu J., Gluud C. Bile acids for viral hepatitis // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. The Cochrane Library. N 4. CD003181. URL: <http://www.bibliotecacochrane.com/pdf/CD003181.pdf> (дата обращения — 15.08.2015).
13. Corpechot C., Abenavoli L., Rabahi N., Chrétien Y. et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis // Hepatol. 2008. Vol. 48. N 3. P. 871–877.
14. Czaja A. J., Carpenter H. A., Lindor K. D. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled treatment trial // Hepatology. 1999. Vol. 30. N 6. P. 1381–1386.
15. Deng Y. L., Xiong X. Z., Cheng N. S. Efficacy of ursodeoxycholic acid as an adjuvant treatment to prevent acute cellular rejection after liver transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2014. Vol. 13. N 5. P. 464–473.
16. Dufour J. F., Oneta C. M., Gonvers J. J., Bihl F. et al. Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 4. N 12. P. 1537–1543.
17. Eaton J. E., Silveira M. G., Pardi D. S., Sinakos E. et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis // Am. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106. N 9. P. 1638–1645.
18. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases // J. Hepatol. 2009. Vol. 51. N 2. P. 237–267.
19. Frider B., Castillo A., Gordo-Gilart R., Bruno A. et al. Reversal of advanced fibrosis after long-term ursodeoxycholic acid therapy in a patient with residual expression of MDR3 // Ann. Hepatol. 2015. Vol. 14. N 5. P. 745–751.
20. Guarino M. P. L., Cocca S., Altomare A., Emerenziani S. et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. N 331. P. 5029–5034.
21. Gurung V., Middleton P., Milan S. J., Hague W. et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. The Cochrane Library. 2013. N 3. CD000493. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000493.pub2/epdf> (дата обращения — 15.08.2015).
22. Henzel K., Thorborg C., Hofmann M., Zimmer G. et al. Toxicity of ethanol and acetaldehyde in hepatocytes treated with ursodeoxycholic or tauroursodeoxycholic acid // Biochim. Biophys. Acta. 2004. Vol. 1644. N 1. P. 37–45.
23. Ikegami T., Matsuzaki Y., Al Rashid M., Ceryak S. et al. Enhancement of DNA to poisoemase I inhibitor-induced apoptosis by ursodeoxycholic acid // Mol. Cancer. Ther. 2006. Vol. 5. N 1. P. 68–79.
24. Kotb M. A. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic acid toxicity & side effects: ursodeoxycholic acid freezes regeneration & induces hibernation mode // Int. J. Mol. Sci. 2012. Vol. 13. N 7. P. 8882–8914.
25. Larrain S., Rinella M. Glob liver diseases in pregnancy // Libr. women's med. 2011. URL: http://www.glowm.com/section_view/heading/Liver%20Diseases%20in%20Pregnancy/item/171 (дата обращения — 15.08.2015).
26. Leuschner U. F., Lindenthal B., Herrmann G., Arnold J. C. et al. NASH Study Group. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Hepatology. 2010. Vol. 52. N 2. P. 472–479.
27. Lindor K. D. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 336. N 10. P. 691–695.
28. Lindor K. D., Kowdley K. V., Edwain M., American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary sclerosing cholangitis // Am. J. Gastroenterol. 2015. Vol. 110. N 5. P. 646–659.
29. Lindor K. D., Kowdley K. V., Heathcote E. J., Nagorney D. M. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // Hepatology. 2004. Vol. 39. N 3. P. 770–778.
30. Lindor K. D., Kowdley K. V., Luketic V. A., Harrison M. E. et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis // Hepatology. 2009. Vol. 50. N 3. P. 808–814.
31. Lindstrom L., Hultcrantz R., Boberg K. M., Friis-Liby I. et al. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 11. N 7. P. 841–846.
32. May G. R., Sutherland L. R., Shaffer E. A. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials // Aliment. Pharmacol. Ther. 1993. Vol. 7. N 2. P. 139–148.
33. Miyake Y., Iwasaki Y., Kobashi H., Yasunaka T. et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid for Japanese patients with autoimmune hepatitis // Hepatol. Int. 2009. Vol. 3. N 4. P. 556–562.
34. Mueller M., Thorell A., Claudel T., Jha P. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity // J. Hepatology. 2015. Vol. 62. N 6. P. 1398–1404.
35. Okoro N., Patel A., Goldstein M., Narahari N. et al. Ursodeoxycholic acid treatment for patients with postcholecystectomy pain and bile microlithiasis // Gastrointest. Endosc. 2008. Vol. 68. N 1. P. 69–74.
36. Olsson R., Boberg K. M., de Muckadell O. S., Lindgren S. et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study // Gastroenterology. 2005. Vol. 129. N 5. P. 1464–1472.
37. Pares A. A., Caballeria L., Rodes J., Bruguera M. et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial // J. Hepatol. 2000. Vol. 32. N 4. P. 561–566.

38. Parry G. J., Rodrigues C. M., Aranha M. M., Hilbert S. J. et al. Safety, tolerability, and cerebrospinal fluid penetration of ursodeoxycholic acid in patients with amyotrophic lateral sclerosis // *Clin. Neuropharmacol.* 2010. Vol. 33. N 1. P. 17–21.
39. Pelletier G., Roulot D., Davion T., Masliah C. et al. URSOMAF Group. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcohol-induced cirrhosis and jaundice // *Hepatology.* 2003. Vol. 37. N 34. P. 887–892.
40. Peng S., Huo X., Rezaei D., Zhang Q. et al. In Barrett's esophagus patients and Barrett's cell lines, ursodeoxycholic acid increases antioxidant expression and prevents DNA damage by bile acids // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2014. Vol. 307. N 2. P. G129–139.
41. Plevris J. N., Hayes P. C., Bouchier I. A. D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1991. Vol. 3. N 9. P. 653–656.
42. Poupon R. E., Serfaty L. Ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis C [review] // *Gut.* 2007. Vol. 56. N 12. P. 1652–1653.
43. Ranucci G., Cirillo F., Corte C. D. Vecchione R. et al. Successful use of ursodeoxycholic acid in nodular regenerative hyperplasia of the liver // *Ann. Pharmacother.* 2011. Vol. 45. N 4. P. e20.
44. Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P. et al. FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol.* 2011. Vol. 54. N 5. P. 1011–1019.
45. Ruutu T., Juvonen E., Remberger M., Remes K. et al. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014. Vol. 20. N 1. P. 135–138.
46. Saraswat V. A., Sharma B. C., Agarwal D. K., Kumar R. Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: response to therapy // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. Vol. 19. N 10. P. 1206–1211.
47. Serfaty L., De Leusse A., Rosmorduc O., Desaint B. et al. Ursodeoxycholic acid therapy and the risk of colorectal adenoma in patients with primary biliary cirrhosis: an observational study // *Hepatology.* 2003. Vol. 38. N 1. P. 203–209.
48. Shi J., Wu C., Lin Y., Zhu L. et al. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. N 7. P. 1529–1538.
49. Singh S., Khanna S., Pardi D. S., Loftus E. V. Jr. et al. Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis // *Inflamm. Bowel Dis.* 2013. Vol. 19. N 8. P. 1631–1638.
50. Sola S., Ma X., Castro R. E., Kren B. T. et al. Ursodeoxycholic acid modulates E2F-1 and p53 expression through a caspase-independent mechanism in transforming growth factor beta1-induced apoptosis of rat hepatocytes. // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. N 49. P. 48831–48838.
51. Solá S., Aranha M. M., Steer C. J., Rodrigues C. M. Game and players: mitochondrial apoptosis and the therapeutic potential of ursodeoxycholic acid // *Curr. Issues Mol. Biol.* 2007. Vol. 9. N 2. P. 123–138.
52. 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. Vol. 12. N 7. P. 1090–1100.
53. Tarao K., Fujiyama S., Ohkawa S., Miyakawa K. et al. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. Vol. 14. N 1. P. 164–169.
54. Thibault M., McMahon J., Faubert G., Charbonneau J. et al. Parenteral nutrition-associated liver disease: a retrospective study of ursodeoxycholic acid use in neonates // *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 19. N 1. P. 42–48.
55. Tomida S., Abei M., Yamaguchi T., Matsuzaki Y. et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis // *Hepatology.* 1999. Vol. 30. N 1. P. 6–13.
56. Villanova N., Bazzoli F., Taroni F., Frabboni R. et al. Gallstone recurrence after successful oral bile acid treatment. A 12-year follow-up study and evaluation of long-term postdissolution treatment // *Gastroenterology.* 1989. Vol. 97. N 3. P. 726–731.
57. Wang S. Y., Tang H. M., Chen G. Q., Xu J. M. et al. Effect of ursodeoxycholic acid administration after liver transplantation on serum liver tests and biliary complications: a randomized clinical trial // *Digestion.* 2012. Vol. 86. N 3. P. 208–217.
58. Wree A., Dechêne A., Herzer K., Hilgard P. Steroid and ursodesoxycholic acid combination therapy in severe drug-induced liver injury // *Digestion.* 2011. Vol. 84. N 1. P. 54–59. ■

Библиографическая ссылка:

Райхельсон К. Л., Прашнова М. К. Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения // *Доктор.Ру. Гастроэнтерология.* 2015. № 12 (113). С. 50–56.