

# Клиническое и патогенетическое обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении желчнокаменной болезни

К.м.н. Ю.О. Шульпекова<sup>1</sup>, Н.В. Шульпекова<sup>1</sup>, М.Ч. Семенистая<sup>1</sup>,  
А.А. Усанова<sup>2</sup>, профессор Ч.С. Павлов<sup>1</sup>, к.м.н. С.С. Кардашева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» МО РФ, Саранск

## РЕЗЮМЕ

Камни, преимущественно состоящие из холестерина (ХС), встречаются в 75–90% случаев желчнокаменной болезни (ЖКБ). Впервые успешного растворения желчных камней удалось достичь почти 50 лет назад с помощью хенодесоксихолевой кислоты (ХДХК), однако ее применение оказалось сопряжено с нежелательными явлениями. Гидрофильная УДХК – пространственный стереоизомер (или эпимер, что более верно) ХДХК, не обладающий цитотоксичностью, показал более высокую эффективность и значительно лучшую переносимость и безопасность. Биологическое действие УДХК многогранно: влияние на насыщение желчи ХС (увеличивает дисперсию ХС с формированием жидкокристаллической фазы, снижает вязкость желчи и улучшает ее отток); противовоспалительное действие и влияние на сократительную активность желчного пузыря (ЖП) (подавляет экспрессию HLA-антигенов класса I на гепатоцитах и продукцию провоспалительных цитокинов, фагоцитоз, реакции перекисного окисления); влияние на клетки печени (активирует клеточные антиапоптотические механизмы); роль в регуляции обмена (эффекты УДХК опосредованы взаимодействием с ядерными фарнезоидными рецепторами X-клеток тонкой кишки и печени, и их активность влияет на липидный и глюкозный обмен); влияние на функциональное состояние кишечника (оказывает послабляющее действие, стимулируя кишечную секрецию и перистальтику). УДХК применяется для растворения мелких и средних холестериновых камней при условии сохраненной сократительной функции ЖП и проходимости желчных путей.

**Ключевые слова:** урсодезоксихолевая кислота, желчнокаменная болезнь, биологическое действие, ядерные фарнезоидные рецепторы X (farnesoid X receptor, FXR), растворение камней, дозы, эффективность и безопасность, Урдокса®.

**Для цитирования:** Шульпекова Ю.О., Шульпекова Н.В., Семенистая М.Ч. и др. Клиническое и патогенетическое обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении желчнокаменной болезни

//РМЖ. 2017. № 10. С. 1–1.

## ABSTRACT

Clinical and pathogenetic rationale for the use of ursodeoxycholic acid in the treatment of cholelithiasis

Shul'pekova Yu.O.<sup>1</sup>, Shul'pekova N.V.<sup>1</sup>, Semenistaya M.Ch.<sup>1</sup>, Usanova A.A.<sup>2</sup>, Pavlov Ch.S.<sup>1</sup>, Kardasheva S.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

<sup>2</sup>National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev, Saransk

Stones, mainly consisting of cholesterol (CS), are the most common (75–90% of cases of CLS). Almost 50 years ago the gallstones were successfully dissolved with the use of chenodeoxycholic acid (CDCA), but its application was associated with the adverse effects. Hydrophilic UDCA is a spatial stereoisomer (or more accurately an epimer) of CDCA, which does not have cytotoxicity, showed higher efficacy and significantly better tolerability and safety. The biological effect of UDCA is multifaceted: the effect on saturation of bile cholesterol - increases the dispersion of cholesterol with the formation of the liquid crystal phase, reduces the viscosity of bile and improves its outflow; anti-inflammatory effect and the effect on the contractile activity of the gallbladder - suppresses the expression of Class I HLA antigens on hepatocytes and the production of pro-inflammatory cytokines, phagocytosis, peroxidation reactions; effect on liver cells - UDCA activates cellular anti-apoptotic mechanisms; role in the regulation of metabolism - the effects of UDCA are mediated by interaction with nuclear farnesoid receptors of the X cells of the small intestine and liver, and their activity affects lipid and glucose metabolism; influence on the functional state of the intestine - it has a laxative effect, stimulating intestinal secretion and peristalsis. UDCA is used to dissolve small and medium cholesterol stones under the condition of preserved contractile function of the gallbladder and patency of the biliary tract.

**Key words:** ursodeoxycholic acid, cholelithiasis, biological action, nuclear farnesoid receptor X (farnesoid X receptor, FXR), dissolution of stones, dose, efficacy and safety, Urdoxa®.

**For citation:** Shul'pekova Yu.O., Shul'pekova N.V., Semenistaya M.Ch. et al. Clinical and pathogenetic rationale for the use of ursodeoxycholic acid in the treatment of cholelithiasis //RMJ. 2017. № 10. P. 1–1.

**Ж**елчнокаменная болезнь (ЖКБ) вносит значительный вклад в общую заболеваемость и смертность населения всех стран мира. В индустриально развитых странах ее распространенность составляет 10–15%, а в

некоторых популяциях аборигенов Южной Америки шанс заболеть ЖКБ в течение жизни достигает 80%.

Камни, преимущественно состоящие из холестерина (ХС), наиболее распространены (75–90% случаев ЖКБ). Образование ХС-камней проходит на стадии образования

литогенной желчи, нуклеации моногидрата ХС в толще муцинового геля (матрикса) и дальнейшего слияния и роста кристаллов.

Ведущая роль в образовании ХС желчных камней принадлежит, пожалуй, генетическим факторам. Их вклад в число случаев манифестного течения ЖКБ оценивается в 30% [1]. Генетические особенности определяют активность переносчиков основных компонентов желчи: холестерина, фосфолипидов и желчных кислот (ЖК). Влияние образа жизни, сопутствующие заболевания и состояния вносят дополнительный вклад в перенасыщение желчи ХС, секрецию муцина и снижение опорожнения желчного пузыря (ЖП), а в ряде случаев играют даже основную роль. Среди них наиболее значимыми являются:

- особенности питания – избыточная углеводная нагрузка, питание с очень низкой суточной калорийностью ( $\leq 800$  ккал/сут), возможно, большие перерывы в приеме пищи, а также полное парентеральное питание продолжительностью более 6–8 нед.;
- избыточная масса тела, инсулинорезистентность;
- колебания в содержании женских половых гормонов (повторные беременности, прием эстрогенсодержащих препаратов);
- заболевания с нарушением секреции и мальабсорбцией ЖК (первичный билиарный холангит, болезни терминального отдела подвздошной кишки);
- влияние лекарств (длительное применение октреотида).

**Пигментные камни** встречаются несколько реже. Их основной компонент – билирубин (БИЛ). Причинами их образования служат состояния, при которых происходит деконъюгация БИЛ под влиянием  $\beta$ -глюкуронидазы бактерий или эндогенной глюкуронидазы, он становится нерастворимым и включается в состав камней. Наиболее часто это наблюдается при хроническом гемолизе, бактериальной контаминации желчных путей, заболеваниях с поражением подвздошной кишки (в частности, при болезни Крона вследствие повышенной абсорбции неконъюгированного БИЛ в толстой кишке), наложении анастомозов, муковисцидозе, циррозе печени, синдроме Жильбера. Частота образования камней при гемолитической анемии у детей составляет 5%, достигая 40–50% во взрослом состоянии. При наличии гипербилирубинемии Жильбера риск образования камней возрастает в 4–5 раз [2, 3]. Повышенное содержание БИЛ моноконъюгата и неконъюгированного БИЛ способствует образованию комплексов с неорганическими ионами, преимущественно кальцием. К образованию пигментных камней приводят нарушения функции эпителия ЖП по поддержанию рН желчи и выработка бактериями фосфолипазы А, которая превращает фосфолипиды в лизолецитин и жирные кислоты, участвующие в образовании матрикса. Пигментные камни являются рентгеноконтрастными благодаря более высокому содержанию кальция.

Немаловажная роль в нарушении коллоидного состава желчи и образовании камней отводится нарушенной моторике ЖП вследствие его первичной гипокинезии или вследствие повышенного тонуса сфинктеров желчных протоков [4]. Показано, что в основе нарушенной моторики могут лежать воспалительные процессы с повышением активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), NO-синтазы и маркеров перекисного окисления липидов в слизистой ЖП и его мышечном слое. Развитие воспаления связывают с

токсическим влиянием гидрофобных ЖК и перенасыщением желчи ХС [5, 6].

Билиарный сладж можно рассматривать как ступень, предшествующую образованию ХС-каменной. Согласно наблюдениям, в течение ближайших 2 лет сладж в  $\approx 18\%$  случаев исчезает, в 60% – исчезает и появляется вновь, в 14% случаев образуются желчные камни, в 6% случаев возникают приступы билиарной колики. Сладж характерен для нарушения сократительной функции ЖП с гиперсекрецией муцина и ассоциирован практически с теми же факторами, что и ЖКБ [7, 8].

ЖКБ имеет симптомное течение (с билиарной болью и приступами колики) в 20% случаев, при этом наиболее высока вероятность развития осложнений. К осложнениям можно отнести часто рецидивирующие трудно купируемые колики, острый холецистит, восходящий холангит, атаки острого билиарного панкреатита. Роль желчных камней и билиарного сладжа в патогенезе хронического панкреатита остается предметом дискуссий.

При бессимптомном носительстве заболевание обычно имеет доброкачественное течение, вероятность перехода в симптомную форму составляет не более 1–2% в год, а в течение 20 лет – 10–25%. Холецистэктомия (ХЭ) показана при манифестном течении ЖКБ, независимо от типа, числа и размера конкрементов, а также при симптомном течении билиарного сладжа. Это остается «золотым стандартом» лечения [8]. Если у пациента не было хотя бы одного эпизода билиарной боли, вероятность осложнений крайне мала. Поэтому, несмотря на широкую доступность и относительную безопасность метода лапароскопической ЖЭ, большинство экспертов сходится во мнении, что в отсутствие клинических проявлений и осложнений операция не показана, оптимальна «тактика выжидания» [9, 10].

Были предложены неинвазивные методики лечения ЖКБ: литотрипсия, контактный и пероральный литолиз. Метод экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии/пульверизации может быть эффективным у пациентов с высоким риском оперативного вмешательства: старше 70 лет, с высокой частотой сопутствующих заболеваний, при наличии единичных рентгенопрозрачных камней размером  $< 2$  см. Этот метод выступает скорее как дополнение к пероральной терапии, поскольку позволяет увеличить площадь контакта препарата с фрагментами камней. Существенные недостатки литотрипсии – высокая частота рецидивов (11–26% в течение 24 мес.) и неблагоприятное отношение «цена/эффективность» [11]. Технология контактного растворения подразумевает введение средств, растворяющих ХС-камни (в частности, метилтретбутилового эфира) в ЖП путем чрескожной пункции или в желчный проток через эндоскоп. Метод не применяется у пациентов с высоким операционным риском. Сегодня литотрипсия и контактный литолиз в основном применяются лишь в отдельных европейских университетах и некоторых российских клиниках [12].

**Пероральная литолитическая терапия.** Если у пациента определяются преимущественно ХС (рентгенонегативные) камни небольшого размера или билиарный сладж в виде замазкообразной желчи, то может быть предпринята попытка растворения с помощью препарата урсодезокси-холевой кислоты (УДХК). Такой метод получил название «пероральная литолитическая терапия» и остается основным неинвазивным способом лечения ХС-каменной [13].

**История открытия УДХК.** В Древнем Китае из желчи

медведей выделяли лекарство, которое применялось при болезнях печени и желчных путей. В самом начале XX в. из желчи полярного медведя шведским исследователем Hammarsten выделена «урсохолеиновая кислота» (которая, по всей видимости, была представлена хенодезоксихолевой кислотой (ХДХК)). В 1927 г. Shoda выделил из медвежьей желчи УДХК в чистом виде и дал ей современное название. В дальнейшем было показано, что лечение ЖК приводит к растворению ХС-камней, однако первоначально применявшиеся дозы были недостаточно большими [14]. Впервые успешного растворения желчных камней удалось достичь почти 50 лет назад с помощью ХДХК – одной из важнейших первичных ЖК. Однако применение ХДХК оказалось сопряжено с нежелательными явлениями, такими как дозозависимое повышение активности аминотрансфераз, дислипидемия и развитие диареи. Такое действие объясняется гидрофобностью молекулы и способностью повреждать митохондриальные мембраны гепатоцитов и макрофагов печени. На смену ХДХК пришла более гидрофильная урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – пространственный стереоизомер (или эпимер, что более верно) ХДХК, которая показала более высокую эффективность и значительно лучшую переносимость [13, 15].

**Биологические свойства УДХК.** УДХК более гидрофильна, чем ХДХК. УДХК получила свое название от латинского корня «urso» («медведь»). Эта ЖК преобладает в составе медвежьей желчи, с чем связывают отсутствие склонности к образованию желчных камней у этих животных даже при продолжительном голодании во время зимней спячки. В составе желчи человека УДХК содержится в небольшом количестве (1–2%). На фоне лечения доля этой гидрофильной ЖК возрастает до 60%, а доля более токсичных гидрофобных ЖК, соответственно, падает.

Биологическое действие ЖК вообще и УДХК в частности весьма многогранно. Проявление ее лечебного эффекта определяется особенностями строения молекулы и циркуляции.

*Влияние на насыщение желчи ХС.* При применении УДХК (так же, как и ХДХК) существенного изменения общей концентрации ЖК в желчи не наблюдается, однако снижается степень насыщения желчи ХС. Если ХДХК снижает синтез ХС преимущественно за счет угнетения фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы, то УДХК – за счет снижения его абсорбции в кишечнике: благодаря более высокой гидрофильности УДХК увеличивает дисперсию ХС с формированием жидкокристаллической фазы [16]. Экстракция ХС из состава камней при применении ХДХК происходит за счет перевода в мицеллы, при применении УДХК – преимущественно за счет его перевода в жидкокристаллическую фазу [17, 18]. В фармакологических дозах УДХК снижает насыщение ХС желчи на 40–60% [19]. Таким образом, УДХК снижает вязкость желчи и улучшает ее отток, что также отчасти объясняет эффект растворения ХС-камней.

*Противовоспалительное действие и влияние на сократительную активность ЖП.* Весьма важен аспект противовоспалительного действия УДХК. В экспериментах показано, что она умеренно подавляет экспрессию НЛ-антигенов класса I на гепатоцитах и продукцию провоспалительных цитокинов, фагоцитоз, реакции перекисного окисления. С этим связаны не только эффективность при заболеваниях печени, но и нормализующее влияние препарата на сократительную активность ЖП при ЖКБ и би-

лиарном сладже, и, возможно, дискинезии ЖП. Сократительная активность ЖП нарушается под влиянием литогенной желчи, вызывающей патологическую активацию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) мышечного слоя и слизистой оболочки, что влечет снижение реакции на холецистокинин [20, 21].

*Влияние на клетки печени.* Вероятно, определенный вклад в растворение желчных камней вносит положительное влияние на функциональное состояние гепатоцитов, что, в свою очередь, сказывается на составе желчи. УДХК конкурентно подавляет всасывание в тонкой кишке гидрофобных ЖК, обладающих потенциальным цитотоксическим действием. Вытеснение цитотоксических ЖК предохраняет от развития митохондриальной дисфункции, сопровождающейся избыточной выработкой реактивных форм кислорода, реакций повреждения гепатоцитов, воспаления, аномальной пролиферации желчных протоков; УДХК активирует клеточные антиапоптотические механизмы [22, 23]. С учетом такого аспекта действия УДХК широко применяется при холестатических заболеваниях печени, в т. ч. врожденных аномалиях, при которых оказывает защитный эффект в отношении повреждения холангиоцитов и гепатоцитов. Так, УДХК применяется при первичном билиарном холангите (прежнее название – первичный билиарный цирроз печени), первичном склерозирующем холангите, холестаза беременных, лекарственном холестаза, холестаза, ассоциированном с парентеральным питанием, реакции «трансплантат против хозяина», рецидивирующем семейном холестаза, синдроме Криглера – Найяра, синдроме Кабуки, как дополнительное патогенетическое средство при билиарной атрезии. При первичном билиарном холангите лечение в дозе 13–15 мг/кг/сут позволяет достичь снижения лабораторных маркеров повреждения печени, есть данные о замедлении прогрессирования фиброза и продления периода до трансплантации печени. При первичном склерозирующем холангите лечение УДХК в дозе 13–20 мг/кг/сут улучшает лабораторные показатели и положительно влияет на суррогатные маркеры прогноза [24].

На уровне посттрансляционных механизмов (активация киназ MAPK, Erk) УДХК стимулирует синтез и встраивание в каналикулярную мембрану гепатоцитов ключевых транспортеров компонентов желчи – экспортной помпы желчных солей (BSEP), экспортной помпы конъюгатов (MDR2), что особенно четко проявляется при холестаза беременных и некоторых формах лекарственного холестаза. На фоне приема УДХК повышаются уровень протеинкиназы С, кальций-зависимая секреция хлоридов и бикарбонатов холангиоцитами. Благодаря такому действию на переносчики проявляется умеренное холеретическое действие препарата. УДХК применяется как дополнительное лекарственное средство при муковисцидозе [22, 23].

*Роль в регуляции обмена.* Значительная часть эффектов УДХК опосредована взаимодействием с ядерными фарнезоидными рецепторами X (farnesoid X receptor, FXR) клеток тонкой кишки и печени, хотя УДХК является слабым антагонистом этих молекул [25]. FXR представляет собой своеобразный «биологический сенсор» ЖК, их активность влияет на липидный и глюкозный обмен. Однако, как показали исследования с моделями на животных, часть эффектов, связанных с изменением экспрессии генов, не имеет отношения к влиянию на FXR [26]. Другой тип рецепторов, с которыми взаимодействуют ЖК и, в частно-

сти, УДХК, – это G-белок, сцепленный рецептор TGR5. TGR5 локализуется на клетках нейронов межмышечного сплетения кишечника, L-клетках кишечника, печени (хо-лангиоцитах, эндотелии синусоидов, клетках Купфера) и спинного мозга. Через посредство L-клеток УДХК стимулирует секрецию глюкагоноподобного пептида-1 и нормализует секрецию инсулина [27, 28].

*Влияние на функциональное состояние кишечника.* Общеизвестна роль ЖК в активации панкреатической липазы, эмульгировании жирных кислот и жирорастворимых витаминов с образованием мицелл – необходимого условия их абсорбции в тонкой кишке. Благодаря взаимодействию с рецепторами толстой кишки УДХК, как и другие ЖК, оказывает послабляющее действие, стимулируя кишечную секрецию и перистальтику. УДХК положительно влияет на дифференцировку эпителия толстой кишки. В условиях избыточного содержания ЖК (предположительно дезоксихолевой в условиях запора) в фокусах эпителия с уже имеющейся мутацией APC/кадхерина, имеющих преимущество роста, они нарушают целостность эпителия толстой кишки и дополнительно стимулируют пролиферацию и повреждения ДНК [29]. По-видимому, УДХК может проявлять свойство хемоканцеропревенции.

**Фармакокинетика УДХК.** При приеме внутрь основная часть дозы УДХК абсорбируется в тощей и проксимальной части подвздошной кишки путем пассивной диффузии и поступает по воротной вене в печень. В печени УДХК конъюгируется с глицином или таурином и выводится в желчь, где концентрируется. В системный кровоток попадает лишь небольшое ее количество. УДХК в значительной мере подвержена энтерогепатической циркуляции, а также подвергается превращению кишечными бактериями с образованием 7-кето-литохолевой и литохолевой кислот, которые выводятся с калом. Через почки экскретируется  $\approx 1\%$  дозы. Период полувыведения составляет 3–6 дней; постоянный уровень концентрации достигается в течение 3 нед. от начала терапии. В условиях билиарной обструкции прием УДХК может усугубить повреждение печени [30]. Продолжительное повышенное содержание в системной циркуляции или в просвете кишечника может оказывать токсическое действие, поэтому крайне нежелательно превышать рекомендуемые дозы препарата.

Данные об эффективности литолитической терапии.

При ЖКБ УДХК применяется для растворения мелких и средних ХС-камней флотирующих рентгеногегативных (размером не более 20 мм, наиболее оптимально – до 5 мм) при условии сохраненной сократительной функции ЖП и проходимости желчных путей. Успех лечения зависит главным образом от сочетания 3 факторов: адекватного отбора пациентов (по размеру и типу камней, а также по признакам отсутствия ожирения и небольшой выраженности симптоматики), оптимальной дозировки и продолжительности лечения [31–34]. В мелких камнях включения кальция наименее выражены.

УДХК также можно назначать для профилактики образования желчных камней при быстрой потере массы тела (например, после бариатрических вмешательств и на фоне очень низкокалорийной диеты). Для растворения камней применяется доза порядка 10 мг/кг/сут, более высокие дозы не показали преимуществ. Частота растворения камней за 6 мес. лечения в группе оптимально подобранных пациентов составляет 30–60%, а при размере камней < 5 мм вероятность растворения – 90% [35]. Самые низкие шан-

сы, даже на протяжении терапии в течение 12 мес. – при наличии камней, близких по размеру к 20 мм, особенно множественных [35]. В целом же литолитическая терапия с эффектом может быть применена примерно у каждого десятого пациента [35].

На фоне терапии происходит снижение около 1 мм диаметра камня в месяц. После полного растворения нужно продолжить лечение УДХК на протяжении еще 3 мес. для растворения микроскопических камней, невидимых при УЗИ.

Отсутствие или минимальные изменения диаметра камней в течение 6–12 мес. лечения УДХК – плохой прогностический признак в отношении их растворения [32].

Аспект умеренного влияния УДХК на сократительную активность ЖП рассматривается как положительное свойство, поскольку отражает уменьшение степени литогенности желчи, выраженности воспаления в стенке и улучшения реакции на эндогенный холецистокинин [36]. На фоне улучшения сократительной активности ЖП при приеме УДХК не показано нарастания частоты осложнений ЖКБ. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с симптомным течением ЖКБ, которым планировалась ХЭ, показано, что применение УДХК может способствовать уменьшению выраженности симптоматики; параллельно с этим отмечалось существенное снижение содержания маркеров воспаления и перекисного окисления в тканях ЖП, улучшалась его способность к сокращению [20]. Аналогичные по сути результаты получены в неконтролируемом исследовании других авторов [21]. По-видимому, при длительном симптомном течении болезни обратимость восстановления функции ЖП может утрачиваться.

Есть и противоположные данные – об отсутствии улучшения течения симптомной формы ЖКБ на фоне лечения УДХК [37]. Разноречивость данных исследований может объясняться особенностями критериев отбора больных в исследование.

Для уменьшения активности ЦОГ-2 в мышечном слое желчных путей и связанных с этим нарушений моторики, улучшения оттока желчи в 12-перстную кишку предложено сочетать терапию УДХК со спазмолитиками и ингибиторами ЦОГ-2 [3]. Добавление в терапии УДХК прокинетики домперидона не оказывало дополнительного эффекта на фракцию сокращения ЖП [38].

Билиарный сладж – еще одно показание для применения УДХК. УДХК удлиняет время нуклеации пузырьной желчи, переводя взвесь ХС из пузырьков в форму мицелл [39].

Положительный эффект приема УДХК в течение 3–6 мес. при сладже показан при идиопатическом панкреатите: на этом фоне удалось достичь снижения частоты обострений на протяжении 44 мес. [32].

Наиболее значимое ограничение терапии УДХК при ЖКБ – высокая частота рецидивов. По данным нескольких работ, частота рецидивов составляет 30–50% через 5 лет и 50–70% через 12 нед. после успешной терапии, особенно при множественных конкрементах [32, 34, 35].

Помимо способности растворять ХС-камни не менее важный аспект лечебного действия УДХК связан с ее противовоспалительной активностью. При симптомном течении ЖКБ прием УДХК способствует уменьшению частоты приступов билиарной боли и развития острого холецистита: интересно, что этот эффект не зависел от растворения камней [40]. Справедливости ради нужно отметить, что ре-

зультаты не всех работ согласуются с представленными данными, хотя пациенты могут оказаться несопоставимыми по характеру течения ЖКБ [41]. В последнем исследовании необходимость в проведении ХЭ через 100 дней достигала 75% как в группе УДХК, так и в группе плацебо.

Есть данные, что УДХК может применяться для первичной профилактики пигментных камней, поскольку подавляет секрецию мукогликопротеинов, представляющих существенный компонент матрикса черных пигментных камней. Возможно также, что УДХК в толстой кишке растворяет неконъюгированный БИЛ и препятствует образованию комплексов с кальцием [2].

Таким образом, успешное применение УДХК в лечении ЖКБ обусловлено не только ее способностью к растворению конкрементов, уменьшению литогенности желчи, но и противовоспалительным влиянием на желчные пути, а это, в свою очередь, в определенной мере способствует улучшению моторики и желчеоттока.

С учетом частого сочетания ЖКБ и неалкогольной жировой болезни печени (в особенности у лиц с избыточной массой тела и инсулинорезистентностью) и наличия у УДХК умеренного гиполипидемического, противовоспалительного и антифибротического действия этот препарат может оказывать положительное влияние на состояние печени и по показаниям назначаться в комбинации со статинами.

Оригинальный препарат Урсо (Токуо Tanabe Со. - Япония) ушел с рынка РФ в 2002 г. В настоящее время на российском рынке гепатопротекторов представлены только дженерические варианты УДХК. Нужно отметить, что не все препараты УДХК демонстрируют в клинической практике сопоставимый терапевтический эффект. В этой связи заслуживает внимания препарат Урдокса<sup>®</sup>, обладающий характеристиками, аналогичными таковым референтного препарата УДХК (Германия), при инфракрасной спектроскопии [42]. Кроме того, данный препарат использовался в достаточном количестве клинических исследований, показавших его терапевтическую эффективность при различных видах патологий [43, 44]. Урдокса<sup>®</sup> производится из европейской субстанции (Industria Chimica Emiliana) по стандартам GMP на российском производстве, что позволяет предложить потребителям привлекательную цену, особенно значимую при курсовом приеме. Урдокса<sup>®</sup> входит в перечень жизненно важных лекарственных средств. Высокий профиль безопасности позволяет применять препарат у детей старше 3 лет. Благодаря доступной цене препарат Урдокса<sup>®</sup> может с успехом заменять более дорогие аналоги в рамках МНН УДХК. Каждая капсула препарата содержит 250 мг УДХК (№ 50 и № 100).

### Литература

1. Nakeeb A., Comuzzie A.G., Martin L. et al. Gallstones: genetics versus environment // *Ann Surg.* 2002. Vol. 235. P. 842–849.
2. The Role of Ursodeoxycholic Acid in Treatment of Gallstones in Hemolytic Disorders. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02472509.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.
3. Chen X.W., Cai J.T. The impact of selective cyclooxygenase-2 inhibitor celexibo on the formation of cholesterol gallstone // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2003. Vol. 42(11). P. 797–799.
4. Buser K.B. Endoscopically Obtained Bile Aspirate is an Accurate Adjunct in the Diagnosis of Symptomatic Gallbladder Disease // *JSLs.* 2010. Vol. 14(4). P. 498–501.
5. Carotti S., Guarino M.P., Cicala M. et al. Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients // *Neurogastroenterol Motil.* 2010. Vol. 22(8). P. 866–873.
6. Behar J., Mawe G.M., Carey M.C. Roles of cholesterol and bile salts in the pathogenesis of gallbladder hypomotility and inflammation: cholecystitis is not caused by cystic duct obstruction // *Neurogastroenterol Motil.* 2013. Vol. 25(4). P. 283–290.
7. Bilhartz L.E., Horton J.D. Gallstone disease and its complications. In: M. Feldman, B.F.

- Scharschmidt, M.H. Sleisenger, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 6th ed // Philadelphia: WB Saunders Company. 1998. P. 948–972.
8. Buser K.B. Endoscopically Obtained Bile Aspirate is an Accurate Adjunct in the Diagnosis of Symptomatic Gallbladder Disease // *JSLs*. 2010. Vol. 14(4). P. 498–501.
  9. Friedman G.D. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones // *Am J Surg*. 1993. Vol. 165. P. 399–404.
  10. Sakorafas G.H., Milingos D., Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy // *Dig Dis Sci*. 2007. Vol. 52. P. 1313–1325.
  11. Vergunst H., Terpstra O.T., Brakel K. et al. Extracorporeal shockwave lithotripsy of gallstones. Possibilities and limitations // *Ann Surg*. 1989. Vol. 210. P. 565–575.
  12. Thistle J.L., May G.R., Bender C.E. et al. Dissolution of cholesterol gallbladder stones by methyl tert-butyl ether administered by percutaneous transhepatic catheter // *N Engl J Med*. 1989. Vol. 320. P. 633–639.
  13. Portincasa P., Di Ciaula A., Wang H.H. et al. Medicinal treatments of cholesterol gallstones: old, current and new perspectives // *Curr Med Chem*. 2009. Vol. 16. P. 1531–1542.
  14. Makino I., Tanaka H. From a choleric to an immunomodulator: historical review of ursodeoxycholic acid as a medicament // *J Gastroenterol Hepatol*. 1998. Vol. 13. P. 659–664.
  15. Paumgartner G., Pauletzki J., Sackmann M. Ursodeoxycholic acid treatment of cholesterol gallstone disease // *Scand J Gastroenterol*. 1994. Vol. 29. P. 27–31.
  16. Salen G., Tint G.S., Shefer S. Oral dissolution treatment of gallstones with bile acids // *Semin Liver Dis*. 1990. Vol. 10. P. 181–190.
  17. Park Y.-H., Igimi H., Carey M.C. Dissolution of human cholesterol gallstones in simulated chenodeoxycholate-rich and ursodeoxycholate-rich bile. An in vitro study of dissolution rates and mechanisms // *Gastroenterology*. 1984. Vol. 87. P. 150–158.
  18. Su C.C., Park J.Y., Higuchi W.I. et al. Mesophase formation during In Vitro cholesterol gallstone dissolution: a specific effect of ursodeoxycholic acid // *J Pharm Sci*. 1981. Vol. 70. P. 713–715.
  19. Roma M.G., Toledo F.D., Boaglio A.C. et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications // *Clin Sci (Lond)*. 2011. Vol. 121. P. 523–544.
  20. Guarino M.P., Cong P., Cicala M. et al. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones // *Gut*. 2007. Vol. 56. P. 815–820.
  21. Van de Heijning B.J., van de Meeberg P.C., Portincasa P. et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on in vitro gallbladder contractility in patients with cholesterol gallstones // *Dig Dis Sci*. 1999. Vol. 44. P. 190–196.
  22. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis // *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006. Vol. 3(6). P. 318–328.
  23. Fickert P., Zollner G., Fuchsichler A. et al. Effects of ursodeoxycholic and cholic acid feeding on hepatocellular transporter expression in mouse liver // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 121. P. 170–183.
  24. Paumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited // *Hepatology*. 2002. Vol. 36(3). P. 525–531.
  25. Lew J.L., Zhao A., Yu J. et al. The farnesoid X receptor controls gene expression in a ligand- and promoter-selective fashion // *J Biol Chem*. 2004. Vol. 279. P. 8856–8861.
  26. Zollner G., Fickert P., Fuchsichler A. et al. Role of nuclear bile acid receptor, FXR, in adaptive ABC transporter regulation by cholic and ursodeoxycholic acid in mouse liver, kidney and intestine // *J Hepatol*. 2003. Vol. 39. P. 480–488.
  27. Schaap F.G., Trauner M., Jansen P.L.M. Bile acid receptors as targets for drug development // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2014. Vol. 11. P. 55–67.
  28. Murakami M., Une N., Nishizawa M. et al. Incretin secretion stimulated by ursodeoxycholic acid in healthy subjects // *Springerplus*. 2013. Vol. 2. P. 20.
  29. Degirolamo Ch. et al. 2011 Bile acids and colon cancer: Solving the puzzle with nuclear receptors // *Trends Mol Med*. 2011. Vol. 17(10). P. 564–572.
  30. Fickert P., Zollner G., Fuchsichler A. et al. Ursodeoxycholic acid aggravates bile infarcts in bile duct-ligated and Mdr2 knockout mice via disruption of cholangioles // *Gastroenterology*. 2002. Vol. 123(4). P. 1238–1251.
  31. Angelico M. The medical therapy of cholelithiasis // *Critical reflections // Annali Italiani di Chirurgia*. 1998. Vol. 69(6). P. 709–711.
  32. Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders' // *J Hepatol*. 2001. Vol. 35. P. 134–146.
  33. Tint G.S., Salen G., Colalillo A. et al. Ursodeoxycholic acid: a safe and effective agent for dissolving cholesterol gallstones // *Ann Intern Med*. 1982. Vol. 97. P. 351–356.
  34. Villanova N., Bazzoli F., Taroni F. et al. Gallstone recurrence after successful oral bile acid treatment. A 12-year follow-up study and evaluation of long-term postdissolution treatment // *Gastroenterology*. 1989. Vol. 97. P. 726–731.
  35. Portincasa P., Ciaula A.D., Bonfrate L., Wang D.Q. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be // *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012. Vol. 3. P. 7–20.
  36. Schwarz N.T., Kalff J.C., Trier A. et al. Prostanoid production via COX-2 as a causative mechanism of rodent postoperative ileus // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 121. P. 1354–1371.
  37. Venneman N.G., Besselink M.G.H., Keulemans Y.C.A. et al. Ursodeoxycholic Acid Exerts No Beneficial Effect in Patients With Symptomatic Gallstones Awaiting Cholecystectomy // *Hepatology*. 2006. Vol. 43(6). P. 1276–1283.
  38. Tuncer I., Harman M., Colak Y. et al. Effect of Ursodeoxycholic Acid Alone and Ursodeoxycholic Acid Plus Domperidone on Radiolucent Gallstones and Gallbladder Contractility in Humans // *Gastroenterology Research and Practice*. 2012. Vol. 2012. P. 1–7.
  39. Paumgartner G. Nonsurgical management of gallstone disease in Gastrointestinal and Liver Disease. / M. Feldman, L.S. Friedman and M. H. Sleisenger, Eds. // Elsevier Saunders, Philadelphia, Pa, USA, 7th edition, 2002. P. 1107–1115.
  40. Tomida S., Abei M., Yamaguchi T. et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis // *Hepatology*. 1999. Vol. 30. P. 6–13.
  41. Venneman N.G., Besselink M.G., Keulemans Y.C. et al. Ursodeoxycholic acid exerts no beneficial effect in patients with symptomatic gallstones awaiting cholecystectomy // *Hepatology*. 2006. Vol. 43. P. 1276–1283.
  42. Плотникова Е. Ю., Сухих А. С. Урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня // *Терапевт*. 2012. № 7. С. 23–32 [Plotnikova E. Ju., Suhikh A. S. Ursodezoksiholevaja kislota vchera i segodnja // *Terapevt*. 2012. № 7. S. 23–32 (in Russian)].
  43. 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 [Zinov'eva E. N., Mehtiev S.N., Mehtieva O.A. Sovremennye aspekty patogeneticheskogo lechenija nealkogol'noj zhirovoj bolezni pečeni // *Jeffektiv. farmakoterapija. Gastrojenterologija*. 2012. № 4. S. 1–6 (in Russian)].
  44. 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 [Jesaulenko E.V., Nikitina O.E., Dunaeva N.V., Uskov A.N. i dr. Opyt primeneniya ursodeoksiholevoj kisloty (Urdoksa) v kompleksnoj terapii hronicheskogo virusnogo gepatita // *Zhurn. infekologii*. 2011. T. 3. № 3. S. 42–45 (in Russian)].