



Перспективы клинического применения урсодезоксихолевой кислоты

А.О. Буеверов

Адрес для переписки: Алексей Олегович Буеверов, Bcl72@mail.ru

Регулярно появляющиеся результаты клинических исследований дают основание рассматривать урсодезоксихолевую кислоту как перспективное и не до конца изученное лекарственное средство. Безусловно, какие-то новые факты подтвердятся и получат дальнейшее развитие, какие-то будут опровергнуты или рассмотрены в ином ракурсе. Но точку в истории изучения урсодезоксихолевой кислоты ставить преждевременно...

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, первичный билиарный цирроз, внутрипеченочный холестаз, первичный склерозирующий холангит, неалкогольная жировая болезнь печени

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – третичная желчная кислота, образующаяся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-литохолевой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки. Интересно, что химические формулы УДХК и гидрофобной хенодезоксихолевой кислоты ($C_{24}H_{40}O_4$) идентичны, различаются только позицией гидроксильной группы атома C_7 : у первой бета-положение, у второй альфа-положение. Именно 7-бета-позиция ОН-группы определяет гидрофильность и отсутствие токсичных свойств УДХК. Желчь человека содержит следовые количества УДХК – 0,5–3%.

УДХК была обнаружена в желчи гималайского (китайского) медведя в 1902 г., однако применение медвежьей желчи при заболеваниях печени и пищеварительного тракта описано еще в руководствах по древнекитайской медицине. В 1954 г. Т. Kanasawa описал процесс синтеза УДХК, а в 1975 г. I. Makino и соавт. опубликовали результаты первого клинического исследования по ее применению для растворения холестериновых камней. В 1980–90-е гг. спектр показаний к назначению УДХК существенно расширился за счет включения заболеваний печени, желудка, пищевода и других органов. Механизмы действия УДХК (Урсан) многообразны и продолжают

интенсивно изучаться. Накопленные на сегодняшний день данные позволяют сгруппировать их следующим образом [1]:

1) *холеретический эффект*:

✓ вытеснение пула токсических гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке;

✓ стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой альфа-протеинкиназы ведет к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот;

✓ индукция бикарбонатного холереза усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник;

2) *цитопротективный эффект*: встраивание УДХК в фосфолипидный слой клеточной мембраны способствует ее стабилизации и повышению устойчивости к повреждающим факторам;

3) *антиапоптотический эффект*: снижение концентрации ионизированного Са в клетках и предотвращение выхода цитохрома С из митохондрий, блокирующее в свою очередь активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов;

4) *иммуномодулирующий эффект*:
✓ уменьшение экспрессии молекул HLA класса I на гепатоци-

тах и HLA класса II на холангиоцитах;

- ✓ снижение продукции Th₁- и Th₂-цитокинов, таких как интерлейкины 1, 2, 4, 6, фактор некроза опухоли альфа, интерферон-гамма;
- ✓ подавление синтеза иммуноглобулинов;
- ✓ взаимодействие с глюкокортикостероидным (ГКС) рецептором;

5) *гипохолестеринемический эффект*:

- ✓ уменьшение всасывания холестерина в кишечнике;
- ✓ подавление синтеза холестерина в печени;
- ✓ снижение экскреции холестерина в желчь;

6) *литолитический эффект*: снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина.

Перечисленные механизмы действия УДХК определяют разнообразие нозологических форм, при которых это вещество находит применение. Особого внимания заслуживает относительно недавно открытый частичный агонизм УДХК к ГКС-рецептору, что может объяснять ее адьювантный эффект при лечении аутоиммунных заболеваний [2].

Перечень заболеваний, служащих показанием к назначению УДХК (Урсосана), весьма обширен и продолжает обновляться:

- желчнокаменная болезнь;
- билиарный сладж;
- первичный билиарный цирроз (ПБЦ);
- аутоиммунный гепатит, хронические гепатиты В и С;
- первичный склерозирующий холангит (ПСХ);
- IgG4-ассоциированный холангит и панкреатит;
- алкогольный и неалкогольный стеатогепатит;
- лекарственные поражения печени;
- отторжение трансплантата, синдром «трансплантат против хозяина»;
- внутрипеченочный холестаза беременных;
- ВИЧ-инфекция и др. [3, 4].

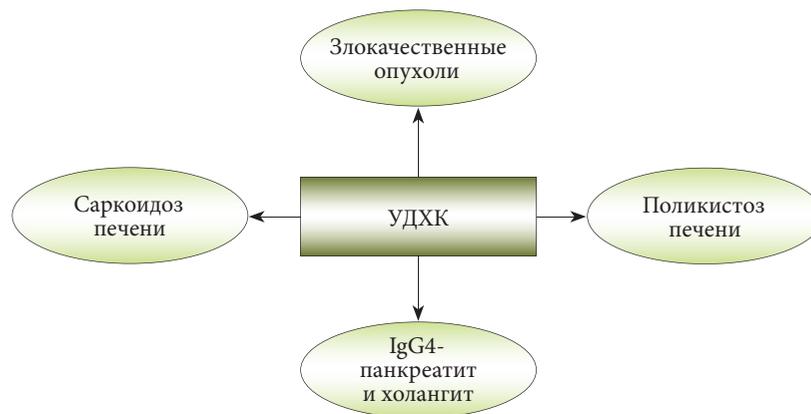


Рис. 1. Новые направления применения УДХК



Рис. 2. Традиционные направления использования УДХК, по которым появились новые данные

Этот впечатляющий перечень позволил М. Кнас и соавт. обозначить УДХК как панацею при болезнях печени, хотя и со знаком вопроса [4]. Понятно, что богиня Панацея, дочь Асклепия, существует только в древнегреческой мифологии и не при всех нозологических формах УДХК продемонстрировала однозначную эффективность. Рассмотрим основные нозологические формы, для лечения которых УДХК начали применять недавно (рис. 1), а также традиционные направления ее использования, по которым появились новые данные (рис. 2).

Первичный билиарный цирроз

ПБЦ представляет собой хроническое холестатическое заболевание, поражающее преимущественно женщин среднего возраста и ассоциированное с образованием антимитохондри-

альных антител. УДХК при ПБЦ применяется с 1978 г., оставаясь на сегодняшний день единственным препаратом, разрешенным к применению при этом заболевании. Стандартная доза УДХК составляет 13–15 мг/кг веса в день. Ее повышение не приводит к улучшению результатов лечения. У большинства пациентов УДХК замедляет прогрессирование болезни, хотя данные по влиянию на долгосрочную выживаемость неоднозначны [5–7]. Постулируется начало терапии непосредственно после установления диагноза и продолжение ее до тех пор, пока она эффективна. Длительное наблюдение за пациентами позволило установить, что эффективность УДХК вариабельна и во многом зависит от клинического фенотипа ПБЦ. ПБЦ характеризуется значительной гетерогенностью по клини-



ческому течению и прогнозу, что позволяет выделить несколько его фенотипов [8, 9]:

- *фенотип I* (видимо, наиболее распространенный) объединяет группу женщин среднего возраста со скудной симптоматикой или ее полным отсутствием. Эти пациентки хорошо отвечают на терапию УДХК, их жизненный прогноз рассматривается как благоприятный;
- *фенотип II* характеризуется слабым ответом на УДХК и неуклонной, хотя и относительно медленной прогрессией заболевания до собственно билиарного цирроза;
- *фенотип III* включает небольшую когорту, отличающуюся малоизмененными биохимическими показателями и неярко клинической картиной, но на седьмом-восьмом десятилетии жизни демонстрирующими прогрессирующую портальную гипертензию и печеночной недостаточности;
- *фенотип IV* похож на предыдущий, но у пациенток старческого возраста цирротическая стадия ПБЦ диагностируется случайно и характеризуется минимальной симптоматикой;
- *фенотип V* редко встречается у молодых женщин, его достаточно сложно дифференцировать с генетически обусловленными синдромами прогрессирующего внутрипеченочного холестаза вследствие быстро прогрессирующей дуктопии и абсолютной резистентности к лечению.

Выделение обозначенных фенотипов не всегда применимо в широкой клинической практике, но важно для оценки прогноза и выбора оптимальной лечебной тактики, в том числе включения в протоколы исследований новых лекарственных препаратов.

Поскольку многолетнее применение УДХК остается основным методом терапии ПБЦ и от ответа на нее во многом зависит жизненный прогноз пациента, были разработаны алгоритмы оценки эффективности терапии. Так, согласно критериям клиники Мейо в качестве показателя успешного лечения рассматривается умень-

шение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) ниже двукратного верхнего лимита нормы (ВЛН). Французские критерии определяют в качестве целевых значений ЩФ < 3 ВЛН, аспаратаминотрансферазы < 2 ВЛН и билирубина < 17,1 мкмоль/л. Испанские критерии базируются на снижении активности ЩФ более чем на 40% от исходной или до нормы. В основе Торонтских критериев 1 и 2 также лежит активность ЩФ, которая в случае успешной двухлетней терапии УДХК опускается ниже 1,67 (1) или 1,76 (2) ВЛН [4, 10]. Метаанализ 15 европейских и североамериканских исследований, объединивший около 5000 больных ПБЦ, подтвердил ключевую роль ЩФ и билирубина в качестве маркеров эффективности терапии. Так, среди пациентов с поддерживаемым уровнем ЩФ ≤ 2 ВЛН десятилетняя выживаемость составила 84%, тогда как при значениях ЩФ ≥ 2 ВЛН – 62% (p < 0,0001). Уровень сывороточного билирубина, не превышающий ВЛН, ассоциировался с 84%-ной десятилетней выживаемостью. В то же время в случае превышения выживаемость составила лишь 41% (p < 0,0001) [11].

Предпринимаются попытки применения различных комбинаций УДХК с другими препаратами. Наиболее перспективными из них считаются будесонид, мофетила микофенолат и фибраты. Применение УДХК в сочетании с будесонидом 9 мг/сут продемонстрировало обнадеживающие результаты, в том числе в отношении гистологической динамики [12]. Преимуществом будесонида перед системными ГКС является низкая частота побочных эффектов, прежде всего остеопении. Мофетила микофенолат при длительном использовании с УДХК в отдельных исследованиях также оказался эффективным [13]. Комбинация УДХК с безафибратом (400 мг/сут) в нескольких исследованиях позволила констатировать положительную клинико-лабораторную и гистологическую динамику те-

чения болезни [14, 15]. Y. Zhang и соавт. отмечали позитивный эффект фенофибрат, добавляемого к базисной терапии УДХК у пациентов с неполным ответом на монотерапию [16].

Низкий уровень сывороточного 25-гидроксивитамина D ассоциирован с ускоренной прогрессией ПБЦ и худшим ответом на УДХК [17]. В качестве меры, повышающей эффективность лечения, исследователи предлагают восполнение его запасов перед назначением УДХК.

Декомпенсированный ПБЦ, а также развитие резистентных к терапии осложнений служат показанием к выполнению трансплантации печени. Как и другие аутоиммунные заболевания, ПБЦ нередко рецидивирует в донорском органе. A. Bosch и соавт. представили результаты наблюдения 90 трансплантированных больных ПБЦ (86% – женщины) в среднем в течение 12 лет, которым через равные временные интервалы выполняли повторные биопсии печени. Средний срок рецидива ПБЦ в трансплантате составил шесть лет. Мультивариантный анализ показал, что единственным фактором, снижающим риск рецидива, является прием УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут (отношение рисков 0,31; 95%-ный доверительный интервал 0,11–0,85; p = 0,014) [18].

Аутоиммунный гепатит в сочетании с первичным билиарным циррозом

Перекрестный синдром «аутоиммунный гепатит + ПБЦ» наблюдается у 7–9% больных ПБЦ. При изначально диагностированном ПБЦ его можно заподозрить при наличии биохимических и гистологических маркеров гепатоцеллюлярного поражения (активность трансаминаз > 5 ВЛН, ступенчатые некрозы), иммунологических маркеров аутоиммунного гепатита (значительное повышение уровня гамма-глобулинов, IgG, сывороточные антитела к структурам ядра, гладкой мускулатуре, микросомам печени и почек, растворимому печеноч-

ному антигену), а также в случае резистентности к терапии УДХК. При первоначальном диагнозе аутоиммунного гепатита должны насторожить биохимические признаки холестаза (ЩФ > 3 ВЛН), гистологические признаки деструктивного или склерозирующего холангита, антитела к митохондриям в титре $\geq 1:80$ и резистентность к иммуносупрессивной терапии [19].

Метаанализ семи рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) убедительно доказал необходимость как можно более раннего назначения комбинации УДХК и ГКС у больных с перекрестным синдромом «ПВЦ/аутоиммунный гепатит». УДХК назначается в стандартной дозе 13–15 мг/кг/сут вместе с преднизолоном 60 мг/сут или преднизолоном 30 мг/сут и азатиоприном 100 мг/сут. По достижении биохимической ремиссии осуществляется ступенчатая редукция доз иммуносупрессоров с сохранением дозы УДХК [20].

Первичный склерозирующий холангит

ПСХ – хроническое холестатическое заболевание, характеризующееся диффузным воспалением и фиброзом внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков и приводящее в конечном итоге к развитию вторичного билиарного цирроза.

Для лечения ПСХ нет ни одного терапевтического средства с доказанной эффективностью. Обнадёживающие результаты пилотных исследований средних и высоких доз УДХК были поставлены под сомнение в ходе РКИ с парными биопсиями печени. Бытует мнение, что УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сут снижает активность ферментов цитолиза и холестаза, не влияя на выживаемость [21]. Вместе с тем E. Wunsch и соавт. установили, что отмена УДХК приводит к усилению зуда, ухудшению биохимических параметров и ускорению прогрессирования ПСХ [22]. Это сообщение вызвало оживленную дискуссию среди специалистов,

в ходе которой обсуждался «релассанс» УДХК при ПСХ [23].

Злокачественные опухоли

Накапливаются экспериментальные и клинические данные о протективном действии УДХК при колоректальном раке, в том числе при ПСХ. Экспериментально установлено, что дезоксихолевая кислота участвует в патогенезе рака толстой кишки посредством влияния на процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза колоноцитов. УДХК в отличие от дезоксихолевой кислоты подавляет вызванную ею активацию транскрипционного фактора NF- κ B и активирующего протеина AP-1 [24]. Имеются также указания на снижение частоты развития колоректального рака на фоне применения УДХК у больных с воспалительными заболеваниями кишечника [21, 25].

Получены сведения о противоопухолевом эффекте УДХК и эффективности при раке иной локализации. Так, в РКИ, включавшем 102 пациента с компенсированным циррозом печени в исходе хронического гепатита С, продемонстрировано статистически значимое снижение частоты формирования гепатоцеллюлярной карциномы в течение пяти лет по сравнению с контрольной группой, причем независимо от уровня аланинаминотрансферазы (17,9 против 39,1%; $p = 0,025$) [26].

IgG4-ассоциированный панкреатит и холангит

IgG4-ассоциированная болезнь – недавно выделенная нозологическая форма с неизвестной этиологией, иммуноопосредованным патогенезом и мультиорганным вовлечением различных органов и тканей в специфический воспалительный процесс, характеризующийся выраженной инфильтрацией IgG4-позитивными плазматитами и прогрессирующим фиброзом. Наиболее характерными абдоминальными проявлениями IgG4-ассоцииро-

ванной болезни являются панкреатит и холангит.

IgG4-ассоциированный панкреатит диагностируется в 4,8–5,8% всех случаев хронического панкреатита. Его распространенность составляет примерно 0,7 случая на 100 000 населения, с соотношением мужчин и женщин 2:1 – 5:1. Распространенность IgG4-ассоциированного склерозирующего холангита неизвестна. Свыше 80% пациентов – мужчины старше 50 лет [3].

Ввиду того что IgG4-ассоциированный панкреатит и холангит часто сочетаются друг с другом, их клинические проявления во многих случаях общие. Доминируют абдоминальная боль (27–50%) и механическая желтуха (30–79%). Реже в дебюте отмечается неспецифическая диспепсия (10%). Клиническую картину также формируют нарушение экзо- и эндокринной функции поджелудочной железы, похудание, астения и симптомы поражения других органов: слюнных желез, почек, легких, забрюшинного пространства и т.д.

Диагностика IgG4-ассоциированной болезни основана на сочетании лучевых методов, определения сыровоточного уровня IgG4, выявления аутоантител, гистологического исследования с иммуногистохимической окраской на IgG4. К дополнительным диагностическим критериям относится ответ на терапию ГКС при условии надежного исключения злокачественной опухоли.

Основная схема лечения предусматривает применение преднизолона в дозе 40 мг/сут в течение четырех недель с последующим снижением на 5 мг в неделю до поддерживающей дозы 5 мг/сут на протяжении менее шести месяцев. Ответ на преднизолон наблюдается в 80% случаев, однако на фоне редукции дозы и после отмены у 40% больных имеет место рецидив. В качестве препаратов резерва рассматривают азатиоприн и ритуксимаб [3].

Японскими исследователями еще в начале 2000-х гг. продемонстрирован эффект от примене-



ния УДХК при IgG4-ассоциированной болезни, в частности при аутоиммунном панкреатите, протекавшем с синдромом холестаза на фоне стеноза терминального отдела холедоха и сахарного диабета, а также комбинации УДХК и преднизолона при ассоциации аутоиммунного панкреатита и ПБЦ [27, 28]. Клинический результат заключался в снижении уровня маркеров холестаза, уменьшении размеров поджелудочной железы и стабилизации течения диабета. Можно предположить доминирующую роль иммуномодулирующего эффекта УДХК, а именно подавления продукции Th₁- и Th₂-цитоклинов и взаимодействия с ГКС-рецептором. Препарат назначается в стандартной дозе 12–15 мг/кг/сут. Продолжительность и оптимальный режим применения требуют уточнения.

Внутрипеченочный холестаз и другая патология беременных

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) наблюдается в 0,1–2% случаев. Патогенез ВХБ точно не установлен, но предполагают, что избыток эндогенных половых гормонов, свойственный периоду беременности, оказывает стимулирующее влияние на процессы желчеобразования и ингибирующее влияние на желчевыделение.

ВХБ развивается, как правило, в третьем, реже во втором триместре беременности. Характерно нарастание клинической симптоматики к родам и исчезновение проявлений болезни сразу после родов или через несколько недель после них. Основное клиническое проявление ВХБ – различной степени кожный зуд, возникающий иногда за несколько недель до появления желтухи, отмечающейся у 20–25% пациенток. Наблюдение за естественным течением ВХБ позволило установить его ассоциацию с повышенной частотой преждевременных родов, гипотрофии плода и перинатальной смертности [29]. Следовательно, ВХБ представляет собой не эпифеномен, а патоло-

гическое состояние, требующее лечения.

На основании метаанализа 11 РКИ и шести нерандомизированных исследований, включавшего в общей сложности 836 пациенток, установлено, что прием УДХК в дозе 750–1000 мг/сут способствует уменьшению зуда и улучшению биохимических показателей в 73–100% случаев. Это в свою очередь ассоциировано с улучшением прогноза для плода [30].

УДХК также продемонстрировала эффективность и безопасность в качестве средства профилактики и лечения билиарного сладжа и желчнокаменной болезни у беременных [31].

Помимо корригирующего влияния на процесс солюбилизации холестерина в желчи получены экспериментальные доказательства противовоспалительного действия УДХК [32].

Саркоидоз

Саркоидоз – системное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии. Если ранее считалось, что саркоидное поражение печени наблюдается у меньшинства больных (10–20%), то более поздние работы указывают на обнаружение саркоидных гранул в 50–90% случаев [33, 34]. Выявление специфических гранул в печени само по себе не является показанием к лечению, решение о необходимости которого основывается на клинических проявлениях. Поражение печени чаще протекает бессимптомно, однако у ряда пациентов развиваются хронический холестаз, портальная гипертензия и цирроз.

В качестве препаратов первой линии рассматриваются ГКС. Кроме того, при саркоидозе с переменным успехом применялись азатиоприн, метотрексат, гидроксихлорохин, инфликсимаб. Лечение способствует редукции клинической симптоматики, улучшению биохимических показателей и уменьшению гепатомегалии, но, видимо, не влияет на прогрессирование болезни. При развитии печеночной недостаточности выполняется транс-

плантация печени. В то же время анализ накопленных данных литературы свидетельствует о том, что назначение УДХК в стандартных дозах может препятствовать прогрессированию поражения печени при саркоидозе. Как и в случае с другими препаратами, показанием к назначению УДХК служит клиническая манифестация заболевания [34].

Неалкогольная жировая болезнь печени

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) крайне высока и в общеевропейской популяции достигает 33% [35]. Помимо риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с НАЖБП высока вероятность манифестации сердечно-сосудистой патологии [36].

При нарастающей медико-социальной значимости возможности терапии НАЖБП не расширяются. Из лекарственных средств наибольшей доказательной базой характеризуются ниоглитазон и витамин Е. Однако эти препараты имеют ряд побочных эффектов, существенно ограничивающих их применение.

В двойном слепом РКИ V. Ratziu и соавт. наблюдали достоверную позитивную динамику биохимических показателей у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом на фоне применения УДХК в дозе 28–30 мг/кг/сут [37]. Годом позже были опубликованы результаты РКИ с парными биопсиями печени, показавшие влияние УДХК в дозе 23–28 мг/кг/сут на активность лобулярного воспаления ($p = 0,011$) без значимого влияния на стеатоз и фиброз [38]. Между тем в 2013 г. Z. Xiang и соавт., проанализировав результаты 12 РКИ, суммарно включавших 1160 пациентов, установили, что монотерапия УДХК при НАЖБП улучшала функцию печени в пяти исследованиях и уменьшала выраженность стеатоза и фиброза в двух. Все пять исследований, в которых оценивали эффективность комбинации УДХК с другими

препаратами, продемонстрировали существенное улучшение функциональных печеночных показателей. При этом в двух из них зафиксировано уменьшение стеатоза и воспаления [39].

Поликистоз печени

Поликистоз печени – генетически детерминированное заболевание, характеризующееся гиперпролиферацией холангиоцитов. Показано, что процесс формирования кист характеризуется снижением внутриклеточного уровня кальция [40]. Как правило, развитие кист печени не сопровождается клинической симптоматикой, они обнаруживаются случайно при обследовании. Однако у ряда

больных могут развиваться осложнения, такие как механическая желтуха, кровотечения, разрыв кисты. При угрозе развития осложнений выполняется эндоскопическое или хирургическое вмешательство [41]. Предотвратить или замедлить образование новых кист не представляется возможным. Вместе с тем в последнее время появились сообщения о результатах экспериментальных исследований на крысах с индуцированным поликистозом печени. Применение УДХК в течение пяти месяцев повышало содержание внутриклеточного кальция, снижало внутриклеточную концентрацию желчных кислот, тормозило избыточную

пролиферацию холангиоцитов и препятствовало образованию кист [40, 42].

Заключение

В медицине нередки ситуации, когда, казалось бы, всесторонне изученное лекарственное средство проявляет неизвестные до сих пор свойства, выходя за рамки привычных показаний к применению. В качестве примера можно привести ацетилсалициловую кислоту, метформин, силденафил. Результаты недавно завершившихся, а также продолжающихся исследований позволяют по-новому взглянуть на УДХК. История ее изучения продолжается. ●

Литература

1. *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. № 12. P. 523–544.
2. *Solá S., Amaral J.D., Castro R.E. et al.* Nuclear translocation of UDCA by the glucocorticoid receptor is required to reduce TGF-beta1-induced apoptosis in rat hepatocytes // *Hepatology*. 2005. Vol. 42. № 4. P. 925–934.
3. *Буеверов А.О., Кучерявый Ю.А.* IgG4-ассоциированная болезнь. М.: Форте Принт, 2014.
4. *Knas M., Dutkiewicz E., Szajda S.D. et al.* Ursodeoxycholic acid – panacea for liver diseases? // *E&C Hepatology*. 2006. Vol. 2. P. 12–19.
5. *Bowlus C.L., Gershwin M.E.* The diagnosis of primary biliary cirrhosis // *Autoimmun. Rev.* 2014. Vol. 13. № 4–5. P. 441–444.
6. *Rudic J.S., Poropat G., Krstic M.N. et al.* Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 12. CD000551.
7. *Shi J., Wu C., Lin Y. 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. № 7. P. 1529–1538.
8. *Hirschfield G.M., Gershwin M.E.* Primary biliary cirrhosis: one disease with many faces // *Isr. Med. Assoc. J.* 2011. Vol. 13. № 1. P. 55–59.
9. *Kumagi T., Guindi M., Fischer S.E. et al.* Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. № 10. P. 2186–2194.
10. *Parés A., Caballería L., Rodés J.* Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. № 3. P. 715–720.
11. *Lammers W.J., van Buuren H.R., Hirschfield G.M. et al.* Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study // *Gastroenterology*. 2014. Vol. 147. № 6. P. 1338–1349.
12. *Angulo P., Jorgensen R.A., Keach J.C. et al.* Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid // *Hepatology*. 2000. Vol. 31. № 2. P. 318–323.
13. *Jones E.A.* Rationale for trials of long-term mycophenolate mofetil therapy for primary biliary cirrhosis // *Hepatology*. 2002. Vol. 35. № 2. P. 258–262.
14. *Itakura J., Izumi N., Nishimura Y. et al.* Prospective randomized crossover trial of combination therapy with bezafibrate and UDCA for primary biliary cirrhosis // *Hepatol. Res.* 2004. Vol. 29. № 4. P. 216–222.
15. *Takeuchi Y., Ikeda F., Fujioka S. et al.* Additive improvement induced by bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis showing refractory response to ursodeoxycholic acid // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 26. № 9. P. 1395–1401.
16. *Zhang Y., Li S., He L. et al.* Combination therapy of fenofibrate and ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis who respond incompletely to UDCA monotherapy: a meta-analysis // *Drug. Des. Devel. Ther.* 2015. Vol. 9. P. 2757–2766.
17. *Guo G.Y., Shi Y.Q., Wang L. et al.* Serum vitamin D level is associated with disease severity and response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 42. № 2. P. 221–230.
18. *Bosch A., Dumortier J., Maucort-Boulch D. et al.* Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence // *J. Hepatol.* 2015 [Epub ahead of print].
19. *Ивашкин В.Т., Буеверов А.О.* Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста, 2-е изд. М.: М-Вест, 2011.
20. *Zhang Y., Lu J., Dai W. et al.* Combination therapy of ursodeoxycholic acid and corticosteroids for primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis: a meta-analysis // *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013.



21. Williamson K.D., Chapman R.W. Primary sclerosing cholangitis: a clinical update // Br. Med. Bull. 2015. Vol. 114. № 1. P. 53–64.
22. Wunsch E., Trottier J., Milkiewicz M. et al. Prospective evaluation of ursodeoxycholic acid withdrawal in patients with primary sclerosing cholangitis // Hepatology. 2014. Vol. 60. № 3. P. 931–940.
23. Tabibian J.H., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: if withdrawal is bad, then administration is good (right?) // Hepatology. 2014. Vol. 60. № 3. P. 785–788.
24. Shah S.A., Looby E., Volkov Y. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits translocation of protein kinase C in human colonic cancer cell lines // Eur. J. Cancer. 2005. Vol. 41. № 14. P. 2160–2169.
25. Wang R., Leong R.W. Primary sclerosing cholangitis as an independent risk factor for colorectal cancer in the context of inflammatory bowel disease: a review of the literature // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 27. P. 8783–8789.
26. Tarao K., Fujiyama S., Ohkawa S. 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. № 1. P. 164–169.
27. Li J., Zhao C., Wang X. et al. Education and imaging. Hepatobiliary and pancreatic: autoimmune cholangitis, pancreatitis and sialadenitis // J. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 27. № 5. P. 988.
28. Tsubakio K., Kiriyaama K., Matsushima N. et al. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid // Intern. Med. 2002. Vol. 41. № 12. P. 1142–1146.
29. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2011. Vol. 35. № 3. P. 182–193.
30. Grand'Maison S., Durand M., Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2014. Vol. 36. № 7. P. 632–641.
31. De Bari O., Wang T.Y., Liu M. et al. Cholesterol cholelithiasis in pregnant women: pathogenesis, prevention and treatment // Ann. Hepatol. 2014. Vol. 13. № 6. P. 728–745.
32. Guarino M.P., Cocca S., Altomare A. et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. № 31. P. 5029–5034.
33. Ayyala U.S., Padilla M.L. Diagnosis and treatment of hepatic sarcoidosis // Curr. Treat. Options Gastroenterol. 2006. Vol. 9. № 6. P. 475–483.
34. Bakker G.J., Haan Y.C., Maillette de Buy Wenniger L.J., Beuers U. Sarcoidosis of the liver: to treat or not to treat? // Neth. J. Med. 2012. Vol. 70. № 8. P. 349–356.
35. Gastaldelli A., Kozakova M., Højlund K. et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population // Hepatology. 2009. Vol. 49. № 5. P. 1537–1544.
36. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease // J. Hepatol. 2015. Vol. 62. Suppl. 1. P. S47–64.
37. Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F. et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // J. Hepatol. 2011. Vol. 54. № 5. P. 1011–1019.
38. Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann G. et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Hepatology. 2010. Vol. 52. № 2. P. 472–479.
39. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // BMC Gastroenterol. 2013. Vol. 13. № 140.
40. Perugorria M.J., Masyuk T.V., Marin J.J. et al. Polycystic liver diseases: advanced insights into the molecular mechanisms // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 11. № 12. P. 750–761.
41. Кочиева М.П., Багмет Н.Н., Абдуллаев А.Г., Скупенко О.Г. Хирургический взгляд на лечение билиарных кист печени и поликистоза // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. Т. 20. № 1. С. 30–37.
42. Munoz-Garrido P., Marin J.J., Perugorria M.J. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits hepatic cystogenesis in experimental models of polycystic liver disease // J. Hepatol. 2015. Vol. 63. № 4. P. 952–961.

Perspectives of Clinical Application of Ursodeoxycholic Acid

A.O. Buyeverov

Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Aleksey Olegovich Buyeverov, Bcl72@mail.ru

The results of clinical studies appearing on a regular basis give a reason to consider ursodeoxycholic acid as a promising yet not fully examined drug. Undoubtedly, some new data will be confirmed and further developed, some will be refuted or considered from a different perspective. However, it is premature to draw a line under investigating ursodeoxycholic acid...

Key words: ursodeoxycholic acid, primary biliary cirrhosis, intrahepatic cholestasis, primary sclerosing cholangitis, non-alcoholic fatty liver disease

УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

Звезда гепатологии

**БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА
БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ**



- Оптимальный препарат для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза
- Входит по МНН в 11 стандартов терапии заболеваний печени и ЖКТ
- Единственный гепатопротектор в России с доказанным гиполипидемическим эффектом (исследование РАКУРС)
- Препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- Наиболее часто назначаемый гастроэнтерологами гепатопротектор*

* исследование Prindex 2014 компании Синовейт Комкон

PRO.MED.CS
Praha a.s.

www.ursosan.ru

Представительство в Москве. Тел./факс: (495) 665 61 03

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ