



М. Б. Щербинина

Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара

## Урсодезоксихолевая кислота при билиарной патологии: современные представления

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) относится к медикаментозным средствам, широко используемым в клинической практике. Статья посвящена обзору исследований возможности применения УДХК при заболеваниях билиарной системы. Профилактика образования и растворение желчных камней является одним из основных показаний для назначения УДХК. Препараты УДХК созданы на основе химического синтеза, но имеют при этом естественную природу и обладают комплексным воздействием на организм в целом. Терапевтическое действие УДХК направлено сразу на несколько патогенетических звеньев, что способствует нормализации метаболического обмена в организме человека. Это позволяет избежать полипрагмазии и имеет важное значение не только для эффективности и безопасности лечения, но и для оптимизации экономических затрат на приобретение медикаментов для пациентов с коморбидной патологией, часто лиц пожилого возраста. Коротко представлена эпидемиология желчнокаменной болезни, ее клинические проявления, особенности изменения состава желчи при формировании холелитиаза. Молекула УДХК охарактеризована по механизму действия. Обсуждены преимущества УДХК по сравнению с лекарственными травами и препаратами на их основе, в частности безопасность применения и плеiotропность молекулы УДХК. Показана ее роль в нормализации процессов метаболизма в организме человека, особенно липидного обмена. Подробно рассмотрены такие нарушения, как дисфункциональные расстройства билиарного тракта, билиарный сладж и желчнокаменная болезнь. Особое внимание уделено формированию желчных камней на фоне генетических мутаций (мутации в гене, кодирующем фосфатидилхолинфосфопазу ABCB4; мутации гена UGT1A1, ответственные за развитие болезни или синдрома Жильбера). Указаны рекомендуемые дозы и режим приема УДХК при этих патологиях согласно современным клиническим представлениям. Накопленный успешный опыт по их консервативному лечению с помощью УДХК вселяет оптимизм в достижении положительных результатов (нормализация билиарной моторики, устранение билиарной недостаточности и билиарного сладжа, первичная профилактика и лечение желчнокаменной болезни).

**Ключевые слова:** урсодезоксихолевая кислота, урсотерапия, дисфункциональные расстройства билиарного тракта, билиарный сладж, желчнокаменная болезнь.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) сегодня относится к медикаментозным средствам, широко используемым в клинической практике. Ее препараты показывают высокую терапевтическую эффективность при ряде заболеваний гепатобилиарной системы, сопровождающихся холестазами, среди них первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, гепатиты аутоиммунной, токсической и вирусной этиологии, неалкогольный стеатогепатит, алкогольная болезнь печени и др. УДХК нашла свое место в трансплантологии печени

и сердца, при синдроме «трансплантат против хозяина», в комплексном иммуномодулировании при ВИЧ, профилактике рецидива идиопатического панкреатита и профилактике рака толстой кишки [10]. Вместе с тем за этим перечнем разнообразных патологий нельзя забывать об одном из основных показаний для назначения УДХК — профилактике образования и растворения желчных камней, с чего и началась эра этой удивительной плеiotропной молекулы в 1980-х.

В настоящее время желчнокаменная болезнь (ЖКБ) занимает лидирующие позиции по распространенности среди европейского населения, уступая лишь сердечно-сосудистой патологии

и сахарному диабету. Полагают, что ЖКБ встречается более чем у 10 % населения земного шара с регистрацией устойчивого роста. Согласно прогнозам, распространяющаяся глобальная эпидемия ожирения и метаболического синдрома приведет к дальнейшему повышению распространенности ЖКБ во всем мире. При сохранении современных темпов роста к 2050 г. ЖКБ может охватить 20 % населения планеты [7]. В этой связи проблема ЖКБ является существенным бременем для здравоохранения многих стран, включая Украину, и сохраняет позиции одной из наиболее актуальных в гастроэнтерологии.

Долгие годы при лечении билиарной патологии врачи отдавали предпочтение лекарственным травам и препаратам на их основе. Такие лекарства обычно популярны среди населения на основе отождествления природных растительных средств с безопасным применением. Однако эти представления являются заблуждением. Любое растительное сырье, кроме основного действующего вещества, содержит большое число фармакологически активных ингредиентов, некоторые из них могут быть связаны с токсическими побочными эффектами. Так, в систематическом обзоре [16], целью которого была критическая оценка фактических данных о вредном воздействии растительных лекарственных средств, сделаны выводы, о наличии в ряде случаев серьезных побочных эффектов в виде повреждения печени или почек, перфорации толстой кишки, карциномы, комы и смерти. Умеренно тяжелые побочные эффекты были отмечены в преобладающем большинстве случаев при приеме растительных средств в течение 15 мес. Кроме того, естественные ресурсы лекарственных растений ограничены: многие из них растут только в определенных климатических условиях, какие-то являются редкими и исчезающими, собирать растительное сырье желательно только в экологически чистых местах и т. п.

Необходимо учитывать, что наш организм представляет собой сложную интегрированную систему, и все процессы, протекающие в нем, взаимосвязаны. В этом контексте достаточно широкие возможности были открыты с началом применения УДХК. Препараты УДХК созданы на основе химического синтеза, но имеют при этом естественную природу и обладают комплексным воздействием на уровне организма в целом. Терапевтическое действие УДХК направлено сразу на несколько патогенетических звеньев, нормализующих метаболический обмен в организме человека. Это позволяет избежать полипрагмазии врачебных назначений и важно не только

с точки зрения эффективности и безопасности лечения, но и оптимизации экономических затрат на приобретение медикаментов для пациентов с коморбидной патологией, часто лиц пожилого возраста. Какими же характеристиками обладает УДХК и при каких заболеваниях билиарной системы ее целесообразно использовать согласно концепций современной медицины?

Известно, что УДХК по сравнению с другими естественными желчными кислотами является значительно более гидрофильной. Это дает ей преимущество всасывания в кишечнике при поступлении в виде лекарственного препарата и при постоянном применении обеспечивает замещение до 50 % пула желчных кислот в желчи человека.

Как свидетельствуют фундаментальные научные исследования, ЖКБ развивается на фоне выраженных нарушений химического состава желчи. О литогенности желчи свидетельствуют значительное снижение концентрации желчных кислот и фосфолипидов, являющихся стабилизаторами коллоидного состояния желчи и перенасыщение желчи холестерином. Изменения физико-коллоидных свойств литогенной желчи заключаются в повышении уровня вязкости, поверхностного натяжения, удельного веса, что способствует осаждению кристаллов холестерина, агрегации и нуклеации желчи. УДХК блокирует ферменты, участвующие в синтезе холестерина, уменьшает его всасывание в кишечнике. При этом индекс насыщения желчи холестерином снижается. Более высокая полярность УДХК коррелирует с меньшей тенденцией к образованию мицелл, сдвигая равновесие желчных кислоты — холестерин в сторону желчных кислот, что не только препятствует выпадению осадка в желчи, но и способствует растворению уже образовавшихся холестериновых камней небольшого размера (до 5 мм).

В отношении гепатоцитов УДХК оказывает цитопротективное, антиоксидантное и антифибротическое действие. При посредничестве УДХК происходит модулирование процесса апоптоза: уменьшение, если он выражен чрезмерно и выступает в виде патогенетического механизма повреждения печени и, наоборот, в определенных ситуациях стимуляция недостаточно выраженного апоптоза. С этим свойством УДХК тесно связано ее антиканцерогенное действие, которое дополняется уменьшением агрессивного влияния токсичных желчных кислот на клетки печени и органы желудочно-кишечного тракта [15].

Клинические симптомы билиарной патологии зависят от отсутствия или наличия желчных

камней, места расположения, их размеров, состава и количества, наличия сопутствующей инфекции, функционального состояния желчевыводительной системы, поражения сопряженных органов пищеварения. Приступы колики протекают наиболее тяжело при наличии камней в общем желчном протоке. Возникновение желчной колики провоцируется погрешностями в диете, физическими или нервными потрясениями.

При латентном течении пациенты длительное время периодически испытывают неприятные ощущения в правом подреберье (чувство тяжести, распирания после еды), иногда отмечается слабо выраженная тупая боль после приема жирной, жареной или острой пищи. Боль может иррадиировать в правое плечо, подлопаточную область, иногда в область сердца. Часто дискомфорт в правом подреберье появляется во время тряской езды, резких движений, работы в наклонном положении. Из других диспептических проявлений характерны горечь во рту, отрыжка и запоры. Диагностика заболеваний билиарной системы строится на вдумчивом анализе жалоб и обследовании пациента с использованием лабораторных и инструментальных методов, ведущим из последних является ультразвуковое исследование.

При билиарных заболеваниях целесообразно использовать УДХК. Высокая терапевтическая эффективность УДХК известна при дисфункциональных расстройствах билиарного тракта (БТ), билиарном сладже и ЖКБ. Рассмотрим подробнее каждое из них.

### **Дисфункциональные расстройства билиарного тракта**

Эту группу нарушений моторики БТ вне связи с этиологическим фактором принято разделять на два типа: дисфункцию желчного пузыря и дисфункцию сфинктера Одди. Полагают, что наиболее часто встречается сочетание дисфункции желчного пузыря по гипокинетическому типу и дисфункции сфинктера Одди, обусловленной его гипертонусом. Кроме того, выделяют первичные дисфункции БТ, имеющие собственные клинические проявления, и вторичные билиарные дисфункции, возникающие на фоне другого основного заболевания. Последние, как правило, сопровождают каждое заболевание гепатобилиарной системы, что обусловлено сложной нейрогуморальной регуляцией процессов образования и выделения желчи. Такие постоянные функциональные нарушения со временем приобретают хроническое течение с нарушением энтерогепатической циркуляции желчных

кислот и прогрессивным вовлечением других метаболически сопряженных систем организма. Здесь прежде всего необходимо обратить внимание на формирование билиарной недостаточности (БН), ведущим патогенетическим звеном которой является уменьшение количества желчи, поступающей в кишечник [3]. Известно, что желчные кислоты эмульгируют жиры, обеспечивая доступность к ним панкреатической липазы. Поэтому БН лежит в основе нарушений метаболизма жиров, что клинически начинается с проявлений плохой переносимости жирной пищи. В дальнейшем толерантность к жирной пище продолжает снижаться, присоединяется стеаторея. Подобные нарушения пищеварения проявляются потерей массы тела и симптомами гиповитаминозов из-за недостатка всасывания жирорастворимых витаминов, например, витамина D, что ведет к остеопорозу; гиповитаминозу А, проявляющемуся ухудшением зрения, и др.

В результате дисбаланса состава желчных кислот ухудшаются реологические свойства желчи, возникает ее застой в желчном пузыре. Со временем выявляется билиарный сладж, способствующий росту желчных камней. БН приводит к ослаблению влияния желчи как праймера моторики и рост-лимитирующего фактора для флоры тонкого кишечника, следствием чего является избыточное микробное заселение двенадцатиперстной кишки. Кроме того, преждевременная деконъюгация желчных кислот кишечной микрофлорой сопровождается повреждением слизистых оболочек тонкой и толстой кишки с последующим развитием реактивного воспаления, а при наличии рефлюксных процессов — билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита [2]. На фоне БН пищевые жиры в кишечнике могут соединяться с кальцием, который при этом не связывает как должно в норме щавелевую кислоту. Последняя в свободном виде попадает в кровеносное русло, где и образует соединение с постоянно присутствующим в сыворотке крови кальцием. Оксалаты кальция, образовавшиеся в крови, могут быть элиминированы из организма только через почки. При малом количестве образуемой за сутки мочи оксалаты кальция часто откладываются в почках в виде солей либо камней [2]. Вот почему в клинической практике отмечается частое сочетание желчнокаменной и мочекаменной болезней.

Учитывая, что наиболее часто дисфункциональные расстройства БТ сопровождают другие заболевания гепатобилиарной системы, продолжительность терапии и используемые дозы зависят от основного диагноза.

### Билиарный сладж

Под билиарным сладжем понимают неоднородность желчи в виде наличия взвеси, выявляемой при ультразвуковом исследовании. При этом размеры частиц взвеси варьируют от 0,01 до 5 мм. Полагают, что по составу частицы представлены преимущественно моногидратом холестерина. Большинство ученых относят билиарный сладж к начальной стадии ЖКБ. Это закреплено в классификации ЖКБ, утвержденной на V съезде Украинской гастроэнтерологической ассоциации в 2014 г. [1]. Вместе с тем существует мнение, что сладж не является причиной образования камней и развивается при застое желчи и снижении ее энтерогепатической циркуляции; при этом застой сам по себе способствует образованию камней желчных путей. К дополнительным факторам камнеобразования при билиарном сладже относят ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемию (снижение уровня липопротеинов высокой плотности, гипертриглицеридемию, малоподвижный образ жизни, гормональную заместительную терапию и применение некоторых медикаментозных препаратов (октреотид, цефтриаксон, циклоспорин, наркотические анальгетики), парентеральное питание и питание блюдами быстрого приготовления [4]. Кроме того, билиарный сладж обычно наблюдается при дисфункциональных расстройствах БТ, о которых шла речь выше, холестерозе желчного пузыря, хроническом холецистите, циррозе печени различной этиологии, пересадке костного мозга и др. В этой связи важна первичная профилактика ЖКБ, суть которой заключается в раннем выявлении застоя желчи и элиминации билиарного сладжа. Поэтому в случаях, соответствующих группе высокого риска, рекомендуется использовать урсотерапию.

Медикаментозная терапия показана при персистенции билиарного сладжа более 3 мес [4]. Применение УДХК рекомендуется в дозе 10–12 мг/кг в сутки. Особенности билиарного сладжа определяют продолжительность курса лечения. Билиарный сладж в виде взвеси гиперэхогенных частиц обычно элиминирует в течение одного месяца лечения. При других формах (эхонеоднородная желчь со сгустками, замазкообразная желчь) — УДХК назначают более длительно, как правило, до 3 мес. Эффективность урсотерапии в течение 3 мес в зависимости от вида билиарного сладжа достигает 85 %. При необходимости терапию продолжают до полной элиминации сладжа из желчного пузыря. УЗИ желчного пузыря проводят с периодичностью 1 раз в 3 мес. При повторном формировании билиарного сладжа терапию повторяют.

### Желчнокаменная болезнь

В 2016 г. Европейской ассоциацией по изучению печени (European Association for the Study of the Liver — EASL) было принято к действию Практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению ЖКБ [11]. В нем были раскрыты основные подходы ведения пациентов с этим заболеванием, показания к хирургическому лечению.

В западных странах считают целесообразным проводить первичную профилактику ЖКБ в общей популяции [9], исходя из позиций, что холелитиаз относится к одному из наиболее распространенных и дорогостоящих заболеваний пищеварительной системы [13]. Особое внимание уделяется первичной профилактике ЖКБ при быстром снижении веса и низкокалорийных диетах. Принято, что ожирение влияет на большинство патогенетических механизмов образования желчных камней, в частности способствует перенасыщению желчи холестерином, повышает способность к кристаллизации холестерина, обуславливает агрегацию камней и нарушение опорожнения желчного пузыря. Однако при быстрой потере массы тела (более 1,5 кг/нед) риск ЖКБ также повышается. Так, частота симптоматической ЖКБ после операции шунтирования желудка достигает от 28 до 71 %, а через 3 года после операции почти трети пациентам показана холецистэктомия. После бариатрической операции и снижения массы тела более чем на 25 % от исходной риск развития ЖКБ увеличивается на 48 %, особенно после шунтирования желудка или вертикальной продленной экцизионной гастропластики. Сходные тенденции отмечены у пациентов с ожирением, применявших гипокалорийные диеты [11]. Показано, что при использовании УДХК после наложения обходного желудочного анастомоза камни формируются значительно реже — от 2 до 13 % в зависимости от используемой дозы (300 мг, 600 мг и 1200 мг/сут) [19]. Назначение УДХК (600 мг/сут) у пациентов с патологическим ожирением, находящихся на многонедельных разгрузочных диетах, также приводит к предупреждению образования желчных камней [18].

Поэтому УДХК принята в качестве стандартного средства профилактики холестеринового холелитиаза у лиц с ожирением при очень низкокалорийной диете или после бариатрической операции (500 мг/сут и более в течение 3–6 мес) и должна назначаться до тех пор, пока масса тела пациента полностью не стабилизируется [12]. Рекомендации подготовлены на основании положительных результатов метаанализа 7 рандо-

мизированных контролируемых исследований, показавших высокую эффективность УДХК.

Одним из неинвазивных способов лечения ЖКБ является пероральный литолиз желчных камней с помощью УДХК. Для этого используют препараты УДХК *per os* в дозе 10–14 мг/кг в сутки. Длительность урсотерапии определяется индивидуально при оценке содержимого желчного пузыря каждые 3 мес с помощью ультразвукового исследования и может составлять до 2 лет непрерывного приема.

Применение УДХК в стандартной дозе обеспечивает уменьшение диаметра желчного камня в среднем на 1 мм в течение одного месяца. При наличии желчных камней диаметром менее 5 мм предполагается, что полный литолиз может быть достигнут за 6 мес лечения в 90 % случаев. Одиночный крупный желчный камень или множественные желчные камни более 5 мм в диаметре через 1 год лечения полностью растворяются у 40–50 % пациентов. Внешнее обызвествление желчных холестериновых камней в течение урсотерапии появляется у 10–12 % получающих лечение. Это препятствует проведению дальнейшего литолиза. В отсутствие признаков уменьшения количества и размеров камней через 1 год — лечение следует прекратить.

В метаанализе исследований [14] показана приемлемая эффективность урсотерапии при мелких некальцинированных камнях в функционирующем желчном пузыре (отсутствие камней у 63 % пациентов спустя более 6 мес). Это одно из наиболее крупных исследований эффективности применения УДХК. Однако в отдаленный период у пациентов могут отмечаться рецидивы камнеобразования (у 25–64 % больных после 5 лет и у 49–80 % после 10 лет) [6], что требует повторного проведения терапии.

Одну из причин такого клинического возврата удалось выяснить при исследовании генома в виде мутации в гене, кодирующем фосфатидилхолинфлюпазу, *ABCB4*. Эта мутация лежит в основе моногенно обусловленной предрасположенности к холелитиазу, связанному с низким уровнем фосфолипидов желчи. У таких лиц до наступления 40 лет развивается ЖКБ с холестериновыми камнями во внутривисцеральных желчных протоках и желчном пузыре и рецидивами камнеобразования после холецистэктомии. В ди-

агностике немаловажным фактором является семейный анамнез холелитиаза у родственников первой линии и рецидивирующие камни желчных протоков. Дополнительным источником информации служит генетическое исследование с секвенированием гена *ABCB4*. Большинству этих пациентов полезна профилактическая длительная терапия УДХК (15 мг/кг массы тела в день) с началом в юношеском возрасте в целях предупреждения появления или рецидивов камней и связанных с ними осложнений [17].

Мутации гена *UGT1A1*, ответственные за развитие болезни или синдрома Жильбера, тоже вносят существенный вклад в развитие ЖКБ. Согласно статистике, в мировой популяции синдром Жильбера встречается от 5 до 10 %, а количество гетерозиготных носителей может достигать 40 %. У людей, страдающих этой патологией, холелитиаз встречается с высокой достоверностью чаще ( $p = 0,01$ ) [20]. Среди больных преобладают мужчины (10:1). При этом риск ЖКБ у мужчин увеличивается на 21,2 % ( $p = 0,046$ ) [5]. Для профилактики камнеобразования в желчном пузыре используют УДХК в дозе 10–12 мг/кг в сутки лечебным курсом до разрешения процесса, например, устранения билиарного сладжа, либо профилактическими курсами по 3 мес 2 раза в год (весна — осень), либо в виде постоянного приема профилактической дозы 250 мг/сут однократно вечером.

### Безопасность УДХК

При использовании УДХК в дозах 300–1200 мг в день побочные эффекты маловероятны. В DILIN (Drug-Induced liver Injury Network) [8] и UpToDate, Drugs & Drugs Interactions [21] отсутствует информация о серьезных побочных действиях/токсичности УДХК.

### Выводы

Таким образом, билиарные заболевания остаются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Накопленный успешный опыт по их консервативному лечению с помощью УДХК вселяет оптимизм в достижении положительных результатов в виде нормализации билиарной моторики, устранении билиарной недостаточности, ликвидации билиарного сладжа, первичной профилактике и лечении ЖКБ.

Статья опубликована при поддержке АО «PRO.MED.CS Praha a.s.».

## Список літератури

1. Бабак О.Я., Голубовська О.А., Губергрін Н.Б. та ін. Класифікації захворювань органів травлення: Довідник / За ред. Н.В. Харченко. — Кіровоград: ПП «Поліум», 2015. — 55 с.
2. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Рук-во для врачей. — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 880 с.
3. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Неронов В.А. Билиарная недостаточность. — М.: ИТ «АдамантЪ», 2008. — 232 с.
4. Afdhal N.H. Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts // Cecil Textbook of Medicine, 23rd edition / Ed. by L. Goldman, D. Ausiello. — Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007.
5. Buch S., Schafmayer C., Völzke H. et al. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition // *Gastroenterology*. — 2010. — 139(6). — P. 1942–1951.
6. Carrilho-Ribeiro L., Pinto-Correia A., Velosa J., Carneiro De Moura M. A tenyear prospective study on gallbladder stone recurrence after successful extracorporeal shock-wave lithotripsy // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2006. — 41. — P. 338–342.
7. Cremer A., Arvanitakis M. Diagnosis and management of bile stone disease and its complications // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* — 2016. — 62(1). — P. 103–129.
8. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) (Accessed September 30, 2018). <http://www.dilin.org/publications/dilin-publications/>.
9. Hofmann A.F. Primary and secondary prevention of gallstone disease: implications for patient management and research priorities // *Am. J. Surg.* — 1993. — Vol. 165. — P. 541–548.
10. Knas M., Dutkiewicz E., Szajda S.D. et al. Ursodeoxycholic acid — panacea for liver diseases? // *E&C Hepatology*. — 2006. — 2(3). — P. 12–19.
11. Lammert F., Acalovschi M., Ercolani G. et al. EASL Clinical practice guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones // *J. Hepatol.* — 2016. — Vol. 65. — P. 146–181.
12. Lammert F., Neubrand M. W., Bittner R. et al. S-3 guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract // *Z. Gastroenterol.* — 2007. — Bd 45, N 9. — S. 971–1001 [Article in German].
13. Liver Disease Subcommittee of the Digestive Disease Inter-agency Coordinating Committee. Action plan for liver disease research. — Bethesda: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, 2004. — P. 145–150.
14. 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. — 7. — P. 139–148.
15. Mueller M., Thorrel A., Claudel T. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity // *J. Hepatol.* — 2015. — 62(6). — P. 1398–1404. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.034.
16. Posadzki P., Watson L.K., Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews // *Clin. Med. (London)*. — 2013. — 13(1). — P. 7–12. doi: 10.7861/clinmedicine.13-1-7.
17. Rosmorduc O., Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene // *Orphanet J. Rare Dis.* — 2007. — Vol. 2. — P. 29–32.
18. Shiffman M.L., Kaplan G.D., Brinkman-Kaplan V., Vickers F.F. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 122, N 12. — P. 899–905.
19. Sugerman H.J., Brewer W.H., Shiffman M.L. et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss // *Am. J. Surg.* — 1995. — Vol. 169, N 1. — P. 91–97.
20. Tsezou A., Tzetis M., Giannatou E. et al. Gilbert syndrome as a predisposing factor for cholelithiasis risk in the Greek adult population // *Genet. Test. Biomarkers.* — 2009. — 13(1). P. 143–146. doi: 10.1089/gtmb.2008.0095.
21. UDCA toxicity. UpToDate (Accessed September 30, 2018). [https://www.uptodate.com/contents/search?search=UDCA%20%20toxicity&sp=0&source=USER\\_INPUT&searchOffset=1&language=en&max=10&index=&autoCompleteTerm](https://www.uptodate.com/contents/search?search=UDCA%20%20toxicity&sp=0&source=USER_INPUT&searchOffset=1&language=en&max=10&index=&autoCompleteTerm).

М.Б. Щербиніна

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

## Урсодезоксихолева кислота при біліарній патології: сучасні уявлення

Урсодезоксихолева кислота (УДХК) належить до медикаментозних засобів, які широко використовують у клінічній практиці. Стаття присвячена огляду досліджень можливості застосування УДХК при захворюваннях біліарної системи. Профілактика утворення та розчинення жовчних каменів є одним з основних показань для призначення УДХК. Препарати УДХК створено на основі хімічного синтезу, але мають при цьому природне походження та комплексний вплив на організм у цілому. Терапевтична дія УДХК спрямована відразу на кілька патогенетичних ланок, що сприяє нормалізації метаболічного обміну в організмі людини. Це дає змогу уникнути поліпрагмації, що має важливе значення не лише для ефективності та безпечності лікування, а і для оптимізації економічних витрат на придбання медикаментів для пацієнтів з коморбідною патологією, часто осіб похилого віку. Коротко представлено епідеміологію жовчнокам'яної хвороби, її клінічні вияви, особливості зміни складу жовчі при формуванні холелітіазу. Молекулу УДХК охарактеризовано за механізмом дії. Обговорено переваги УДХК порівняно з лікарськими травами і препаратами на їх основі, зокрема безпечність застосування та плейотропність молекули УДХК. Показано її роль у нормалізації процесів метаболізму в організмі людини, особливо ліпідного обміну. Детально розглянуто такі порушення, як дисфункціональні розлади біліарного тракту, біліарний сладж і жовчнокам'яна хвороба. Особливу увагу приділено формуванню жовчних каменів на тлі генетичних мутацій (мутації в гені, який кодує фосфатидилхолінфлюпазу ABCB4; мутації гена UGT1A1, котрі відповідальні за розвиток хвороби або синдром Жильбера). Указано рекомендовані дози та режим прийому УДХК за цих патологій відповідно до сучасних клінічних уявлень. Накопичений успішний досвід щодо їх

консервативного лікування за допомогою УДХК є приводом для оптимізму щодо досягнення позитивних результатів (нормалізація біліарної моторики, усунення біліарної недостатності та біліарного сладжу, первинна профілактика та лікування жовчнокам'яної хвороби).

**Ключові слова:** урсодезоксихолева кислота, урсотерапія, дисфункціональні розлади біліарного тракту, біліарний сладж, жовчнокам'яна хвороба.

**M. B. Shcherbynina**

Oles Honchar Dnipro National University

## Ursodeoxycholic acid in biliary pathology: current concepts

Ursodeoxycholic acid (UDCA) is a drug commonly used in clinical practice. This article is devoted to a review of research of the possibility of using UDCA for biliary system diseases. Prevention of the formation and dissolution of gallstones is one of the first and main indications for administration of UDCA. This was the beginning of the era of this amazing pleiotropic molecule in the 80s of the last century. UDCA preparations are based on chemical synthesis, but they have a natural origin and have a complex effect at the level of the organism as a whole. The therapeutic effect of UDCA is directed at once to several pathogenetic links that normalize human metabolism. This allows to avoid polypragmasy of medical prescriptions and is important not only in terms of the efficacy and safety of the treatment, but also in optimizing the economic costs of purchasing medicines for patients with comorbid pathology, often the elderly. The article briefly presents epidemiology of gallstone disease, clinical manifestations, features of changes in the composition of bile during development of cholelithiasis. The characteristic of the UDCA molecule by the mechanism of action is presented. The advantages of UDCA compared with medicinal herbs and herb-based preparations; in particular, safety of use and the pleiotropic nature of the UDCA molecule, are discussed, as well as its role in normalization of metabolic processes in the human body, especially lipid metabolism. Dysfunctional disorders of the biliary tract, biliary sludge and cholelithiasis are considered in detail. Attention is paid to formation of gallstones against the background of genetic mutations (mutations in the gene encoding the phosphatidylcholine floppase ABCB4; mutations of the UGT1A1 gene responsible for development of the Gilbert's disease or Gilbert's syndrome). The recommended doses and mode of administration of UDCA in these indications are indicated according to modern clinical concepts. The accumulated successful experience in their conservative treatment with the help of UDCA instills optimism in achieving positive results in the form of normalization of biliary motility, elimination of biliary insufficiency, elimination of biliary sludge, primary prevention and treatment of gallstone disease.

**Key words:** ursodeoxycholic acid, ursotherapy, dysfunctional disorders of the biliary tract, biliary sludge, gallstone disease.

---

### Контактна інформація

Щербиніна Марина Борисівна, д. мед. н., проф., проф. кафедри клінічної лабораторної діагностики

E-mail: scherbinina@ua.fm

*Стаття надійшла до редакції 17 квітня 2019 р.*