

# Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в практике гастроэнтеролога и терапевта

Г. Ю. Кнорринг, Ю. В. Седякина, С. С. Курджиева

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – природная гидрофильная желчная кислота, изначально нашедшая свое применение при лечении ряда заболеваний печени в качестве терапии первой линии. УДХК снижает секрецию холестерина в желчь и активно используется в лечении и профилактике желчнокаменной болезни; также УДХК обладает способностью стимулировать гепатобилиарную секрецию, что важно для пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ) и первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). Более поздние исследования показали плеiotропность эффектов УДХК в плане воздействия на патофизиологические процессы в печени и всего гепатобилиарного комплекса, например, противовоспалительное и антифибротическое действие, иммуномодулирующий и антиканцерогенный эффекты. Еще более интересными и важными оказались сложные механизмы влияния УДХК на развитие и прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и, далее, на патогенетические взаимосвязи НАЖБП и сердечно-сосудистой патологии. Статья рассматривает возможности применения УДХК при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и, шире, возможности препарата во влиянии на НАЖБП и развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** урсодезоксихолевая кислота, холестаз, желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The possibilities of using ursodeoxycholic acid in the practice of a gastroenterologist and therapist

G. Yu. Knorring, Yu. V. Sedyakina, S. S. Kurdzhieva

Russian University of Medicine, Moscow, Russia

## SUMMARY

**Relevance.** Ursodeoxycholic acid (UDCA) is a natural hydrophilic bile acid, which initially found its use in the treatment of a number of liver diseases as a first-line therapy. UDCA reduces the secretion of cholesterol into bile and is actively used in the treatment and prevention of gallstone disease; UDCA also has the ability to stimulate hepatobiliary secretion, which is important for patients with primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. More recent studies have shown the pleiotropy of the effects of UDCA, in terms of effects on pathophysiological processes in the liver and the entire hepatobiliary complex, for example, anti-inflammatory and antifibrotic effects, immunomodulatory and anticarcinogenic effects. Even more interesting and important were the complex mechanisms of the effect of UDCA on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and, further, on the pathogenetic relationships of NAFLD and cardio-vascular pathology. The article examines the possibilities of using UDCA in diseases of the gastrointestinal tract and, more broadly, the possibilities of the drug in influencing NAFLD and the development and progression of cardiovascular and metabolic diseases.

**KEYWORDS:** ursodeoxycholic acid, cholestasis, cholelithiasis, non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

## Введение

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – яркий представитель пула природных желчных кислот, при всей скромности своей доли (около 5%) обладает обширным спектром эффектов, направленных как в очевидную гепатобилиарную область, так и значительно шире, в зону регуляторных воздействий при всей палитре сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, лежащих в основе наиболее распространенной сердечно-сосудистой патологии [1]. Первоначальное применение при лечении заболеваний печени и желчного пузыря УДХК в последние десятилетия было существенно расширено на использование препарата при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), ассоциированном метаболическом синдроме и других сердечно-сосудистых заболеваниях [1–4].

Важное место УДХК в сети регуляторных взаимодействий привело к повышенному интересу исследователей и ученых, который ярко демонстрирует количество публикаций на портале Pubmed: с момента синтеза УДХК в середине

70-х годов XX века опубликовано более 2100 работ высокого уровня (метаанализы, РКИ, систематические обзоры) (рис. 1).

Статья представляет краткий обзор возможностей УДХК при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и перспектив препарата во влиянии на НАЖБП, а также развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, что, безусловно, востребовано в практике врачей гастроэнтерологов, терапевтов и врачей общей практики.

## Урсодезоксихолевая кислота при патологии гепатобилиарной зоны

УДХК – гидрофильная желчная кислота, синтезируемая из холестерина, у человека ее доля в пуле желчных кислот составляет около 5%. Пероральный прием увеличивает ее фракцию в желчи, и со временем УДХК становится ключевым компонентом желчи, замещая токсичные гидрофобные желчные кислоты, при этом результат зависит от дозы и длительности применения [1, 5]. Основная часть УДХК всасывается путем пассивной диффузии и далее в пече-

ни конъюгируется с глицином или таурином, эти конъюгаты с желчью секретируются в кишечник, где реабсорбируются в дистальном отделе подвздошной кишки путем активного транспорта – таким образом, конъюгаты УДХК, как и эндогенные соли желчных кислот, подвержены энтерогепатической циркуляции [6]. Конъюгаты УДХК признаются активной формой данного соединения, обуславливая в том числе клиническую эффективность.

Одним из важнейших свойств УДХК, открытым много лет назад, является литолитическое действие [5, 7]. Не углубляясь в сложные разнообразные механизмы этого эффекта, можно резюмировать, что это происходит благодаря повышению гидрофильности всего пула желчных кислот за счет способности УДХК снижать секрецию холестерина в желчь, образовывать смешанные мицеллы (жидкие кристаллы) с молекулами холестерина и взаимодействовать с многофункциональными ядерными рецепторами, увеличивающими секрецию и уменьшающими всасывание желчных кислот. Также УДХК стимулирует везикулярный экзоцитоз, внедрение белков-переносчиков в каналикулярную мембрану гепатоцита и активизацию основного базолатерального насоса экспорта желчных кислот [8]. Эти качества УДХК широко используются в лечении и профилактике желчнокаменной болезни у пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ), первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) и ряде других заболеваний: склерозирующем холангите, внутрипеченочном холестазае беременных, муковисцидозе, лекарственном индуцированном холестазае [1, 5].

Для литолиза холестериновых камней и билиарного сладжа УДХК назначается в дозе 10–15 мг/кг массы тела (3–6 капсул по 250 мг/сут) курсом на 6–12 мес. и до полного растворения камней. Если по данным визуализации (например, УЗИ) камни не уменьшаются в размерах после 12 мес. лечения, УДХК следует отменить. Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению ЖКБ, чаще всего растворение (более 70%) достигается у пациентов с небольшими (менее 5 мм) флотирующими рентгено-негативными камнями [9].

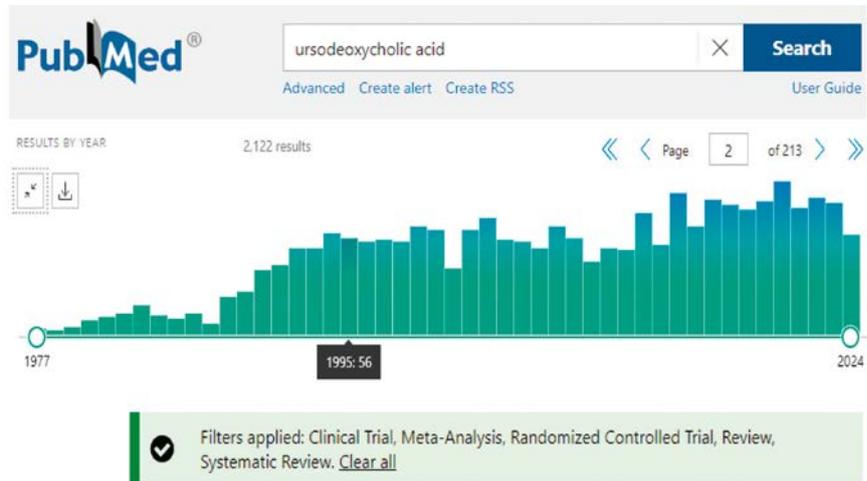


Рисунок 1. Число публикаций на портале Pubmed (1977–2024 гг.)

Однако исключительно стимуляцией гепатобилиарной секреции положительные эффекты УДХК при холестатических заболеваниях и других поражениях печени не ограничиваются. Также экспериментальные и клинические данные описывают еще два важных механизма действия: защита холангиоцитов от цитотоксичности гидрофобных желчных кислот и защита гепатоцитов от апоптоза, вызванного желчными кислотами [1, 5]. Эти сложные механизмы включают мембранопротекцию клеточных мембран [10, 11], таким образом УДХК снижает степень холангиоцеллюлярного повреждения, портального и перипротокового воспаления и пролиферацию желчных протоков [10–12].

Активно изучаемые и до конца неясные антиапоптотические механизмы опосредованы стабилизацией мембран, снижением проницаемости наружных мембран митохондрий и выброса цитохрома С [13], а также активацией рецептора эпидермального фактора роста и стимуляцией сигнала выживания в гепатоцитах [5, 14]; влиянием на гены, участвующие в апоптозе [15]; модуляцией других факторов транскрипции (например, E2F-1 и p53 наряду с ее воздействием на митохондрии и/или каспазы [16]).

Также безусловно положительными являются и плейотропные эффекты УДХК, выявленные в ходе многолетних исследований:

- *подавление процессов перекисного окисления липидов* – двойные молекулярные связи в молекуле УДХК служат ловушкой для свободных радикалов, что вкупе со способностью встраиваться в мембраны митохондрий приводит к подавлению митохондриальных оксидантных ферментов, отвечающих за продукцию супероксид-аниона [1];
- *иммуномодулирующее действие* – УДХК уменьшает экспрессию антигенов гистосовместимости: HLA-1 на гепатоцитах и HLA-2 на холангиоцитах приводит к уменьшению сенсibilизации цитотоксичных Т-лимфоцитов к печеночной ткани, снижает «агрессию» к клеткам печени со стороны иммунокомпетентных клеток, IgM, а также продукцию интерлейкинов 1, 6 и интерферона-гамма [17];
- *противоопухолевый эффект* – описана модуляция активности сигнального пути Нирро/YAP, играющего роль, например, в развитии колоректального рака через ось TGR 5-YAP; значение имеет снижение токсичности желчных кислот, которые способствуют онкогенезу и прогрессированию опухоли [1, 18];
- *антифибротическое действие* – отчасти сопряженное с противовоспалительным, антиоксидантным и иммуномодулирующим эффектами, также описано воздействие на ядерные рецепторы, в частности фарнезоидный X-рецептор, один из ключевых в процессах фиброгенеза [19].

Перечисленные механизмы могут использоваться при отдельных холестатических расстройствах, различных стадиях холестатического заболевания и других страданиях печени за счет уникального плейотропного регуляторного воздействия УДХК.

Таким образом, регуляторные воздействия УДХК выходят далеко за пределы гепатобилиарной зоны. Еще более интересными и важными оказались сложные механизмы влияния УДХК на развитие и прогрессирование и, далее, на патогенетические взаимосвязи неалкогольной жировой болезни печени, кардиоваскулярной и метаболической патологии [20–22].

### **Урсодезоксихолевая кислота при неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваниях**

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – самое распространенное хроническое заболевание в развитых странах мира и самое частое из диффузных заболеваний печени в России [24]. В развитых странах Европы НАЖБП встречается у 20–30% взрослого населения, а в Азии – в пределах 5–18%, и примерно у 31–35% населения на Ближнем Востоке и в Южной Америке, что акцентирует внимание в т. ч. и на алиментарном генезе патологии [24, 25]. В России проведено несколько эпидемиологических исследований НАЖБП: в 2007–2008 гг. выявлена у 27% пациентов амбулаторной практики [26], а за последующие 5 лет, по данным исследования DIREG 2, распространенность у амбулаторных пациентов увеличилась до 37,1% [23]. НАЖБП в последние годы стала обсуждаться в качестве активного участника метаболических нарушений при метаболическом синдроме (МС), сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и сахарном диабете 2 типа (СД2) [4, 27].

НАЖБП зачастую ассоциирована с МС и рассматривается как его компонент или печеночная манифестация [22, 28]. Также продемонстрирована четкая связь НАЖБП с ожирением, СД2, ССЗ, хронической болезнью почек (ХБП) [21, 29]. Эти коморбидные или ассоциированные состояния оказывают взаимное влияние на свое естественное течение. Отсюда следует вывод, что правильное ведение НАЖБП может положительно повлиять на течение коморбидных состояний и наоборот.

НАЖБП – этиологически «пестрое» заболевание, объединенное общим патоморфологическим маркером: избыточным накоплением нейтрального жира – триглицеридов и свободных жирных кислот как внутри гепатоцитов, так и внеклеточно с прогрессирующим асептическим воспалением и последующим фиброзом. Группа международных экспертов предложила использовать вместо НАЖБП термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЖБП), который, по экспертному мнению, более адекватно отражает сущность заболевания [30]. Предложение связано с тем, что болезнь сопровождается мультисистемными расстройствами и является гетерогенной патологией с различными причинами, проявлениями и течением.

### **Патогенез НАЖБП и взаимосвязь с ССЗ**

В патогенезе НАЖБП выделяют несколько основных патогенетических механизмов – первым из них признается накопление свободных жирных кислот и триглицеридов в гепатоците. Печень становится местом накопления триглицеридов, которые синтезируются из пищевых жирных кислот (ЖК) или углеводов – глюкозы и фруктозы, а бурая жировая ткань – резервуаром энергетических субстратов [1, 31]. Повреждение части гипертрофированных гепатоцитов/адипо-

цитов приводит к миграции активированных макрофагов, выделению цитокинов и развитию хронического системного воспаления [1, 5]. Измененная жировая ткань выделяет семейство т. н. перилипинов, из которых для патогенеза НАЖБП важное значение имеют адипонектин и лептин [27]. Перегруженные жиром ткани снижают или теряют чувствительность к регулируемому воздействию инсулина и других регуляторных гормонов и медиаторов, развивается инсулинорезистентность. Фактически печень принимает на себя функции белой жировой ткани – синтезирует провоспалительные и прогипергликемические перилипины, что углубляет инсулинорезистентность. Сегодня известно, что инсулинорезистентность имеет полигенный характер, у каждого конкретного пациента на тканевом и системном уровне есть отличия в гормонально-медиаторном наборе, при этом достаточно много пациентов остаются «метаболически здоровыми» даже при тяжелом ожирении [32]. Инсулинорезистентность приводит к гиперпродукции инсулина и переводит обмен веществ с окисления глюкозы на  $\beta$ -окисление жира. Как в мышечной ткани, так и в печени и мозге свободные ЖК конкурируют с глюкозой как ключевым энергетическим субстратом, однако этот путь выработки энергии сопряжен с развитием феномена липотоксичности – вторым механизмом патогенеза НАЖБП. Оксидативный стресс в гепатоцитах активирует липолиз и нарушает синтез жирных кислот в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме, что совместно с липотоксичностью приводит к появлению в гепатоцитах свободных перекисей, повреждающих полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) клеточных мембран: цитоплазматической мембраны клетки и мембран митохондрий [18–20]. Липотоксичность запускает апоптоз гепатоцитов, в паренхиме печени на фоне жировой инфильтрации развиваются первичное хроническое воспаление и фиброз как проявление неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [2, 22]. Сегодня НАСГ рассматривается как мультисистемное заболевание из-за его ключевой роли в атерогенезе и формировании кардиометаболического континуума [2, 20].

Показано увеличение риска развития СД 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), хронической болезни почек, а также рака печени и толстой кишки у пациентов с НАСГ [23]. НАСГ в 6–10 раз увеличивает риск смерти от цирроза и рака печени, в 5 раз – от ССЗ, независимо от всех других сердечно-сосудистых рисков [33].

НАСГ приводит к кардинальному нарушению метаболизма ХС и накоплению в печени его предшественников, а также формирует дополнительный важнейший фактор атерогенеза – системное воспаление. С клинической точки зрения развитие НАСГ сопровождается мультисистемными проявлениями раннего атеросклероза и ССЗ [34, 35]. У пациентов с НАСГ вследствие нарушения обмена высокоэнергетических фосфатов и инсулинорезистентности увеличивается толщина эпикардального жира, развиваются ранние изменения субстратного метаболизма миокарда, приводящие к диастолической дисфункции сердца, ранней гипертрофии миокарда левого желудочка, жировой дистрофии и очаговому фиброзу миокарда с увеличением риска развития застойной сердечной недостаточности [36]. При верифицированных ССЗ у пациентов с НАСГ раньше образуются атеросклеротические бляшки в коронарных и каротидных артериях, увеличивается прокоа-

гулянтная активность плазмы, чаще развиваются безболевого ишемия миокарда, фибрилляция предсердий и желудочковые нарушения ритма сердца [34, 35].

Значимость влияния НАЖБП на развитие или ухудшение течения ССЗ показано и в крупном когортном исследовании пациентов, наблюдаемых после коронарографии, где подчеркнута ведущая роль стеатоза в развитии смертельных сосудистых рисков [37]. Авторы отметили в выводах, что стеатоз на 70% увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с пациентами с неизменной печенью, а также то, что стеатоз оставался независимо связанным со смертельными рисками для пациента даже после коррекции показателей липидного обмена и стеноза сосудов [37].

### Роль УДХК в лечении НАЖБП/НАСГ

Принципиально важными в лечении НАЖБП являются профилактика прогрессирования заболевания печени, регресс стеатоза, стеатогепатита и фиброза, а также снижение кардиометаболических факторов риска [11, 21, 38, 39]. При этом используются как немедикаментозные меры (диета и физическая активность), так медикаментозная коррекция.

Первоначально назначенные эмпирически впоследствии препараты УДХК продемонстрировали широкую палитру эффектов на уровне печени (антиоксидантное, цитопротективное и антифибротическое действие) [40–42] и на системном уровне.

Например, УДХК обладает собственным гиполипидемическим эффектом, снижая уровень общего ХС и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [43]. Положительное влияние УДХК на параметры гликемии (уровень глюкозы в крови натощак, концентрации гликозилированного гемоглобина и индекс инсулинорезистентности) как еще одного кардиометаболического фактора риска было показано в систематических обзоре и метаанализе [44, 45].

Нормализация обмена ХС, ЖК, триглицеридов на фоне применения УДХК оказывает положительное влияние и на течение атеросклеротического процесса, метаболических нарушений при МС (ограничение прогрессирования инсулинорезистентности), хронического системного воспаления [46].

Показано потенцирование с помощью УДХК эффективности гиполипидемической терапии статинами: комбинация средств приводила к статистически значимому снижению уровня общего холестерина и ЛПНП через 6 месяцев терапии и к снижению активности печеночных ферментов [47], эти результаты подтверждены и другими авторами [48, 49].

### Заключение и рекомендации

Позитивные клинические, во многом уникальные свойства УДХК охватывают как локальные, так и системные эффекты:

- цитопротективный эффект: защита гепатоцитов и холянгиоцитов от повреждения гидрофобными желчными кислотами, сохранение клеточных структур, включая плазматические мембраны и митохондрии, с позитивным антиоксидантным влиянием на процессы ПОЛ;
- антихолестатический и литогенный эффекты при различных холестатических расстройствах (ПБХ, ПСХ, внутривисцеральный холестаз беременных, лекарственный холестаз, алкогольная болезнь печени с холестатическим компонентом, ЖКБ, муковисцидоз).

Комплексная терапия НАЖБП УДХК демонстрирует воздействие на печень, метаболические нарушения и патогенетические механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы, решая основные задачи лечения этого заболевания: уменьшения стеатоза и воспаления, предупреждение развития и/или прогрессирования фиброза печени, а также снижения кардиометаболических рисков, что объясняет включение УДХК в клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с НАЖБП [29, 50].

Современные отечественные препараты УДХК, применение которой включено в схемы терапии рассмотренных выше заболеваний [29, 50], включая и клинические рекомендации [51], имеют доказанную биоэквивалентность и более экономически доступны для использования в клинической практике, особенно с учетом необходимости длительного их применения [52, 53].

Непростая политическая и экономическая ситуация, уход с рынка ряда зарубежных компаний делают приоритетным применение отечественных препаратов, например Экурохола («Озон Фармацевтика», Россия), который производится по высочайшим стандартам GMP с многоуровневым контролем производства. Качество препарата подтверждается исследованием биоэквивалентности и тем, что ни один из препаратов компании не был изъят с рынка, нет замечаний со стороны регуляторных органов, а многолетний опыт применения Экурохола специалистами подтверждает высокое качество и хорошую переносимость препарата [54].

### Список литературы / References

1. Маевская М.В. Урсодезоксихолевая кислота: уникальные свойства и клиническое применение. Медицинский совет. 2023; (8): 96–105. Maevskaya M. V. Ursodeoxycholic acid: unique properties and clinical applications. *Meditsinskiy Sovet*. 2023; 8: 96–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2023-136>
2. Lonardo A., Sookoian S., Chonchol M. et al. Cardiovascular and systemic risk in non-alcoholic fatty liver disease – atherosclerosis as a major player in the natural course of NAFLD. *Curr Pharm Des*. 2013; 19 (29): 5177–5192.
3. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017; 66 (6): 1138–1153. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313884>
4. Byrne C. D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J. Hepatol*. 2015; 62 (Suppl. 1): 47–64.
5. Волянец Г. В., Хавкин А. И. Урсодезоксихолевая кислота и болезни печени. *Лечащий врач*. 2020; (6): 62–68. Volynets G.V., Khavkin A.I. Ursodeoxycholic acid and hepatic diseases. *Lechaschi Vrach*. 2020; (6): 62–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.26295/OS.2020.75.99.012>
6. Russell DW. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem*. 2003; 72: 137–174.
7. Alrefai WA, Gill RK. Bile acid transporters: structure, function, regulation and pathophysiological implications. *Pharm Res*. 2007 Oct; 24 (10): 1803–23.
8. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006; 3 (6): 318–328. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0521>
9. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Баранская Е. К., Охлобыстин А. В., Шульпекова Ю. О., Трухманов А. С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26 (3): 64–80. Ivashkin V. T., Maev I. V., Baranskaya E. K., Okhlobystin A. V., Shulpekova Yu. O., Trukhmanov A. S. et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guide-lines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016; 26 (3): 64–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>
10. Güldütuna S., Zimmer G., Imhof M., Bhatti S., You T., Leuschner U. Molecular aspects of membrane stabilization by ursodeoxycholate. *Gastroenterology*. 1993; 104 (6): 1736–1744. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90653-t](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90653-t)
11. Heuman D. M., Bajaj R. S., Lin Q. Adsorption of mixtures of bile salt taurine conjugates to lecithin-cholesterol membranes: implications for bile salt toxicity and cytoprotection. *J. Lipid Res*. 1996; 37: 562–573.
12. Beuers U., Bilzer M., Chittattu A., Kullak-Ublick G. A., Keppler D., Paumgartner G., Dombrowski F. Tauroursodeoxycholic acid inserts the apical conjugate export pump, Mrp2, into canalicular membranes and stimulates organic anion secretion by protein kinase C-dependent mechanisms in cholestatic rat liver. *Hepatology*. 2001; 33 (5): 1206–1216. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.24034>
13. Rodrigues C. M., Fan G., Wong P. Y., Kren B. T., Steer C. J. Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production. *Mol Med*. 1998; 4 (3): 165–178.
14. Bellentani S. Immunomodulating and anti-apoptotic action of ursodeoxycholic acid: where are we and where should we go? *Eur. J. Gastroenterol Hepatol*. 2005 Feb; 17 (2): 137–140. DOI: 10.1097/00042737-200502000-00001
15. Castro R. E., Sold S., Ma X., Ramalho R. M., Kren B. T., Steer C. J., Rodrigues C. M. A distinct microarray gene expression profile in primary rat hepatocytes incubated with ursodeoxycholic acid. *J. Hepatol*. 2005; 42: 897–906. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.01.026>
16. Sold S., Ma X., Castro R. E., Kren B. T., Steer C. J., Rodrigues C. M. Ursodeoxycholic acid modulates E2F-1 and p53 expression through a caspase-independent mechanism in transforming growth factor  $\beta$ -1-induced apoptosis of rat hepatocytes. *J. Biol. Chem*. 2003; 278 (49): 48831–48838. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300468200>

17. Yoshikawa M., Tsujii T., Matsumura K., Yamao J., Matsumura Y., Kubo R. et al. Immunomodulatory effects of ursodeoxycholic acid on immune responses. *Hepatology*. 1992; 16 (2): 358–364. <https://doi.org/10.1002/hep.1840160213>
18. Zhang H., Xu H., Zhang C., Qiulin Tang, Feng Bi. Ursodeoxycholic acid suppresses the malignant progression of colorectal cancer through TGR5-YAP axis. *Cell Death Discov*. 2021; 7 (1): 207. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00589-8>
19. Königshofer P., Brusilovskaya K., Petrenko O., Hofer B.S., Schwabl P., Trauner M., Reiberger T. Nuclear receptors in liver fibrosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021; 1867 (12): 166235. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2021.166235>
20. Полякова О. А., Остроумова О. Д., Ковалева Г. П., Павлеева Е. Е. Коморбидность неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на адеметонин и урсодезоксихолевую кислоту. *Медицинский алфавит*. 2021; (29): 13–20. Polyakova O. A., Ostromova O. D., Kovaleva G. P., Pavleeva E. E. Comorbidity of non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: focus on ademetonine and ursodeoxycholic acid. *Medical alphabet*. 2021; (29): 13–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-13-20>
21. Пахомова И. Г., Кнорринг Г. Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистая патология: особенности ведения пациента на клиническом примере. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; 205 (9): 290–297. Pakhomova I. G., Knorring G. Yu. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular pathology: features of patient management on a clinical example. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022; 205 (9): 290–297. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-290-297>
22. Byrne C. D. Dorothy Hodgkin Lecture 2012: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and ectopic fat: a new problem in diabetes management. *Diabet Med*. 2012; 29 (9): 1098–1107. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03732.x>
23. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *РЖГГК*. 2015; 6: 31–41. Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Maev I. V. et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in the Russian Federation: the results of the study DIREG 2. *RZhGGK*. 2015; 6: 31–41. (In Russ.).
24. Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younossi Z. M. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis*. 2016; 20: 205–214.
25. Koenig A. B., Younossi Z. M., Koenig A. B. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64 (1): 73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
26. Драпкина О. М., Смирин В. И., Ивашкин В. Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП — что нового? *Эпидемиология НАЖБП в России*. Русский медицинский журнал. 2011; 28: 1–4. Drapkina O. M., Smirin V. I., Ivashkin V. T. Pathogenesis, treatment and epidemiology of NAFLD — what's new? *Epidemiology of NAFLD in Russia*. *Russian Medical Journal*. 2011; 28: 1–4. (In Russ.).
27. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / под ред. акад. РАН, проф. В. Т. Ивашкина. Российское общество по изучению печени. М., 2015. 29 с. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease / ed. acad. RAS, prof. V. T. Ivashkin. Russian Society for the Study of the Liver. M., 2015. 29 p. (In Russ.).
28. Корнеева О. Н., Драпкина О. М., Буверов А. О., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. *Клин. персп. гастроэнтеропатол*. 2005; 4: 21–24. Korneeva O. N., Drapkina O. M., Bueverov A. O., Ivashkin V. T. Non-alcoholic fatty liver disease as a manifestation of metabolic syndrome. *Clinical Perspectives in Gastroenterology and Hepatology*. 2005; 4: 21–24. (In Russ.).
29. Молевская М. В., Котовская Ю. В., Ивашкин В. Т. и соавт. Национальный консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (2): 216–253. Moлевskaya M. V., Kotovskaya Yu. V., Ivashkin V. T. et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevicheskii arkhiv*. 2022; 94 (2): 216–253. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>
30. Eslam M., Newsome P. N., Sarin S. K., Anstee Q. M., Targher G., Romero-Gomez M. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J. Hepatol*. 2020; 73 (1): 202–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
31. Caligiuri A., Gentilini A., Marra F. Molecular Pathogenesis of NASH. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17 (9): 1575. <https://doi.org/10.3390/ijms17091575>
32. Byrne C. D. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Proc Nutr Soc*. 2013; 72 (4): 412–419. <https://doi.org/10.1017/S0029665113001249>
33. Bhatia L. S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *European Heart Journal*. 2012; (33): 1190–1200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr453>
34. Oni E. T. et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver: should we care? *Atherosclerosis*. 2013; 230: 258–267.
35. Targher G., Day C. P., Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl. J. Med*. 2010. 363: 1341–1350. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0912063>
36. Fracanzani A. L., Pisano G., Consonni D. et al. Epicardial Adipose Tissue (EAT) Thickness Is Associated with Cardiovascular and Liver Damage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease//*PLoS ONE*. 2016; 11 (9): e0162473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162473>
37. Nandini M., Meyersohn Th., Mayrhofer K. E., Corey P. S., Douglas U. H., Maros F. S. et al. Association of Hepatic Steatosis With Major Adverse Cardiovascular Events, Independent of Coronary Artery Disease. 2021 Jul; 19 (7): 1480–1488. e14. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.030>
38. Schaffer J. E. Lipotoxicity: Many Roads to Cell Dysfunction and Cell Death: Introduction to a Thematic Review Series. *Journal of Lipid Research*. 2016; 57 (8): 1327–1328. <https://doi.org/10.1194/jlr.E069880>
39. Драпкина О. М., Чапаркина С. О. Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия. *Российские медицинские вести*. 2007; 12 (3): 67–75. Drapkina O. M., Chaparkina S. O. Relationship between metabolic syndrome, aseptic inflammation and endothelial dysfunction. *Rossijskie medicinskie vesti*. 2007; 12 (3): 67–75. (In Russ.).
40. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertol L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015; 149 (2): 367–78. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>
41. Wu P, Zhao J, Guo Y, et al. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Aug 27; 529 (3): 834–838.
42. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, et al. Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4 (12): 1537–43. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.09.025>
43. Simental-Mendia LE, Simental-Mendia M, Sánchez-García A, et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019; 18 (1): 88. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1041-4>
44. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendia M, Simental-Mendia LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018; 135: 144–9. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.08.008>
45. Higinio Mappala et al. The efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A 15-year systematic review. *Gut*. 2019; 68 (Suppl 1): A1–A166.
46. Trauner M, Claudel T, Fickert P, et al. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. *Dig Dis*. 2010; 28 (1): 220–4.
47. Корнеева О. Н., Драпкина О. М. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты и статинов для уменьшения сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. *Российские медицинские вести*. 2011; 16 (3): 57–64. Korneeva O. N., Drapkina O. M. Possibilities of using ursodeoxycholic acid and statins to reduce cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Russian medical news*. 2011; 16 (3): 57–64. (In Russ.).
48. Ахмедов В. А. Метаболические эффекты урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Лечащий врач*. 2024; 4 (27): 71–76. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.010>
49. Akhmedov V. A. Metabolic effects of ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lechaschi Vrach*. 2024; 4 (27): 71–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.010>
50. Морцевин С. Ю., Кутишенко Н. П., Дроздова Л. Ю., Лерман О. В. и соавт. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУПС). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014; 10 (2): 147–152. Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Drozdova L. Yu., Lerman O. V. et al. To study the effect of ursodeoxycholic acid on the efficacy and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gall-bladder and/or biliary tract. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014; 10 (2): 147–152. (In Russ.).
51. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В. и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 185 (1): 4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>
52. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 1 (1): 4–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>
53. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVI / под ред. А. Г. Чуачина (гл. ред.), В. В. Яценцова. М.: Эко. 2015: 1016. Federal Guidelines on the use of medicines (formulary system). Issue XVI, edited by A. G. Chuchalin (editor-in-chief), V. V. Yasnelsov. M.: Echo. 2015: 1016. (In Russ.).
54. Неалкогольная жировая болезнь печени. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2024. Non-alcoholic fatty liver disease. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. (In Russ.).
55. Хлынов И. Б., Акименко Р. И., Гурикова И. А. и др. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. *Лечащий врач*. 2019; 4: 80–83. Hlynov I. B., Akimenko R. I., Gurikova I. A. et al. Biliary sludge: therapeutic experience in the real clinical practice. *Lechaschi Vrach*. 2019; 4: 80–83. (In Russ.).
56. Скворцов В. В., Еременко А. А., Виноградова М. В. Современная фармакотерапия при синдроме холестаза. *Медицинский совет*. 2024; 18 (8): 60–64. Skvortsov V. V., Eremenko A. A., Vinogradova M. V. Modern pharmacotherapy for cholestasis syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2024; 18 (8): 60–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2024-106>

Статья поступила / Received 02.10.2024  
Получена после рецензирования / Revised 10.10.2024  
Принята в печать / Accepted 19.10.2024

## Сведения об авторах

**Кнорринг Герман Юрьевич**, к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины имени Н. А. Семашко. E-mail: knorring@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4391-2889

**Седякина Юлия Владимировна**, к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины имени Н. А. Семашко. E-mail: sedyakinayulia@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2487-5509

**Курджиева Светлана Сергеевна**, ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины имени Н. А. Семашко. E-mail: kafedraf@mail.ru

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Кнорринг Герман Юрьевич. E-mail: knorring@mail.ru

## About the authors

**Knorring German Yu.**, PhD Med, associate professor at Dept of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medical Care. E-mail: knorring@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4391-2889

**Sedyakina Yulia V.**, PhD Med, associate professor at Dept of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medical Care. E-mail: sedyakinayulia@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2487-5509

**Kurdzhieva Svetlana S.**, assistant at Dept of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medical Care. E-mail: kafedraf@mail.ru

Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Corresponding author: Knorring German Yu. E-mail: knorring@mail.ru

**Для цитирования:** Кнорринг Г. Ю., Седякина Ю. В., Курджиева С. С. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в практике гастроэнтеролога и терапевта. *Медицинский алфавит*. 2024; (26): 28–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-26-28-32>

**For citation:** Knorring G. Yu., Sedyakina Yu. V., Kurdzhieva S. S. The possibilities of using ursodeoxycholic acid in the practice of a gastroenterologist and therapist. *Medical alphabet*. 2024; (26): 28–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-26-28-32>

