



В. М. Чернобровий, С. Г. Мелашенко

Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова

Урсодезоксихолева кислота: клінічна практика (минуле та сьогодення)

Представлено огляд літератури, присвяченої використанню урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) для лікування холестеринових жовчних каменів, жовчного сладжу, холециститів, гепатитів, медикаментозного ураження печінки, холестатичних синдромів (первинний біліарний цироз, первинний склерозувальний холангіт тощо). Окрім того, УДХК знижує негативний вплив ендогенних жовчних кислот на слизові оболонки шлунково-кишкового тракту завдяки антиоксидантним властивостям, здатності до нормалізації клітинного поділу та апоптозу, що обґрунтовує її призначення при рефлюкс-гастриті та езофагіті з лужним рефлюксом. Молекула УДХК має властивості потужного інгібітора класичного шляху апоптозу, хоча механізм цієї активності ще належить уточнити. Дані нещодавно проведених метааналізів і систематичних оглядів у більшості випадків підтвердили сприятливий вплив УДХК на біохімічні показники, гістологічну картину уражень та клінічні вияви при зазначених захворюваннях. Проте жоден з них не зміг довести збільшення виживання пацієнтів. Автори всіх метааналізів наголошують на тому, що необхідно провести рандомізовані контрольовані дослідження з низькими ризиками випадкової і систематичної похибки для точнішої оцінки терапевтичної ефективності УДХК при згаданих захворюваннях.

Ключові слова: урсодезоксихолева кислота, жовчні камені, рефлюкс жовчі, холестатичний синдром, апоптоз.

Урсодезоксихолева кислота (УДХК) посідає провідні позиції в лікуванні захворювань печінки і жовчовивідних шляхів протягом останніх 20 років. Формальними показаннями, зазначеними в інструкції до препарату, є лізис холестеринових конкрементів у жовчному міхурі та гастрит, спричинений рефлюксом жовчі, а також симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) у фазі компенсації. УДХК часто використовують у фармакотерапії інших клінічних станів (гострі та хронічні гепатити різної етіології, холестази). Тривають інтенсивні пошуки нових фармакологічних властивостей молекули УДХК — епімеру хенодесоксихолевої кислоти (ХДХК), з якої вона утворюється у товстій кишці під дією бактеріальних ензимів. З усіх тварин лише ведмеді та нутрії можуть первинно синтезувати у печінці УДХК. Сполуки УДХК та ХДХК є подібними за хімічною структурою — перша має назву 3 α ,7 β -дигідрокси-5 β -холанова, а друга — 3 α ,7 α -дигідрокси-5 β -холанова. Саме 7 β -позиція ОН-групи зумовлює гідрофільність

УДХК на відміну від 7 α -позиції у ХДХК, яка залишається гідрофобною.

Використовувати УДХК у лікуванні захворювань печінки, ймовірно, почали ще у традиційній китайській медицині часів династії Танг. Першу згадку про цей лікувальний засіб знайдено у фармакопеї, датованій 369 р. н. е. Протягом століть препарат «Shorea spp.», який отримували з жовчі дорослого гімалайського ведмеда, використовують для лікування різних розладів гепатобіліарної системи і таких захворювань, як геморої, фарингіт, синці, м'язові захворювання, розтягнення зв'язок, епілепсія. Цьому препарату приписували протизапальні, антипіретичні властивості, здатність поліпшувати зір та полегшувати симптоми похмілля. Вартість натуральної ведмежої жовчі на світовому ринку сягає 24 тис. дол. за кілограм, а обсяг виробництва на спеціальних ведмежих фермах у країнах Південно-Східної Азії оцінюється в 5–7 тонн на рік. На цих фермах утримуються майже стільки тварин, скільки залишилось у дикій природі (\approx 25 тис.). Отже, цей продукт був і залишається одним з найпопулярніших засобів традиційної китайської медицини.

Інформація про цілющі властивості ведмежої жовчі стала відома і в Європі. На початку ХХ ст. шведський біохімік Olof Hammarsten виділив з жовчі полярного ведмеда кислоти, які він назвав урсохолоїновими за їх спорідненість зі звичайною для інших ссавців хенодезоксихолевою кислотою. В 1927 р. японець Shoda з університету Окаями кристалізував жовчні кислоти, які домінували в мішурах китайських ведмедів, і дав їм сучасну назву — урсодезоксихолева кислота (від *lat. urso* — ведмідь). У 1954 р. його співвітчизник Kanazawa синтезував УДХК з доступнішої сировини — холової кислоти. Препарат став надбанням конвенціональної медицини і широко використовувався в Японії як холеретичний засіб, але в дозах, які були занадто малі, щоб чинити помітний літолітичний ефект. З 1960-х почали проводити дослідження застосування великих доз хенодезоксихолевої кислоти з метою розчинення холестеринових каменів у жовчному міхурі з огляду на її здатність зменшувати концентрацію холестерину. При цьому помітили збільшення в жовчі концентрації УДХК зі звичайних 1–5 % від жовчних кислот аж до 20 % [18]. Це дало підставу припустити самостійну літолітичну активність УДХК. У 1975 р. І. Makino та співавт. [27] на великому клінічному матеріалі показали, що лікування УДХК спричиняє розчинення холестеринових жовчних каменів. В Європі великим ентузіастом впровадження нових терапевтичних засобів був Herbert Falk. Він не лише провів перший науковий «Мітинг з жовчних кислот» (1970) у госпіталі Фрайбурзького університету, а й став засновником фармацевтичної компанії, яка спеціалізується на випуску препаратів УДХК та ХДХК [20].

При прийомі всередину УДХК всмоктується в порожній кишці за рахунок пасивної дифузії, а в клубовій кишці — за допомогою активного транспорту. В печінці УДХК зв'язується з гліцином і таурином. Кон'югати, що утворюються, секретуються в жовч, кислота включається в систему печінково-кишкової циркуляції. При систематичному прийомі УДХК стає основною жовчною кислотою в сироватці крові — на її частку припадає близько 50 % від загальної кількості жовчних кислот. Відбувається дозозалежне збільшення її частки в пулі жовчних кислот.

УДХК у фармакологічних дозах значно зменшує (на 40–60 %) насичення жовчі холестерином шляхом інгібування абсорбції холестерину в кишечнику, пригнічення його секреції в жовч [37]. Загальновідомо, що УДХК зменшує токсичність жовчних кислот, які можуть пошкоджувати клітинні мембрани і спричинити холестаза.

У цьому беруть участь різні механізми: інгібування всмоктування ендogenous гідрофобних жовчних кислот з тонкої кишки, холеретичний ефект, який спричиняє розбавлення ендogenous солей жовчних кислот у жовчних протоках і таким чином захищає гепатоцити [23].

Після повідомлення І. Makino про розчинення каменів за допомогою УДХК її застосовували як альтернативний хірургічному метод терапії холелітіазу [5, 37]. До цього часу проведено лише один метааналіз (20 років тому) 23 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), в яких вивчали ефективність лікування холелітіазу УДХК та ХДХК [29]. Він охоплював 1949 пацієнтів, які приймали препарати в рекомендованих дозах понад 6 міс. Найкращий результат досягався у разі прийому УДХК у дозі більше ніж 7 мг/кг на добу. У 37,3 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) — 33–42 %) хворих спостерігали лізис конкрементів. Хоча жовчні камені складаються переважно з холестерину і теоретично мають розчинятися, значна частина гастроентерологів досі обережно сприймають результати цього метааналізу і вважають реальним рівнем розчинення каменів 10 % [5, 18, 34]. Кандидати на лікування УДХК повинні мати холестеринові (не білірубінові) конкременти без ознак звапнення діаметром менше ніж 20 мм і вільнопрохідний холедох. Рекомендована доза УДХК для лікування холелітіазу — 8–10 мг/кг на добу, більші дози не мають додаткових переваг. Швидкість розчинення — близько 1 мм зменшення діаметра каменя на місяць. Діаметр конкременту понад 20 мм негативно впливає на швидкість його розчинення та загальний результат літолітичної терапії. Відсутність динаміки або мінімальне зменшення конкременту через 6–12 міс лікування УДХК свідчать про поганий прогноз щодо розчинення [5, 24]. Шанс зменшити діаметр великих (понад 20 мм) або множинних каменів за допомогою літолітичної терапії не перевищує 40–50 % після першого року лікування [34].

Біліарний сладж розглядають як іншу терапевтичну мішень для УДХК [10]. Його виникнення може бути спровоковане, наприклад, швидкою втратою маси тіла, вагітністю, парентеральним харчуванням, трансплантацією органів. Позитивний ефект УДХК продемонстровано у клінічному дослідженні, в якому хворі з ідіопатичним гострим панкреатитом та супутнім мікрохолелітіазом або сладжем протягом 3–6 міс приймали препарати УДХК. Це дало змогу запобігти рецидивам жовчнокам'яної хвороби та панкреатиту впродовж 44 міс спостереження у більшості хворих [24].

УДХК має також протизапальну дію. Тривале призначення препарату значно знижує частоту ускладнень жовчнокам'яної хвороби. Зокрема, S. Tomida та співавт. виявили, що лікування УДХК хворих на холелітіаз знижувало частоту біліарного болю і загострень холециститу впродовж 18-річного періоду [45]. У перших чотири роки прийому УДХК рецидивів було менше на 10 % порівняно із 40 % у групі плацебо. Цікаво, що цей терапевтичний ефект не залежав від розчинення жовчних каменів, а був пов'язаний зі зменшенням запальних процесів в органі. Результати досліджень M. P. Guarino та співавт. свідчать, що лікування УДХК відновлює скоротливу функцію жовчного міхура, поліпшує окисно-відновні процеси, усуває окисний стрес та запалення, а відтак позитивно впливає на біліарні симптоми незалежно від лізису конкрементів [19]. Можливим механізмом зменшення запалення вважають антиоксидантні властивості препарату, зменшення концентрації простагландину E2 та активності каталази. В клінічних випробуваннях, в яких взяли участь пацієнти з вираженими явищами холециститу та частими жовчними кольками, достовірний позитивний вплив прийому УДХК упродовж 100 днів на клінічний перебіг був відсутнім [48].

Зазначені вище властивості УДХК використовують також у терапії уражень паренхіми печінки. Останні експериментальні дані свідчать про виражені гепатопротективні властивості препарату у разі дії найпоширенішого токсичного агента – алкоголю. УДХК поліпшує функціонально-морфологічний стан печінки [1]. Проте клінічні випробування прийому УДХК у дозі 13–15 мг/кг на добу впродовж 6 міс особами з прогресивним алкогольним цирозом печінки (класи В та С за класифікацією Чайлда – П'ю) не виявили поліпшення виживання цих хворих [31]. Використовуючи сучасний метод діагностики – ультразвукову еластографію печінки, I. B. Maev показав, що хворі, які у стані абстиненції додатково приймали УДХК, мали вираженіше зменшення щільності органа [7]. Клінічних досліджень ефективності УДХК при етаноліндукованому ураженні печінки проведено недостатньо, щоб визначити місце цього лікарського засобу у лікуванні різних форм алкогольної хвороби печінки (АХП). Можливо, це пояснюється значною гетерогенністю клінічних варіантів АХП та відсутністю загальноприйнятих рекомендацій щодо дозування препарату і тривалості курсу терапії. Різноманіття біохімічних та імунологічних ефектів УДХК дає підставу припустити, що її застосування можливе за будь-якої клінічної форми АХП.

У 2012 р. проведено метааналіз щодо гепатопротекторних властивостей УДХК за результатами 3 РКД з мікроскопічною оцінкою біоптатів. Зокрема, було встановлено зменшення глобулярного запалення та рівня гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ) у сироватці крові [53]. У деяких публікаціях [2, 8] наголошується на доречності застосування УДХК у поєднанні зі статинами при неалкогольному стеатогепатиті. Відомо, що статини можуть спричинити ушкодження печінки, тоді як призначення УДХК не лише запобігає їм, а й потенціює гіполіпідемічні властивості препаратів. У 2012 р. V. Ratziu та співавт. опублікували дані про те, що УДХК при неалкогольній жировій печінці зменшує інсулінорезистентність як ключову ланку патогенезу цього захворювання [36]. Більше того, спостерігається достовірне поліпшення функціонально-морфологічного стану печінки за даними FibroTest, що є позитивною прогностичною ознакою.

Традиційно УДХК призначають як гепатопротектор при вірусних гепатитах В та С навіть тоді, коли холестатичний синдром відсутній. Патогенетична терапія жовчними кислотами особливо рекомендована хворим з такими обтяжливими чинниками як нарко- і токсикоманія, супутнє алкогольне ураження печінки, онкогематологічні захворювання, гемофілія, вагітність. Аналізу ефективності такого лікування був присвячений систематичний огляд 29 РКД, виконаний W. Chen та співавт. [16]. Жовчні кислоти спричиняють суттєве зниження рівня трансаміназ та ГГТ у сироватці крові при обох формах гепатиту, але не мають значного впливу на частоту виявлення вірусів при полімеразній ланцюговій реакції та поліпшення гістологічної картини захворювання, а також на ризик виникнення цирозу печінки.

Перспективним застосування УДХК вважають при трансплантації печінки. В РКД, який охоплював результати оперативного лікування 112 хворих, S. Y. Wang та співавт. виявили зменшення цитолітичного та холестатичного синдромів, біліарного сладжу [51]. Проте довести позитивний вплив препарату на такі важливі показники, як виживання реципієнта, частота відторгнення трансплантата впродовж 3 та 5 років спостережень, не вдалося.

З огляду на виражений вплив на біліарну систему УДХК належить до визнаних терапевтичних засобів для лікування холестатичних уражень печінки з внутрішньопечінковим холестазом. Це клінічне поняття охоплює широке коло нозологій. Практично в усіх цих ситуаціях провідним засобом фармакотерапії є УДХК, що відображено у більшості клінічних настанов і рекомендацій.

Причини внутрішньопечінкового холестазу за A. Siddique, K. V. Kowdley [40]

1. Первинний біліарний цироз.
2. Первинний склерозувальний холангіт (ПСХ).
3. IgG4-склерозувальний холангіт.
4. Автоімунний холангіт (ПСХ-подібний).
5. Автоімунна холангіопатія (ПБЦ-подібна).
6. Гепатити: вірусні (В, С), алкогольні, медикаментозні.
7. Генетичні причини:
 - доброякісний рецидивний внутрішньопечінковий холестаза (синдром Саммерскілла);
 - прогресивний сімейний внутрішньопечінковий холестаза;
 - синдроми Дабіна – Джонсона, Ротора.
8. Внутрішньопечінковий холестаза вагітних (*prurigo gravidarum*).

9. Гранульоматозні захворювання печінки (туберкульоз, саркоїдоз тощо).
10. Інфільтративні ураження печінки (амілоїдоз, лімфома).
11. Ідіопатична дуктопенія дорослих (синдром зникнення жовчних протоків).
12. Тривале парентеральне харчування (переважно у немовлят).
13. Післяопераційні стани.
14. Сепсис.
15. Злоякісні новоутворення (гепатоцелюлярний рак).

Синдром холестазу домінує в більшості випадків індукованих медикаментами уражень печінки (ІМУП), незважаючи на клінічну різноманітність цих станів (таблиця). Ефективність включення цього препарату в схеми лікування доведе-

Таблиця. **Клінічні характеристики індукованих медикаментами пошкоджень печінки за A. Siddique, K. V. Kowdley [40]**

Клінічна картина	Характерні ознаки	Препарати
Гострий гепатит	Загрозливий для життя стан з тяжким цитолізом	Парацетамол
Гострий гепатит з вираженим холестазом	Нагадує тяжкий позапечінковий холестаза	Амоксицилін та клавуланова кислота
Гострий гепатит зі стеатозом	Мікроезикалярний характер стеатозу	Аміодарон, зидовудин
Хронічний гепатит, який нагадує автоімунний	Позапечінкові маніфестації (висипка, артралгії, еозинофілія)	Метилдофа, диклофенак
Хронічний стеатогепатоз	Макроезикалярний характер стеатозу	Вальпроати, аміодарон
Хронічний гепатит з прогресуванням у цироз	Відповідає типовій клініці	Метотрексат, азатіоприн, оральні контрацептиви
Хронічний гепатит з фосфоліпоїдозом	Ди-докогексаноїл (22:6)-біс(моно-ациклогліцерол) фосфат [di-22:6-BMP], виявлений у сечі	Флуоксетин, хлорохін, іміпрамін, аміодарон, галоперидол
ПБЦ-подібний синдром	Поступово зникає після відміни препарату	Амітриптилін, хлорпромазин
Синдром, подібний до ідіопатичної дуктопенії дорослих	У біоптатах печінки визначається > 0,5 жовчної протоки на одну порталну триаду	Амоксицилін, карбамазепін, кліндаміцин
ПСХ-подібний синдром	Відповідає типовій клініці	5-фтордеоксиуридин парентерально
Тромбоз печінкових вен	Досить часто у поєднанні з тромбозом vena cava inf.	Оральні контрацептиви
Синдром обструкції печінкових синусів	Нагадує синдром Бада – Кіарі	Азатіоприн, вітамін А
Пеліоз печінки	Кілька маленьких заповнених кров'ю порожнин у печінковій паренхімі	Анаболічні стероїди, сполуки миш'яку
Субклінічне ураження печінки	Доброякісне підвищення АЛТ < 3 норм тривалістю кілька тижнів/місяців	Сульфаніламід, саліцилати
Гранульоматозний гепатит	Часто безсимптомний перебіг з біохімічними виявами холестазу та цитолізу	Алопуринол, карбамазепін, цефалексин

но на моделях гострих та хронічних медикаментозних гепатитів у лабораторних тварин. Проте РКД, в яких досліджували фактичну ефективність жовчних кислот при ІМУП, досі не опубліковано. Включення УДХК до схем лікування ґрунтується на думках експертів, між якими немає суттєвих протиріч з цього приводу [52].

Найвираженіший терапевтичний ефект УДХК спостерігається при ПБЦ та ПСХ. Проведені метааналізи РКД показали, що прийом препарату не лише поліпшував самопочуття пацієнтів та біохімічні показники, зменшував свербіж, а і впливав на виживання [3]. Проте новий систематичний огляд з Кохрейнівської бібліотеки, опублікований у 2012 р. J. C. Rudic та співавт., не підтвердив це [38]. Огляд охоплював результати 16 РКД (1447 пацієнтів) і не продемонстрував значних переваг додавання УДХК до стандартних схем за такими кінцевими точками як смерть від основної хвороби, смерть від усіх причин, необхідність трансплантації печінки. Інтенсивність свербіжів шкіри та вияви втоми також достовірно не поліпшилися. Можливою причиною невідповідності попереднім результатам могло бути переважання у виборці пацієнтів з тяжкими і термінальними стадіями захворювання, коли прийом УДХК не міг бути ефективним. Аналогічна ситуація спостерігалась і з ПСХ. Група грецьких дослідників під керівництвом С. К. Triantos у 2011 р. провела метааналіз 8 плацебоконтрольованих трайлів, які охоплювали результати лікування 567 пацієнтів [46]. Дослідження виконано в останнє десятиріччя. Вивчали вплив прийому високих (> 15 мг/кг) доз УДХК на перебіг захворювання. Препарат не сприяв зменшенню смертності, інтенсивності свербіжів, загальної слабкості, ризику розвитку холангіокарциноми. Гістологічна картина також суттєво не змінилася. Ці дані були підтверджені наступного року метааналізом G. Rogorath та співавт., які, незважаючи на зафіксоване вірогідне поліпшення біохімічних показників, не виявили зменшення ризику смерті та поліпшення гістологічної картини [33]. УДХК не зменшувала потребу в трансплантації, не запобігала порталній гіпертензії та енцефалопатії.

Таким чином, за даними доказової медицини гепатопротекторний ефект УДХК сприймається неоднозначно [4], проте використання жорстких кінцевих точок (смерть, трансплантація органа тощо) не завжди може продемонструвати потенції гепатотропних засобів. Практично всі автори систематичних оглядів з фармакотерапії УДХК наголошують на тому, що на сьогодні бракує РКД високої якості без ризиків систематичної похиб-

ки, випадкових похибок, а також зсуву результатів. Отже, довести чи спростувати гепатопротекторні властивості УДХК можливо лише при проведенні таких досліджень у майбутньому.

Важливим аспектом застосування УДХК є лікування жовчних рефлюксів. Ушкоджувальний ефект жовчних кислот залежить від їх концентрації, кон'югації та рН навколишнього середовища. Тауринові кон'югати жовчних кислот розчиняються навіть за рН 2. Таким чином, при низьких абсолютних значеннях рН слизову оболонку ушкоджують лише тауринові кон'югати. Навпаки, при високих значеннях рН (наприклад, в кулці шлунка після операції) саме некон'юговані жовчні кислоти чинять ушкоджуючу дію [14]. Жовчні кислоти, які мають детергентні властивості, сприяють сольобілізації ліпідів мембран клітин поверхневого епітелію. Розчинні кон'юговані жовчні кислоти (рН 2–4) проникають в епітеліальні клітини. Внутрішньоклітинні концентрації жовчних кислот можуть у 8 разів перевищувати позаклітинні. Таке надмірне накопичення призводить до підвищення проникності мембран клітин, їх руйнування, пошкодження міжклітинних контактів і, зрештою, до загибелі клітини [43]. Цей ушкоджувальний ефект залежить не лише від концентрації жовчних кислот у рефлюксаті, а й від тривалості періоду, протягом якого слизова оболонка експонується жовчю.

Під впливом панкреатичної фосфоліпази А з лецитину жовчі утворюється лізолецитин (каталізує цю реакцію жовчні кислоти і трипсин). Наявність жовчних кислот та лізолецитину в слизовій оболонці шлунка супроводжується збільшенням зворотної дифузії іонів водню, а також посиленням вивільнення гістаміну та гастрину. Доведено негативний ефект дуоденогастрорезофагеального рефлюксу на слизову оболонку стравоходу. При цьому стравохід ушкоджується хлористоводневою кислотою і пепсином, а пошкодження жовчними кислотами є рН-залежним (рис. 1) [47]. Кон'юговані жовчні кислоти чинять негативний вплив при кислих значеннях рН (2–4), а некон'юговані — при рН 5–8. При лужних значеннях рН негативні ефекти були притаманні не лише некон'югованим жовчним кислотам, а й трипсину.

Ушкодження слизової оболонки шлунка внаслідок надходження жовчі зафіксовано відповідними розділами Сіднейської та Даласької класифікацій гастритів. Проте існує низка неузгодженостей щодо клінічного використання терміну «рефлюкс-гастрит». Деякі автори розглядають рефлюкс-гастрит лише в контексті оперованого шлунка (у хворих, які перенесли резекцію

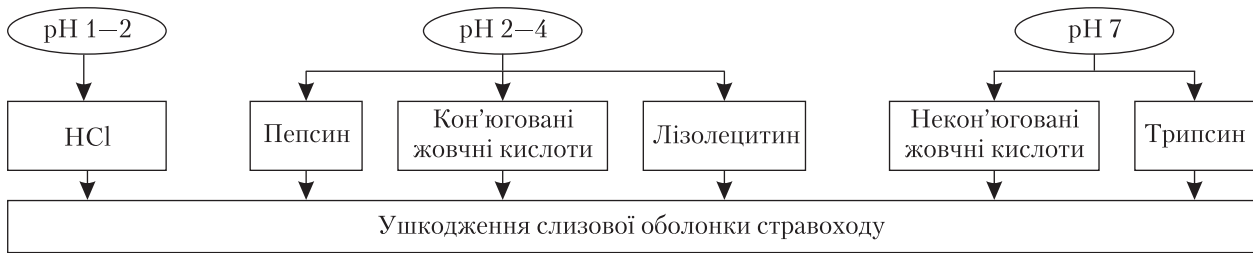


Рис. 1. Чинники, які пошкоджують слизову оболонку стравоходу (за M. V. Vaezi, J. E. Richter [47])

за Більрот I і Більрот II), ототожнюючи це поняття з анастомозитом. Вважається, що для розвитку специфічної морфологічної картини такого гастриту необхідна тривала експозиція жовчі, чого практично не буває в осіб зі збереженим пілоричним сфінктером. Навіть проведені раніше хірургічні втручання на жовчному міхурі та жовчних протоках не провокують дуоденогастрального рефлюксу, який спричиняє рефлюкс-гастрит (гастрит типу C). Потужний рефлюкс виникає при синдромі верхньої брижової артерії, але ця нозологія є рідкісною. Клініцисти в більшості випадків не проводять гістологічного обстеження слизової оболонки шлунка і часто визначають рефлюкс-гастрит за відповідними скаргами та ендоскопічною картиною.

У дослідженні J. M. Sobola і співавт. вивчено кореляцію 8 морфологічних характеристик слизової оболонки шлунка з концентрацією жовчних кислот у шлунковому вмісті [42]. Статистично значущу позитивну асоціацію з жовчним рефлюксом виявлено при фовеолярній гіперплазії, хронічному запаленні (інфільтрація мононуклеарними клітинами), набряку власної пластинки слизової оболонки, атрофії. Високу достовірність асоціації з жовчним рефлюксом продемонстровано при кишковій метаплазії. Для біліарного рефлюксу є нехарактерними інфільтрація поліморфноядерними лейкоцитами і розширення судин. Біліарний рефлюкс достовірно частіше виявляли за відсутності *H. pylori*. Причому в інфікованих осіб спостерігали зворотну залежність між частотою рефлюксу жовчі і числом бактерій. Згідно з результатами C. C. Vege хронічне запалення спостерігалось у 84,6% неоперованих пацієнтів з вираженим дуоденогастральним рефлюксом; фовеолярна гіперплазія — у 40,4%, кишкова метаплазія — у 34,8% [49]. Дослідження останніх років підтверджують виявлені закономірності [28, 54].

Для езофагогастропротекції важливе значення мають гідрофільність УДХК та жовчогінний ефект. УДХК не справляє негативного впливу на мембрану клітин — міцели УДХК за рахунок гід-

рофільності практично не розчиняються в них. УДХК витісняє токсичні гідрофобні жовчні кислоти внаслідок конкурентного захоплення рецепторів. Важливою є індукція холерезу, коли багата на бікарбонати жовч сприяє виведенню токсичних жовчних кислот через кишечник. Частка УДХК у шлунковому вмісті збільшується до 50% при зниженні вмісту холевої і дезокси-холевої кислот, концентрація ХДХК не змінюється. В експериментах і клінічних дослідженнях доведено цитопротективні властивості УДХК щодо захисту слизової оболонки шлунка і стравоходу [9, 11, 44]. Це пояснюється надходженням УДХК у фосфоліпідний шар клітинної мембрани, що сприяє її стабілізації і підвищенню стійкості до пошкоджувальних чинників. Окрім цього, призначення препаратів УДХК зменшує суб'єктивні вияви шлункової диспепсії [6].

Незалежно від типу кишкової метаплазії (повна, неповна) її наявність у 5–6 разів збільшує ризик виникнення онкопатології. Якщо кишкова метаплазія є ознакою жовчного гастриту і, можливо, розвивається на його тлі, то виникає питання: чи можуть жовчні кислоти брати участь у канцерогенезі? У цьому зв'язку доцільно нагадати, що до групи доведеного ризику розвитку раку шлунка належать особи, які перенесли резекцію органа. У більшості випадків рак кукули шлунка розвивається через 20 років після операції, а через 25 років ризик його виникнення зростає вдвічі.

Жовчний рефлюкс тісно пов'язаний з іншим передраковим захворюванням — стравоходом Барретта. Для патогенезу стравоходу Барретта жовчний рефлюкс поряд з кислим шлунковим рефлюксом відіграє принципово важливу роль. За допомогою хроматографічного методу показано, що максимальні пікові концентрації жовчних кислот у стравоході рееструють саме при стравоході Барретта і тяжких ступенях рефлюкс-езофагіту, але не при незначно вираженому рефлюкс-езофагіті або у здорових осіб. У стравоході виявляли холеву, таурохолеву і глікохолеву кислоти, а при стравоході Барретта і тяжкому езофагіті — збільшення вторинних жовчних кис-

лот (дезоксихолевої і тауродезоксихолевої). Впровадження в клінічну практику нового методу оптоволоконного моніторингу білірубіну (Bilitec 2000) дало змогу на новому методичному рівні довести зв'язок жовчного рефлюксу та стравоходу Барретта. Як чинник ризику стравоходу Барретта статистично доведено значущість лише жовчного рефлюксу, а не кислотного [13].

Жовчні кислоти мають ушкоджувальну дію на ДНК. Руйнування ДНК у гістологічних препаратах, отриманих від пацієнтів зі стравоходом Барретта і дисплазією, доведено імуногістохімічно за допомогою антитіл до 8-гідроксил-деоксигуанозину. Оксидативний стрес і спричинене ним пошкодження ДНК провокувались інкубацією стравохідних клітинних ліній з жовчними кислотами в кислому середовищі [17, 21]. В іншому дослідженні саме дезоксихолева кислота ушкоджувала ДНК і спричиняла мутацію р53 як у кислих, так і в нейтральних умовах, причому ефект був наслідком вивільнення радикалів кисню [22, 21].

Спричиняючи пошкодження, жовчні кислоти стимулюють проліферацію тканин. Разом з активацією проліферації спостерігається пригнічення апоптозу, що може бути передумовою канцерогенезу. Це стосується не лише стравоходу, а і шлунка та товстої кишки. Цей напрям на сьогодні є предметом інтенсивних наукових досліджень як у лабораторних експериментах, так і в клініці. При цьому увагу науковців привертає саме вплив жовчних кислот на апоптоз. Відомо, що різні типи жовчних кислот діють на цей ключовий процес неоднозначно. Клітини з незмінних ділянок товстої кишки хворих на колоректальний рак при інкубації з жовчними кислотами на 90 % були резистентними до апоптозу. Така індукована жовчними кислотами нездатність до програмованої клітинної загибелі вважається однією з передумов колоректального раку [39].

УДХК перешкоджає розвитку пухлин, протидіючи туморстимулювальному ефекту інших жовчних кислот, таких як дезоксихолева кислота (ДХК) [21]. УДХК і ДХК мають різноспрямовані впливи на епідермальний фактор росту (EGFR) та експресію циклооксигенази-2, що може відігравати ключову роль у туморогенезі в товстій кишці [39]. Грунтуючись на переконливих теоретичних засадах, у деяких клінічних дослідженнях показано, що УДХК може знижувати ризик колоректального раку, але на сьогодні трайлів з високоякісним дизайном мало, вони є переважно ретроспективними.

Не вистачає переконливих доказів на користь використання УДХК для хіміопрофілактики ко-

лоректального раку. В метааналізі S. Singh [41], який охоплював 763 пацієнтів із запальними захворюваннями товстої кишки на тлі первинного склерозуючого холангіту, виявлено канцеропреventивні властивості УДХК. Препарат хоча і мав невірогідну тенденцію до зменшення ризику раку, але достовірно зменшував ризик запущених форм пухлин. Необхідно провести додаткові клінічні дослідження у цьому перспективному терапевтичному напрямі.

Дослідження раку шлунка та стравоходу проводили лише *in vitro* на культурах пухлинних клітин або на лабораторних тваринах. Припускають, що УДХК, універсально гальмуючи апоптоз, повинна негативно впливати на перебіг раку цих локалізацій, але поглиблене вивчення інтимних механізмів канцерогенезу та регуляції апоптозу виявило зворотний ефект — УДХК стимулює апоптоз ракових клітин [25, 36]. Можливо, подальші клінічні випробування доведуть позитивний лікувальний і профілактичний ефект УДХК при цих локалізаціях раку.

Апоптоз відіграє важливу роль у багатьох патологічних станах у різних тканинах, зокрема у паренхімі печінки, нирок, центральній нервовій і серцево-судинній системі. Тривають дослідження як на фундаментальному рівні, так і в клінічних умовах щодо виявлення нових зв'язків між апоптозом і захворюваннями, а також розробки ефективніших терапевтичних стратегій, які ґрунтуються на модуляції процесу апоптозу. Жовчні кислоти в цьому відношенні виявляють виражену активність.

УДХК негативно модулює мітохондріальний шлях активації за рахунок інгібування транслокації Вах, утворення активних форм кисню, виходу цитохрому С і каспази-3. Тауроурсодезоксихолева кислота пригнічує апоптоз, пов'язаний зі стресом, в ендоплазматичному ретикулумі шляхом модуляції внутрішньоклітинного рівня кальцію і пригнічення активації калпаїну і каспази-12. УДХК взаємодіє зі стероїдними рецепторами ядра, що призводить до дисоціації останніх з Hsp-90 та проникнення УДХК в ядро, де вона модулює E2F-1/p53/Вах-шлях, таким чином запобігаючи апоптозу. Нарешті, УДХК пригнічує циклін D1 і Araf-1.

Нейродегенеративні захворювання пов'язані з низкою патогенетичних процесів, які можуть спричинити процес небажаного апоптозу, зокрема внаслідок накопичення патологічних білків, агресії активними формами кисню та азоту, інгібування мітохондріального комплексу, дисбалансу кальцію та активацію Fas-рецептора смерті клітин. Нині тривають дослідження застосу-

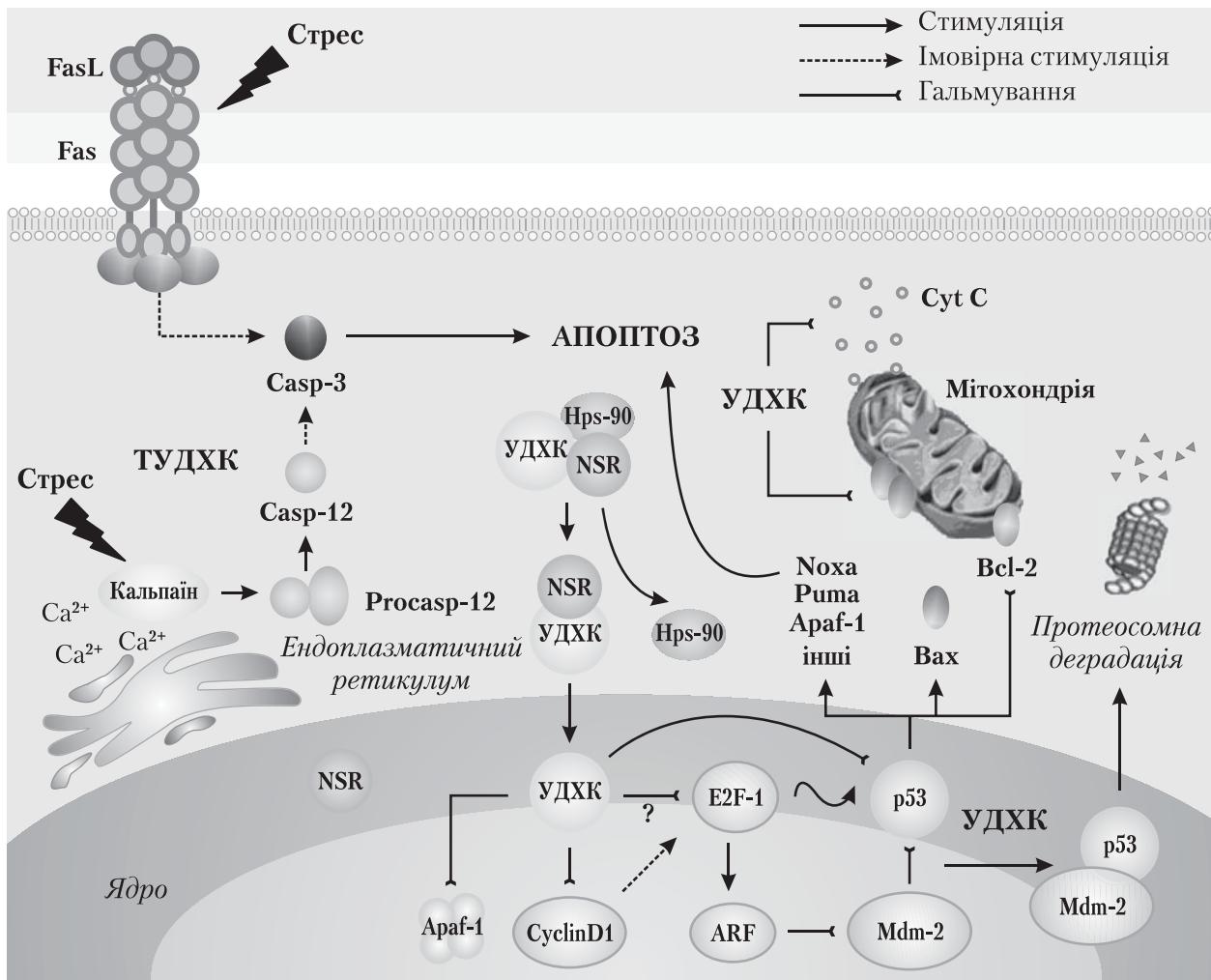


Рис. 2. Механізм інгібування апоптозу УДХК і тауроурсодезоксихолевою кислотою (ТУДХК) за J. D. Amaral та співавт. [12]: Araf-1 — apoptotic protease activating factor 1; ARF — ARF супресор пухлин; Bax, Bcl-2 — регулятори апоптозу; Casp-12, Casp-3 — каспази; Cyt C — цитохром C; Fas — поверхневий рецептор смерті клітин; Fas L — ліганд Fas-рецептора; Hsp-90 — heat shock protein; MDM-2 — Mouse double minute 2 homolog; NSR — ядерні стероїдні рецептори; Procasp-12 — прокаспаза

вання УДХК при хворобах Гантингтона, Паркінсона, Альцгеймера [35], а також спінальної травми. Є досвід успішного клінічного застосування УДХК при тяжкому офтальмологічному захворюванні — пігментному ретиніті. Антиапоптичні властивості препарату можуть бути корисними при проведенні процедури трансплантації стовбурових клітин, про що свідчать останні результати пошукових досліджень [50]. Це ще більше розширює перспективи застосування УДХК.

На сьогодні перспективною вважається розробка нових лікарських форм УДХК. Близький за хімічною формулою та біологічною активністю кон'югат УДХК з таурином має вираженіші гідрофільні властивості і легко розчиняється у воді, що робить можливим створення ін'єкційних форм препарату. Крім того, для нього характерна мінімальна токсичність.

Таке різноманіття нозологій, за яких показано призначення УДХК, а також поширеність цих недуг у популяції робить актуальним збільшення виробництва препарату. В Україні з'явився власний генерик УДХК — «Укрлів» компанії «Кусум Фарм», який є доступнішим за ціною порівняно із закордонними аналогами і володіє прийнятними терапевтичними властивостями. У вітчизняній періодиці з'явилися перші наукові публікації, які підтверджують його терапевтичні можливості. Наш власний досвід застосування «Укрліву» в добовій дозі 250–1000 мг у 75 амбулаторних хворих з біліарним рефлюкс-гастритом та рефлюкс-езофагітом засвідчив [11] значне зменшення або зникнення скарг, асоційованих з біліарним дуоденогастроезофагальним рефлюксом, діагностику якого здійснювали за допомогою добового езофаго-імпеданс-рН-моніторингу.

Таким чином, УДХК посідає важливе місце в клінічній практиці при лікуванні жовчного сладжу, жовчнокам'яної хвороби, холециститів, гепатитів, медикаментозного ураження печінки, холестагичних синдромів (первинний біліарний цироз, первинний склерозувальний холангіт). УДХК може бути корисною при рефлюкс-гастриті та езо-

фагіті з лужним рефлюксом, оскільки вона здатна нормалізувати клітинний поділ та апоптоз.

Необхідно провести рандомізовані контрольовані дослідження з низькими ризиками випадкової і систематичної похибки для точнішої оцінки терапевтичної ефективності УДХК при зазначених захворюваннях.

Список літератури

1. Белоновская Е.Б., Нарута Е.Е. и др. Профилактическое применение новых производных урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при экспериментальном алкогольном стеатогепатите // Журн. эксперим. и клинич. фармакол. — 2013. — Т. 76, № 1. — С. 25—29.
2. Долженко М.М. та ін. Вплив урсодезоксихолевої кислоти на процеси атерогенезу: як можна зменшити дозу статинів при лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2 типу та стеатогепатит // Ліки України. — 2008. — № 1. — С. 55—58.
3. Журавлёва Л.В., Кривоносова Е.М. Сравнительная характеристика гепатопротекторных средств — ключ к рациональному применению // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 4. — С. 93—101.
4. Зайцев И.А. Желчные кислоты в лечении вирусных гепатитов // Гепатология. — 2012. — № 2. — С. 18—32.
5. Зарецкий М.М., Черникова Н.М., Лобачевская Т.В. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении желчнокаменной болезни // Сучасна гастроентерол. — 2011. — № 2 (58). — С. 136—140.
6. Козлова И.В., Волков С.В. Коррекция урсосаном функциональных и структурных изменений кишечника у пациентов с отсутствием желчного пузыря // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2007. — № 4. — С. 66—72.
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на биохимические показатели крови и результаты эластографии печени у пациентов с алкогольным циррозом печени // Клин. перспективы в гастроэнтерол., гепатол. — 2010. — № 4. — С. 43—48.
8. Мельникова Н.В., Звенигородская Л.А. и др. Атерогенная дислипидемия, неалкогольный стеатогепатит, методы лечения // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2007. — № 1. — С. 28—34.
9. Селезнева Э.Я., Ильченко А.А., Чикунова Б.З. Цитопротективный эффект урсодезоксихолевой кислоты на слизистую оболочку органов гастродуоденальной зоны у больных пожилого возраста с сочетанием желчнокаменной болезни и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 3. — С. 44—47.
10. Симаненков В.И., Саблин О.А. и др. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса) при дискинезиях желчевыводящих путей // Гастроэнтерол. Санкт-Петербурга. — 2010. — № 2—3. — С. 23—26.
11. Чернобровий В.М. Біліарний рефлюкс-гастрит та рефлюкс-езофагіт: актуальні питання застосування препарату «Укрлів» — урсодезоксихолевої кислоти (перспектива добового езофаго-імпеданс-рН-моніторингу) // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 2. — С. 47—53.
12. Amaral J. D., Viana R. J. et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid // J. Lipid. Res. — 2009. — Vol. 50, N9. — P. 1721—1734.
13. Banki F, DeMeester S.R., Mason R.J. et al. Barrett's esophagus in females: a comparative analysis of risk factors in females and males // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 560—567.
14. Barthelen W., Libermann-Meffert D., Feussner H., Stein H.J. Effect of pH on human, pig and artificial bile acids preparation // Dis. Esophagus. — 1994. — Vol. 7. — P. 27—30.
15. Beuers U., Boberg K. M. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases // J. Hepatology. — 2009. — Vol. 51. — P. 237—267.
16. Chen W., Liu J.P., Gluud C. Bile acids for viral hepatitis (Review) // Cochrane. Database. Syst. Rev. — 2007. — N4. — P. CD003181.
17. Dvorak K., Payne C.M., Chavarria M. et al. Bile acids in combination with low pH induce oxidative stress and oxidative DNA damage: relevance of the pathogenesis of Barrett's esophagus // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 763—771.
18. Guarino M.P.L., Cocca S. et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, N 31. — P. 5029—5034.
19. Guarino M.P., Cong P., Cicala M. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 815—820.
20. Hofmann A.F. Herbert Falk: a vital force in the renaissance of bile acid research and bile acid therapy // Dig. Dis. — 2011. — Vol. 29, N 1. — P. 23—36.
21. Huo X., Juergens S. et al. Deoxycholic acid causes DNA damage while inducing apoptotic resistance through NF-κB activation in benign Barrett's epithelial cells // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. — 2011. — Vol. 301, N 2. — P. G278—286.
22. Jenkins G.J., D'Sousa F.R., Suzen S.H. et al. Deoxycholic acid at neutral and acid pH is genotoxic to esophageal cells through induction of ROS: the potential role of antioxidants in Barrett's esophagus // Carcinogenesis. — 2007. — Vol. 28. — P. 136—142.
23. Knas M., Dutkiewicz E., Szajda S.D. et al. Ursodeoxycholic acid — panacea for liver diseases? // E&C Hepatology. — 2006. — Vol. 2. — P. 12—19.
24. Lazaridis K.N., Gores G.J. et al. Ursodeoxycholic acid mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders // J. Hepatol. — 2001. — Vol. 35. — P. 134—146.
25. Lim S.C., Duong H.Q. et al. Lipid raft-dependent death receptor 5 (DR5) expression and activation are critical for ursodeoxycholic acid-induced apoptosis in gastric cancer cells // Carcinogenesis. — 2011. — Vol. 32, N 5. — P. 723—731.
26. Lim S.C., Duong H.Q. et al. Pro-apoptotic role of the MEK/ERK pathway in ursodeoxycholic acid-induced apoptosis in SNU601 gastric cancer cells // Oncol. Rep. — 2012. — Vol. 28, N4. — P. 1429—1434.
27. Makino I., Shinozaki K. et al. Dissolution of cholesterol gallstones by long-term administration of ursodeoxycholic acid // Nihon. Shokakibyō. Gakkai. Zasshi. — 1975. — Vol. 72, N6. — P. 690—702.
28. Matsuhisa T., Tsukui T. Relation between reflux of bile acids into the stomach and gastric mucosal atrophy, intestinal metaplasia in biopsy specimens // J. Clin. Biochem. Nutr. — 2012. — Vol. 50, N 3. — P. 217—221.
29. May G.R., Sutherland L.R. et al. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1993. — Vol. 7, N 2. — P. 139—148.
30. Orlando R., Azzalini L., Orlando S., Lirussi F. Bile acids for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis // Cochrane Database Syst. Rev. — 2007. — N 1. — P. CD005160.
31. Pelletier G., Roulot D., Davion T. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcohol-induced cirrhosis and jaundice // Hepatology. — 2003. — Vol. 37, N4. — P. 887—892.

32. Pietu F, Guillaud O, Walter T. et al. Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: long-term results. // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 36, N 2. — P. 146—155.
33. Poropat G., Giljaca V. et al. Bile acids for primary sclerosing cholangitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — N 1. — CD003626.
34. Portincasa P., Ciaula A.D. et al. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 3. — P. 7—20.
35. Ramalho R. M., Borralho P. M. et al. Tauroursodeoxycholic acid modulates p53-mediated apoptosis in Alzheimer's disease mutant neuroblastoma cells // *J. Neurochem.* — 2006. — Vol. 98. — P. 1610—1618.
36. Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 54, N 5. — P. 1011—1019.
37. Roma M. G., Toledo F. D., Boaglio A. C. et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications // *Clin. Sci. (Lond).* — 2011. — Vol. 121. — P. 523—544.
38. Rudic J. S., Poropat G., Krstic M. N. et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — N 12. — P. CD000551.
39. Serfaty L. Chemoprevention of colorectal cancer with ursodeoxycholic acid: pro // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 36, suppl. 1. — P. 53—60.
40. Siddique A., Kowdley K. V. Approach to a patient with elevated serum alkaline phosphatase // *Clin. Liver Dis.* — 2012. — Vol. 16, N 2. — P. 199—229.
41. Singh S., Khanna S. et al. Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease— P. a systematic review and meta-analysis // *Inflamm. Bowel. Dis.* — 2013. — Vol. 19, N 8. — P. 1631—1638.
42. Sobola G. M., O'Connor H. J., Dewar E. P. et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa // *J. Clin. Pathol.* — 1993. — Vol. 46. — P. 235—240.
43. Stein H. J., Kauler W. K., Feussner H., Siewert J. R. Bile acids as component of the duodenogastric refluxate: detection, relationship to bilirubin, mechanism of injury, and clinical relevance // *Hepatogastroenterology.* — 1999. — Vol. 46. — P. 66—73.
44. Thao T. D., Ryu H. C., Yoo S. H. et al. Antibacterial and anti-atrophic effects of a highly soluble, acid stable UDCA formula in *Helicobacter pylori*-induced gastritis // *Biochem. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 75, N 11. — P. 2135—2146.
45. Tomida S., Abei M., Yamaguchi T. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis // *Hepatology.* — 1999. — Vol. 30. — P. 6—13.
46. Triantos C. K., Koukias N. M., Nikolopoulou V. N., Burroughs A. K. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 34, N 8. — P. 901—910.
47. Vaezi M. V., Richter J. E. Importance of duodeno-gastro-esophageal reflux in the medical outpatient practice // *Hepatogastroenterology.* — 1999. — Vol. 46. — P. 40—47.
48. Venneman N. G., Besselink M. G., Keulemans Y. C. et al. Ursodeoxycholic acid exerts no beneficial effect in patients with symptomatic gallstones awaiting cholecystectomy // *Hepatology.* — 2006. — Vol. 43. — P. 1276—1283.
49. Vere C. C., Cazacu S., Comanescu V. Endoscopic and histological features in bile reflux gastritis // *Rom. J. Morphol. Embryol.* — 2005. — Vol. 46. — P. 269—274.
50. Wang L., Li J., Liu H. et al. A pilot study of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transfusion in patients with primary biliary cirrhosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 28, suppl. 1. — P. 85—92.
51. Wang S. Y., Tang H. M., Chen G. Q. Effect of ursodeoxycholic acid administration after liver transplantation on serum liver tests and biliary complications: a randomized clinical trial // *Digestion.* — 2012. — Vol. 86, N 3. — P. 208—217.
52. Wree A., Dechene A. et al. Steroid and ursodesoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury // *Digestion.* — 2011. — Vol. 84, N 1. — P. 54—59.
53. Wu S. D., Li L., Wang J. Y. Ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 24, N 11. — P. 1247—1253.
54. Zhang Y., Yang X. et al. Histological features of the gastric mucosa in children with primary bile reflux gastritis // *World. J. Surg. Oncol.* — 2012. — Vol. 10. — P. 27.

В. Н. Чернобровый, С. Г. Мелащенко

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Урсодезоксихолевая кислота: клиническая практика (прошлое и настоящее)

Представлен обзор литературы, посвященной использованию урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) для лечения холестериновых желчных камней, желчного сладжа, холециститов, гепатитов, медикаментозного поражения печени, холестатических синдромов (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит и т. д.). Кроме того, УДХК снижает негативное влияние эндогенных желчных кислот на слизистые оболочки пищеварительного тракта благодаря антиоксидантным свойствам, способности к нормализации клеточного деления и апоптоза, что обосновывает ее назначение при рефлюкс-гастрите и эзофагите со щелочным рефлюксом. Молекула УДХК обладает свойствами мощного ингибитора классического пути апоптоза, хотя механизм этой активности еще предстоит уточнить. Данные недавно проведенных метаанализов и систематических обзоров в большинстве случаев подтвердили благоприятное влияние УДХК на биохимические показатели, гистологическую картину поражений и клинические проявления при перечисленных выше заболеваниях. Тем не менее ни один из них не смог доказать увеличения выживаемости пациентов. Авторы всех метаанализов подчеркивают, что необходимо провести рандомизированные контролируемые исследования с низкими рисками случайной и систематической ошибки для более точной оценки терапевтической эффективности УДХК при упомянутых заболеваниях.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, желчные камни, рефлюкс желчи, холестатический синдром, апоптоз.

V. M. Chernobrovyi, S. G. Melashchenko

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Ursodesoxycholic acid and clinical practice in the historical and contemporary context

This article provides an overview of literature devoted to the use of ursodesoxycholic acid (UDCA) in the treatment of cholesterol gallstones, biliary sludge, cholecystitis, hepatitis, drug-induced liver injury, cholestatic syndromes (primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, etc.). Simultaneously UDCA reduces negative effects of endogenous bile acids on gut mucosa due to anti-oxidative properties, ability to normalize the cell division and apoptosis that substantiates its prescription at reflux-gastritis and alkaline refluxesophagitis. UDCA molecule has been described as potent inhibitors of classic pathways of apoptosis, although its precise mode of action remains to be clarified. Data of recent meta-analyses and systemic reviews in most cases confirmed beneficial effect UDCA on liver biochemical parameters, on histological progression and on clinical presentation at listed above diseases. However, none of these reviews could prove increasing of the patients' survival rate. The authors of all meta-analyses emphasized the urgency of the new well-designed randomized controlled trials with low risk of bias and low risks of random errors examining the effects of UDCA for these diseases.

Key words: ursodeoxycholic acid, gallstones, bile reflux, cholestatic syndromes, apoptosis.

Контактна інформація

Чернобровий Вячеслав Миколайович, д. мед. н., проф., зав. кафедри

21027, м. Вінниця-27, а/с 2879

E-mail: pavlova01963@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 18 грудня 2013 р.