

# Безопасность урсодезоксихолевой кислоты: доказательства или слухи о токсичности?

Э.П.Яковенко<sup>✉1</sup>, С.С.Вялов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>✉</sup>epia\_1940@mail.ru

В статье изучаются особенности применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в аспекте безопасности и рисков нежелательных реакций. Анализируются инструкции по медицинскому применению, результаты токсикологических исследований на животных, клинических исследований на пациентах с разной патологией, приводятся метаанализы результатов исследований. В статье приводятся актуальные данные об использовании УДХК при беременности и в детском возрасте. Учитывая особенности зарегистрированных в инструкции показаний в детском возрасте, обсуждается возможность использования УДХК в педиатрии. Инструкция по медицинскому применению является официальным документом, утвержденным Минздравом России, в основание ее положены данные исследований, что подтверждает безопасность применения в педиатрической практике. Изучаются терапевтические возможности УДХК, эффективность и безопасность. В результате анализа многочисленных исследований не обнаружено свидетельств токсичности или низкого профиля безопасности УДХК. Напротив, большое количество исследований посвящено категориям пациентов, являющихся эталоном безопасности, подтверждают отсутствие токсичности и высокую эффективность УДХК. Сообщения о токсичности УДХК следует считать некорректными и необоснованными.

**Ключевые слова:** урсодезоксихолевая кислота, безопасность, токсичность, побочные эффекты, нежелательные эффекты.

**Для цитирования:** Яковенко Э.П., Вялов С.С. Безопасность урсодезоксихолевой кислоты: доказательства или слухи о токсичности? Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 27–31. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.27-31

## Review

### Safety of ursodeoxycholic acid: evidence or rumors about toxicity?

E.P.Yakovenko<sup>✉1</sup>, S.S.Vialov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

<sup>2</sup>People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 6

<sup>✉</sup>epia\_1940@mail.ru

#### Abstract

The article studies the characteristics of ursodeoxycholic acid (UDCA) application in terms of safety and the risk of adverse effects. We have analyzed the instructions of medical application, the results of toxicological studies using animals, clinical trials of patients with different pathologies and meta-analysis of the results of the studies. This article deals with the actual results on the use of UDCA in pregnancy and childhood. We discuss the possibility of the usage the UDCA in pediatric patients, according to the characteristics of application of registered instruction in childhood. The instruction of medical application is an official document approved by the Ministry of Health, at the baseline of it are placed the results of the studies that confirm the safety of the usage of UDCA in pediatric practice. We have studied the therapeutic possibilities of UDCA usage and the safety and efficacy. As follows from the analysis of numerous studies we have found no evidence of toxicity or low-profile safety of the usage of UDCA. In contrast, the large number of studies are devoted to the categories of patients the so-called safety standard, confirm the absence of toxicity and high efficiency of UDCA. The reports of toxicity of UDCA should be considered incorrect and unfounded.

**Key words:** ursodeoxycholic acid, safety, toxicity, side effects, adverse effects.

**For citation:** Yakovenko E.P., Vialov S.S. Safety of ursodeoxycholic acid: evidence or rumors about toxicity? Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 27–31. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.27-31

В течение последних лет были проведены и продолжают проводиться большое количество исследований, посвященных механизмам действия, оценке эффективности терапии при разных заболеваниях, а также выявлению побочных эффектов хорошо известного препарата – урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Данный препарат с исторической точки зрения известен достаточно давно. Документы, сохранившиеся с эпохи Древнего Китая, свидетельствуют о применении медвежьей желчи, содержащей УДХК, еще за 2000 лет до н.э. В связи с тем, что УДХК является естественным компонентом желчи всех млекопитающих и в больших количествах содержится в желчи черного медведя (до 39%), в несколько меньших – в желчи бурого медведя (17–19%) и у человека (1–5%), следует предполагать, что она не обладает токсичностью, гепатотоксичностью и тератогенностью [1, 2].

История научного исследования УДХК началась в 1970-х годах после широкого внедрения метода синтеза препарата без использования желчи медведей. Начальные работы бы-

ли сфокусированы на изменениях в составе желчи, защитных свойствах в отношении гепатоцитов, секреции бикарбонатов при применении УДХК. Это стало обоснованием для первоначальной регистрации показаний к применению препарата. Спустя много лет стало известно и о других механизмах действия, включая антиапоптотический эффект, защиту от прямого повреждения холангиоцитов собственными желчными кислотами, стимуляцию гепатобиллюлярной секреции. Результаты дальнейших исследований раскрыли другие механизмы действия, что позволило расширить спектр показаний для применения УДХК.

С точки зрения безопасности лекарственных средств практически все исследования, посвященные любому препарату, концентрируются и анализируются в Управлении по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) и в Европейском агентстве по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA). Кроме того, одним из условий регистрации препарата, в том числе и на территории России, является прове-

дение исследований по его безопасности. За все время использования УДХК в мире, а это около 60 лет, не было представлено достаточно данных о наличии каких-либо существенных побочных действий или токсичности у данного препарата. В связи с этим FDA было разрешено использовать УДХК у беременных и препарат отнесен к категории В (в нее входят лекарства, при исследовании которых на животных не выявлено тяжелых рисков или побочных эффектов у женщин в I триместр беременности). ЕМЕА разрешил использовать УДХК детям с 1-го месяца жизни и не прекращать использование препарата женщинам в течение всего срока беременности при наличии медицинских показаний. В России препарат разрешен к применению детям с 0 лет, поскольку УДХК не имеет возрастных ограничений.

Таким образом, учитывая разрешение использовать препарат у беременных и детей, можно сделать логический вывод о безопасности УДХК. Тем не менее для большей доказательности обратимся к результатам исследований. Анализ базы данных научных публикаций PubMed показывает ежегодно возрастающее количество работ по изучению УДХК, расширение показаний к ее использованию, что свидетельствует о глубокой изученности препарата с точки зрения как выявления новых механизмов действия, так и его безопасности.

### Принцип оценки безопасности препарата

Первоначальная оценка безопасности любого лекарственного средства начинается с анализа его механизма действия, с учетом которого ставится вопрос о возможности развития нежелательных явлений.

В настоящее время доказаны 4 механизма действия УДХК: замещение токсичных эндогенных желчных кислот, цитопротективный эффект в отношении гепатоцитов и холангиоцитов, иммуномодулирующее действие, холеретический эффект [3].

Исходя из одного из них, а именно замещения пула собственных желчных кислот и холеретического эффекта, возможно развитие диареи при использовании препарата в больших дозировках: 28–30 мг/кг или более 1000 мг/сут. Однако с учетом режима дозирования по массе тела данное побочное действие может касаться только пациентов с ожирением и устраняется снижением дозировки, не требующим отмены терапии [4].

Вторичная оценка безопасности проводится в экспериментах на животных. Безопасность УДХК доказана множеством экспериментальных токсикологических исследований. Два 24-месячных исследования на мышах доказали, что УДХК в дозе 1000 мг/кг в сутки не обладает онкогенностью. При перерасчете на взрослого человека массой тела 50 кг эта доза в 5,4 раза превышает максимальную рекомендованную 15 мг/кг в сутки. Исследование по безопасности УДХК в дозах, в 29 раз превышающих допустимые, а именно 2800 мг/кг в сутки, не выявило побочного действия на репродуктивную систему животных. Даже максимальные разовые дозы из расчета 10 г/кг массы тела для мышей и собак не были летальными [5].

Далее, как третий этап изучения безопасности лекарственного средства, исследуются клинические побочные эффекты, а также возможность применения у беременных и в детском возрасте.

### УДХК у беременных как эталон безопасности

Рекомендации американского надзорного органа FDA относят УДХК к категории В, что означает разрешение использования препарата в любом триместре беременности при наличии показаний. Кроме того, на основании множества исследований безопасности УДХК последняя была включена в рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации для лечения холестаза беременных. Экспериментальные исследования показали безопасность

УДХК у беременных животных в дозировках, в 22 раза превышающих допустимые у мышей и в 7 раз – у кроликов без негативного воздействия на плод [5].

Метаанализ 21 клинического исследования, включающего 1197 беременных женщин, показал, что частота выявленных побочных и нежелательных явлений при использовании УДХК не отличалась от плацебо, и подтвердил безопасность применения препарата при беременности. Другой метаанализ 10 клинических исследований, включавших 727 пациенток с холестазом беременных, также не выявил отличий по нежелательным явлениям между УДХК и плацебо. Два не менее интересных исследования, включавших 515 и 303 детально обследованных беременных женщин с холестазом, показали отсутствие нежелательных явлений, а также негативных эффектов на организм матери и плода на фоне терапии УДХК [6, 7].

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) является причиной более 20% всех гепатопатий во время беременности. Во многих исследованиях было показано, что прием УДХК при ВХБ эффективно купирует кожный зуд, нормализует биохимические показатели печени, существенно снижает риск преждевременных родов и абсолютно безопасен как для плода, так и для матери, в том числе и при приеме в дозировке 20 мг/кг в сутки [8].

Прогноз для плода при терапии УДХК улучшается за счет достоверного снижения частоты преждевременных родов, дистресса плода и других неонатальных нарушений. Так, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, включавшее 68 беременных с развившимся на поздних сроках ВХБ и получавших УДХК, показало значительное снижение уровней сывороточных трансаминаз и желчных кислот, что приводило к достоверному улучшению прогноза у плода, уменьшению риска дистресса плода и снижению частоты преждевременных родов. В другом исследовании, включающем 130 беременных с холестазом, проводилось сравнение эффективности терапии УДХК и дексаметазоном в сравнении с плацебо. В результате оказалось, что эффективность УДХК была достоверно выше, чем при использовании плацебо или дексаметазона [9, 10].

В большом количестве исследований, посвященных безопасности и эффективности УДХК у беременных, было установлено, что препарат снижает сывороточные концентрации желчных кислот в организме матери, не приводит к повышению содержания токсичных желчных кислот, а также не обладает тератогенным или токсическим влиянием на плод [11–13].

### УДХК у детей как эталон безопасности

Перед внесением в инструкцию по применению лекарственного препарата информации о возможности применения его в детском возрасте проводится огромное количество исследований по подтверждению его безопасности. Несоизмеримо большее, по сравнению со взрослыми. Поэтому сам факт регистрации препарата в детской форме уже говорит о безопасности препарата. УДХК доступна в детской форме в виде суспензии во многих странах мира. В одной статье невозможно осветить весь объем исследований, проведенных у детей. Тем не менее некоторые из них очень наглядно демонстрируют как безопасность, так и эффективность УДХК у детей. Например, в двух исследованиях, включающих 56 и 118 новорожденных с холестазом, при изучении эффективности и безопасности УДХК не было выявлено побочных эффектов и токсичности препарата.

И наиболее наглядным является исследование у 22 детей с эпилепсией и лекарственной гепатотоксичностью, в котором было показано выраженное и статистически достоверное снижение уровня трансаминаз и улучшение клинической картины гепатита при использовании

УДХК. Кроме того, длительное применение высоких доз УДХК, вплоть до 40 мг/кг в сутки, при муковисцидозе существенно не повышало частоту развития побочных реакций, в том числе новообразований. Эти данные, безусловно, позволяют подтвердить отличный профиль безопасности препарата и считать необоснованными утверждения о гепатотоксичности или цитотоксичности УДХК [14, 15].

### **Влияние УДХК на цитолиз гепатоцитов и холангиоцитов**

Обзорная статья P.Angulo сообщает об эффективности УДХК и ее множественной гепатопротективной активности, в том числе модификации пула желчных кислот, снижении уровня эндогенных токсичных желчных кислот и повышении уровня нетоксичных экзогенных. Гидрофильная УДХК защищает гепатоциты и холангиоциты от некроза и апоптоза, вызванного гидрофобными желчными кислотами при холестазах. История изучения желчных кислот успешно подтвердила этот факт более чем 50-летним безопасным применением УДХК. Практический аспект применения УДХК в рекомендованных дозировках не приводит к значимому изменению концентраций токсичных желчных кислот [3].

### **УДХК предотвращает фиброз и повреждение печени**

В работах T.Peterson и соавт., B.Bouscarel и соавт. доказано ингибирующее воздействие УДХК на циклический аденозинмонофосфат путем активации протеинкиназы С. Авторы исследований делают выводы о том, что данный механизм препятствует развитию фиброза за счет тромбоцит-доставляемого фактора роста (PDGF), который стимулирует повторный захват и секрецию желчных кислот, что является начальным механизмом защиты при холестазах. Подобные свойства УДХК являются протективными и ни в коей мере не говорят о токсичности УДХК. Наоборот, приведенные данные подтверждают положительное патогенетическое действие УДХК в лечении заболеваний печени и дают обоснование ее эффективности [16, 17].

### **Иммуномодулирующее действие УДХК**

УДХК показала способность активировать рецепторы глюкокортикоидов, может также иметь прямое иммуносупрессивное действие посредством действия на продукцию иммуноглобулинов и цитокинов иммунокомпетентными

клетками. Клинически терапия УДХК снижает уровень сывороточного иммуноглобулина М, антимитохондриальных антител и антител к пируваткиназе. Важно понимать, что токсический уровень гидрофобных желчных кислот при холестазах может быть обратим за счет лечения УДХК [18, 19].

### **УДХК улучшает детоксикацию за счет глутатиона**

В исследовании, проводимом P.Pemberton и соавт., изучалось влияние УДХК на уровень глутатиона, трансаминазы и перекисное окисление липидов у пациентов с первичным билиарным циррозом. По результатам исследования пониженный уровень глутатиона в плазме восстановился до нормальных цифр и значительно снизились показатели трансаминаз. Исследователи рекомендуют сочетать прием УДХК с антиоксидантами [20].

### **УДХК: терапевтические перспективы**

Исследование S.Joo и соавт. показало, что действие УДХК, направленное на снижение воспаления за счет ингибирования провоспалительных цитокинов, может иметь огромное значение в лечении нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера, за счет уменьшения воспаления в микроглии. В исследовании R.Ramalhó и соавт. доказано, что УДХК и ее метаболит тауро-УДХК ингибируют апоптоз, стабилизируют мембраны митохондрий, ингибируют активацию каспаз; упоминается о возможном увеличении выживаемости. Также отмечено, что УДХК имеет отличную переносимость и безопасность во всех исследованных дозировках при боковом амиотрофическом склерозе. Ни один из авторов не указывает негативного влияния УДХК на какие-либо органы или ткани [21, 22].

Исследование C.Fimognari и соавт. сообщает, что УДХК ингибирует апоптоз обычных клеток и индуцирует апоптоз (гибель) именно опухолевых клеток, обсуждает потенциал использования производных УДХК для лечения опухолевых заболеваний [23, 24].

### **УДХК как лекарственный препарат**

В действии УДХК при холестагических заболеваниях печени важную роль играют такие механизмы, как влияние на общий пул желчных кислот, иммуномодулирующий эффект, противовоспалительное действие, защита клеток печени и эпителия желчных протоков, а также влияние на апоптоз.

Подавляющее число контролируемых исследований, включающих в общей сложности более 1 тыс. пациентов на разных стадиях первичного билиарного цирроза, свидетельствует о высокой или очень высокой эффективности УДХК. Так, УДХК в дозе 13–15 мг/кг в день достоверно уменьшает выраженность симптомов у большинства пациентов. Кожный зуд, доставляющий наибольшие неудобства, значительно уменьшается или даже полностью купируется, что приводит к существенному улучшению качества жизни. Кроме того, улучшаются или полностью нормализуются биохимические показатели печени. УДХК является препаратом 1-й линии при первичном билиарном циррозе [25–28].

В сравнительных рандомизированных исследованиях было показано достоверное улучшение биохимических показателей и гистологии печени у пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), получавших УДХК. Терапия УДХК достоверно снижает частоту развития холангиокарциномы при ПСХ, а также частоту колоректального рака у пациентов с ПСХ и сопутствующим язвенным колитом. Этот превентивный эффект может быть более или менее выражен у разных групп пациентов в зависимости от варианта полиморфизма генов [29–31].

Независимый обзор исследований, включающий 7119 пациентов, принимающих УДХК, и 14 238 пациентов, не принимающих УДХК, наблюдаемых в течение 10 лет, сделал однозначный вывод о снижении риска развития колоректального рака на фоне терапии УДХК [32].

В работах В.Г.Радченко показана усредненная динамика желчнокаменной болезни на фоне терапии УДХК. Уменьшение размеров конкрементов в течение 3 мес наблюдается у 85% пациентов, а эффективность растворения составляет в среднем 2,86 мм за 3 мес [33]. УДХК высокоэффективен при билиарном сладже. Исследования последних лет показали, что УДХК обладает также выраженным противовоспалительным эффектом, улучшая показатели клеточного иммунитета в мышечной оболочке желчного пузыря у пациентов с желчнокаменной болезнью [34].

Высокий риск образования желчных камней отмечается у страдающих ожирением больных после операции с целью быстрого снижения массы тела. На фоне терапии УДХК камни формировались значительно реже, чем без терапии. Аналогичным образом УДХК (600 мг/сут) достоверно предотвращает образование желчных камней у пациентов, находящихся на многонедельных разгрузочных диетах в связи с патологическим ожирением [35, 36].

У пациентов с муковисцидозом в рандомизированных контролируемых исследованиях показано достоверное улучшение клинических и лабораторных показателей, а также алиментарного статуса и гистологических показателей печени на фоне терапии УДХК. Лечение УДХК является единственным эффективным терапевтическим подходом у больных муковисцидозом [37].

Первые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования показали, что УДХК предупреждает переход острого гепатита В в хроническую форму. В последующих клинических исследованиях, в том числе в контролируемых и двойных слепых, терапия УДХК достоверно снижала уровень трансаминаз при хронических вирусных гепатитах В и С, способствуя уменьшению частоты рецидивов и снижению риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [38].

Повышение дозы УДХК приводило к снижению уровня аланиновой, аспарагиновой трансаминаз и  $\gamma$ -глутамил-трансаминазы в сыворотке крови у пациентов с вирусным гепатитом С и компенсированным циррозом печени, связанным с вирусом гепатита С, способствуя уменьшению активности заболевания печени. В низких дозах УДХК достоверно снижала риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени, связанным с гепатитом С [39, 40].

Высокая эффективность УДХК при вирусном гепатите С позволила исследовательской группе по стандартизации лечения вирусных гепатитов при Министерстве здравоохранения, труда и благосостояния Японии включить УДХК в Национальные стандарты терапии хронического гепатита С и связанного с ним цирроза печени [41].

На основании множества исследований УДХК включена в рекомендации по лечению неалкогольной жировой болезни печени. Метаанализ, включающий 12 рандомизированных клинических исследований, проведенных у 1160 пациентов в течение 6 мес, показал интересные результаты. Монотерапия УДХК значимо и статистически достоверно улучшает функцию печени, а также эффективна при стеатозе и фиброзе печени. Также улучшение происходит и при комбинированной терапии УДХК с витамином Е. В исследовании не было отмечено значимых побочных эффектов или нежелательных явлений на фоне терапии УДХК, тем более в отношении функции печени [42, 43].

## Выводы

1. Подход к оценке безопасности лекарственного препарата должен быть методичным и последовательным, исходить из принципов рациональности, изучать безопасность в эксперименте, на здоровых добровольцах, при патологии и включать результаты метаанализов.
2. Эффективность и безопасность УДХК подтверждена множеством клинических исследований и многолетним опытом применения, в том числе в акушерской и педиатрической практике. Безопасность УДХК оценена в экспериментах на животных. В исследованиях не выявлено токсичности, канцерогенности и тератогенности.
3. Эффективность УДХК доказана при жировой болезни печени, гепатитах разного генеза, холестатических заболеваниях печени и в профилактике колоректального рака, а также желчнокаменной болезни.

## Литература/References

1. Hagey LR, Crombie DL, Espinosa E et al. Ursodeoxycholic acid in the Ursidae: Biliary bile acids of bears, pandas, and related carnivores. *J Lipid Res* 1993; 34: 1911–7.
2. Hofmann AF. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug. *Scand J Gastroenterol* 1994; 204: 1–15. DOI: 10.3109/00365529409103618
3. Angulo P. Use of ursodeoxycholic acid in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4 (1): 37–44. DOI: 10.1007/s11894-002-0036-9
4. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50 (3): 808–14. DOI: 10.1002/hep.23082
5. www.fda.gov
6. Joutsiniemi T, Timonen S, Linden M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: observational study of the treatment with low-dose ursodeoxycholic acid. *BMC Gastroenterol* 2015; 15 (1): 92. DOI: 10.1186/s12876-015-0324-0
7. Grymowicz M, Czajkowski K, Smolarczyk R. Pregnancy course in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy treated with very low doses of ursodeoxycholic acid. *Scand J Gastroenterol* 2015; 1–8. DOI: 10.3109/00365521.2015.1064990
8. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskis L. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129 (3): 894–901. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.06.019
9. Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Huajong Univ Sci Technol Med Sci* 2006; 26 (3): 350–2. DOI: 10.1007/bf02829573
10. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42: 1399–405. DOI: 10.1002/hep.20952
11. Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L. The reversed fetomaternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid. *PLoS One* 2014; 9(1): e83828. DOI: 10.1371/journal.pone.0083828
12. Bries D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol* 2002; 1: 20–8. DOI: 10.1016/s0168-8278(98)80694-6

13. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467–74. DOI: 10.1002/hep.20336
14. Simić D, Milojević I, Bogićević D. Preventive effect of ursodeoxycholic acid on parenteral nutrition-associated liver disease in infants. *Srp Arh Celok Lek* 2014; 142 (3–4): 184–8. DOI: 10.2298/sarh1404184s
15. Thibault M, McMahon J, Faubert G. Parenteral nutrition-associated liver disease: a retrospective study of ursodeoxycholic Acid use in neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014; 19 (1): 42–8. DOI: 10.5863/1551-6776-19.1.42
16. Peterson TC, Slys G, Isbrucker R. The inhibitory effect of ursodeoxycholic acid and pentoxifylline on platelet derived growth factor-stimulated proliferation is distinct from an effect by cyclic AMP. *Immunopharmacology* 1998; 39 (3): 181–91. DOI: 10.1016/s0162-3109(98)0021-6
17. Bouscarel B, Gettys TW, Fromm H, Dubner H. Ursodeoxycholic acid inhibits glucagon-induced cAMP formation in hamster hepatocytes: a role for PKC. *Am J Physiol* 1995; 268 *Helvetica Light*(2; Pt 1): G300–10.
18. Corpechot C, Carrat F, Bahr A et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005; 128 (2): 297–303. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.009
19. Poupon R. Treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid, budesonide and fibrates. *Dig Dis* 2011; 29 (1): 85–8. DOI: 10.1159/000324139
20. Pemberton PW, Aboutwerat A, Smith A, Warnes TW. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis improves glutathione status but fails to reduce lipid peroxidation. *Redox Rep* 2006; 11 (3): 117–23. DOI: 10.1179/135100006x116600
21. Joo SS, Kang HC, Won TJ, Lee DI. Ursodeoxycholic acid inhibits pro-inflammatory receptors, IL-1 beta and nitric oxide in rat microglia. *Arch Pharm Res* 2003; 26 (12): 1067–73. DOI: 10.1007/bf02994760
22. Ramalho RM, Viana RJ, Low WC et al. Bile acids and apoptosis modulation: an emerging role in experimental Alzheimer's disease. *Trends Mol Med* 2008; 14 (2): 54–62. DOI: 10.1016/j.molmed.2007.12.001
23. Fimognari C, Lenzi M, Cantelli-Forti G, Hrelia P. Apoptosis and modulation of cell cycle control by bile acids in human leukemia T cells. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1171: 264–9. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04710.x
24. Hiramatsu K, Matsumoto Y, Miyazaki M et al. Inhibition of hepatocytes growth factor production in human fibroblasts by ursodeoxycholic acid. *Biol Pharm Bull* 2005; 28 (4): 619–24. DOI: 10.1248/bpb.28.619
25. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006; 130 (3): 715–20. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.029
26. Shi J, Li Z, Zeng X et al. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Res* 2009; 39 (9): 865–73. DOI: 10.1111/j.1872-034x.2009.00527.x
27. ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR; Dutch PBC Study Group. Prognosis of ursodeoxycholic Acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (9): 2044–50. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00699.x
28. Lee J, Belanger A, Doucette JT et al. Transplantation trends in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (11): 1313–5. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.07.015
29. Wertheim BC, Smith JW, Fang C et al. Risk modification of colorectal adenoma by CYP7A1 polymorphisms and the role of bile acid metabolism in carcinogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5 (2): 197–204. DOI: 10.1158/1940-6207.ccrp-11-0320
30. Rost D, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Stiehl A. Effect of high-dose ursodeoxycholic acid on its biliary enrichment in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004; 40 (3): 693–8. DOI: 10.1002/hep.20370
31. Serfaty L, Bissonnette M, Poupon R. Ursodeoxycholic acid and chemoprevention of colorectal cancer. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34 (10): 516–22. DOI: 10.1016/j.gcb.2010.05.005
32. Huang WK, Hsu HC, Liu JR et al. The Association of Ursodeoxycholic Acid Use With Colorectal Cancer Risk: A Nationwide Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (11): e2980. DOI: 10.1097/md.0000000000002980
33. Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Ситкин С.И. и др. Медикаментозный литолиз препаратом «Урсофальк». Усовершенствованная медицинская технология. СПб.: Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, СПбГМА им. И.И.Мечникова, 2010. / Radchenko V.G., Safronenkova I.G., Sitkin S.I. i dr. Medikamentoznyy litoliz preparatom «Ursolfalk». Uovershenstvovannaia meditsinskaia tekhnologiia. SPb.: Komitet po zdavoookhraneniui Pravitel'stva Sankt-Peterburga, SPbGMA im. I.I.Mechnikova, 2010. [in Russian]
34. Carotti S, Guarino MP, Cicala M et al. Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22 (8): 866–73, e232. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01510.x
35. Sugerman HJ, Brewer WH, Shiffman ML 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; 169 (1): 91–6. DOI: 10.1016/s0002-9610(99)80115-9
36. Shiffman ML, Kaplan GD, Brinkman-Kaplan V, Vickers FF. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Ann Intern Med* 1995; 122 (12): 899–905. DOI: 10.7326/0003-4819-122-12-199506150-00002
37. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13 (6): 529–36. DOI: 10.1097/mcp.0b013e3282f10a16
38. Chen W, Liu J, Glud C. Bile acids for viral hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD003181. DOI: 10.1002/14651858.cd003181.pub2
39. Sato S, Miyake T, Tobita H et al. A dose-up of ursodeoxycholic acid decreases transaminases in hepatitis C patients. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (22): 2782–6. DOI: 10.3748/wjg.15.2782
40. Taro K, Fujiyama S, Ohkawa S et al. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 (1): 164–9.
41. Omata M, Yoshida H, Toyota J et al. A large-scale multicenter double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2007; 56 (12): 1747–53. DOI: 10.1136/gut.2007.120956
42. Xiang Z, Chen YP, Ma KF et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 140. DOI: 10.1186/1471-230x-13-140
43. Pietu F, Guillaud O, Walter T et al. Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with non-alcoholic steatohepatitis: Long-term results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 146–55. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.10.011

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Яковенко Эмилия Прохоровна** – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии ФУВ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: epia\_1940@mail.ru

**Вялов Сергей Сергеевич** – канд. мед. наук, доц. каф. общей практики ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: svialov@mail.ru