

УДК 616-035.1

<https://doi.org/10.52420/umj.24.5.116>

<https://elibrary.ru/YHXYLD>



## Урсодезоксихолевая кислота — многофункциональное средство в гастроэнтерологии

Нина Борисовна Ковалёва<sup>✉</sup>

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ [kovaleva-nb.nina@yandex.ru](mailto:kovaleva-nb.nina@yandex.ru)

### Аннотация

**Введение.** Синтезированная в 1950-е гг. урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является высокоэффективным лекарственным средством гепатопротекции. Диапазон присущих ей плеiotропных свойств хорошо изучен — это литолитический, гипохолестатический, иммуномодулирующий, антиапоптотический и другие эффекты.

**Цель работы** — обсуждение фармакологических эффектов УДХК и результатов ее клинического применения при наиболее распространенных заболеваниях печени и желчного пузыря.

**Материалы и методы.** Для составления обзора использованы российские и зарубежные публикации, которые отбирались по принципу наилучшего соответствия целям работы и ключевым словам в электронных базах PubMed и eLibrary.ru, а также печатных источниках за период с 1981 г. по 2025 г.

**Результаты и обсуждение.** Мультицелостное профилактическое и лечебное влияние УДХК включает в себя гепатопротективный эффект при гепатитах вирусной и алкогольной этиологии, улучшение клинико-лабораторных показателей при холестазах, снижение уровня холестерина при неалкогольной жировой болезни печени, литолитическое действие при билиарном сладке и желчнокаменной болезни, а также потенциальную способность к онкопревенции печени и всего пищеварительного тракта.

**Заключение.** УДХК обладает целым спектром положительных эффектов при гепатобилиарной патологии и некоторых других заболеваниях. Многокомпонентное действие наряду с высоким профилем безопасности позволяют широко использовать препарат в лечебной практике коморбидных пациентов гастроэнтерологического профиля.

**Ключевые слова:** урсодезоксихолевая кислота, гепатопротекция, холестаза, неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная жировая болезнь печени.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Ковалева Н. Б. Урсодезоксихолевая кислота — многофункциональное средство в гастроэнтерологии // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 5. С. 116–132. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.5.116>. EDN: <https://elibrary.ru/YHXYLD>.

## Ursodeoxycholic Acid is a Multifunctional Agent in Gastroenterology

Nina B. Kovaleva<sup>✉</sup>

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ [kovaleva-nb.nina@yandex.ru](mailto:kovaleva-nb.nina@yandex.ru)

## Abstract

**Introduction.** Synthesized in the 1950s, ursodeoxycholic acid (UDCA) is a highly effective hepatoprotective drug. UDCA is well known for its pleiotropic properties with litholytic, hypocholestatic, immunomodulatory, antiapoptotic and other effects.

**The purpose of the work** is to discuss the pharmacological effects of UDCA and its clinical use in the most common liver and gallbladder diseases.

**Materials and methods.** This is a narrative review of the most relevant national and foreign publications focused on UDCA. The literature search was performed in PubMed, eLibrary.ru and printed sources from 1981 to 2025.

**Results and discussion.** Multitarget prophylactic and therapeutic action of UDCA includes hepatoprotective effect in viral and alcoholic hepatitis, improvement of clinical and laboratory parameters in cholestasis, a decrease in cholesterol levels in non-alcoholic fatty liver disease, a litholytic effect in biliary sludge and cholelithiasis, and a potential ability to prevent cancer of the liver and the entire digestive tract.

**Conclusion.** UDCA has a broad spectrum of the beneficial effects in hepatobiliary and concomitant cardiometabolic pathology. Multitarget action together with high safety profile allow the drug to be widely used in the treatment of comorbid gastroenterological patients.

**Keywords:** ursodeoxycholic acid, hepatoprotection, cholestasis, nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic fatty liver disease.

**Conflict of interest.** The author declares the absence of obvious or potential conflict of interest.

**For citation:** Kovaleva NB. Ursodeoxycholic acid — multifunctional agent in gastroenterology. *Ural Medical Journal*. 2025;24(5):116–132. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.5.116>. EDN: <https://elibrary.ru/YHXYLD>.

© Ковалева Н. Б., 2025

© Kovaleva N. B., 2025

## Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспартатаминотрансфераза

ВХБ — внутрипеченочный холестаз беременных

ГТП — гамма-глутамилтранспептидаза

ГЦР — гепатоцеллюлярный рак

ЖКБ — желчнокаменная болезнь

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

УДХК — урсодезоксихолевая кислота

BSEP — насос для выведения желчных солей (*англ.* bile salt export pump)

ILs — интерлейкины (*англ.* interleukins)

METAVIR — метаанализ гистологических данных при вирусных гепатитах (*англ.* meta-analysis of histological data in viral hepatitis)

## Введение

В последние десятилетия в России наблюдается рост населения старшего возраста, страдающего сочетанной патологией. Клиническое бремя терапии коморбидных пациентов состоит в необходимости одновременного назначения препаратов различного действия, что неминуемо ведет к полипрагмазии. В связи с этим актуален поиск лекарств, обладающих выраженными плеiotропными эффектами, к которым относится урсодезоксихолевая кислота (УДХК). В настоящее время этот препарат применяется при многих заболеваниях печени с различной этиологией, патогенезом и морфологией: вирусных, холестатических, желчнокаменной (ЖКБ), алкогольной и неалкогольной жировой болезнях печени

(НАЖБП). Кроме того, в ряде исследований показано, что УДХК является перспективным средством канцеропревенции большинства органов пищеварительного тракта. Значимость лечебного эффекта УДХК (излечение либо улучшение клинико-лабораторных показателей) при различной патологии печени нуждается в дальнейшем уточнении.

Получение новых данных — как научных, так и практических — об эффективности УДХК при различных заболеваниях необходимо для формирования концепции и рекомендаций по определению четких показаний к назначению, стратегий использования и продолжительности курса.

**Цель работы** — проанализировать клинические эффекты и механизмы действия УДХК при различных вариантах патологии печени, а также сочетании с сердечно-сосудистой патологией и заболеваниями обмена веществ: ожирением и сахарным диабетом 2-го типа; оценить эффективность УДХК в качестве онкопротектора при болезнях органов пищеварения.

### Материалы и методы

Настоящая публикация представляет собой нарративный обзор актуальной литературы, посвященной особенностям фармакологического действия и клинического применения УДХК. Отбор российских и зарубежных публикаций для обзора производился по принципу наилучшего соответствия целям работы и ключевым словам в электронных базах PubMed и eLIBRARY.RU, а также печатных источниках за период с 1981 по 2025 г.

### Результаты и обсуждение

Среди фармакологических средств, используемых в гастроэнтерологии, вряд ли найдется препарат, обладающий таким многообразием лечебных эффектов и возможностью воздействовать сразу на несколько звеньев патогенеза заболеваний печени и в целом на патологию органов пищеварения, как УДХК.

УДХК впервые обнаружена в желчи бурого медведя, что нашло отражение в названии (*лат.* ursus — медведь). На протяжении многих веков желчь медведя применялась в традиционной восточной медицине для лечения заболеваний пищеварительного тракта.

Химическая структура УДХК раскрыта в середине 1930-х гг., а в 1954 г. Т. Канасава и др. (*англ.* T. Kanasawa et al.) описали метод синтеза УДХК, что позволило открыть ее производство как лекарственного средства под торговым названием «Урсо» (*англ.* Urso). В 1974 г. подробно описан метаболизм УДХК при приеме внутрь, а в 1975 г. появились результаты первого клинического исследования по применению УДХК для растворения холестериновых камней [1].

В печени из холестерина синтезируются первичные желчные кислоты: холевая и хенодезоксихолевая. Из этих кислот в кишечнике под воздействием бактериальной микрофлоры в результате реакций деконъюгации и дегидроксилирования происходит образование вторичных желчных кислот: дезоксихолевой и литохолевой. Из хенодезоксихолевой кислоты в печени образуется УДХК — третичная гидрофильная желчная кислота, которая составляет не более 4–5 % от общего пула желчных кислот. УДХК имеет более высокую полярность, чем другие желчные кислоты, поэтому обладает меньшей тенденцией к образованию мицелл и в связи с этим практически полным отсутствием токсичности [2].

До 90 % всех желчных кислот реабсорбируются в дистальном отделе подвздошной кишки, таким образом осуществляется энтерогепатическая циркуляция желчных кислот. Пер-

вичные и вторичные желчные кислоты (за исключением УДХК) являются гидрофобными и липофильными, эти свойства обеспечивают их проникновение в липидный слой мембраны гепатоцита и митохондрий, нарушая их функционирование вплоть до гибели клетки [1].

При регулярном пероральном приеме УДХК в суточной дозе 10–15 мг/кг ее процентное содержание возрастает до 40–50 %. Концентрационное доминирование УДХК приводит к тому, что, во-первых, она вытесняет токсические желчные кислоты из энтерогепатической циркуляции за счет конкурентного захвата рецепторами подвздошной кишки, во-вторых, стимулирует бикарбонатный холерез, что приводит к усиленному выведению этих гидрофобных желчных кислот [3].

Систематический прием УДХК восполняет дефицит желчных кислот при ЖКБ, увеличивает соотношение гидрофильных желчных кислот к холестерину в полости желчного пузыря, следствием чего является процесс солюбилизации холестерина в желчи [4].

Повышение концентрации гидрофильной УДХК также замедляет осаждение холестерина в желчном пузыре, облегчает формирование фазы жидких кристаллов, чем снижает вероятность формирования билиарного сладжа (БС) и камней в желчном пузыре<sup>1</sup>.

Проведенная К. Л. Райхельсоном и др. в 2024 г. терапия УДХК 1 056 больных из расчета 10 мг/кг выявила исчезновение билиарного сладжа, подтвержденное методом ультразвукового исследования, у 86,2 % человек после 180-дневного курса. Полученный эффект объясняется активацией УДХК функции белков-транспортеров, уменьшением синтеза холестерина и защитой холангиоцитов и желчного пузыря от гидрофобных желчных кислот [5].

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, условия успешности консервативной терапии ЖКБ препаратом УДХК состоят в следующем: полная проходимость внепеченочных желчных путей, сохранная функция желчного пузыря, холестериновые камни не более 8 мм [6].

Терапия ЖКБ продолжается от 1,5 месяца до 2 лет и проводится с учетом массы тела: ≤60 кг — 2 капсулы (500 мг); ≤80 кг — 3 капсулы (750 мг); ≤100 кг — 4 капсулы (1 000 мг); >100 кг — 5 капсул (1 200 мг). Эффективность растворения камней в основном зависит от их плотности<sup>2</sup>. У пациентов после холецистэктомии применение УДХК снижает риск образования камней в холедохе в 3 раза [7].

Особенностью настоящего времени является констатация нового фактора камнеобразования в желчном пузыре — бариатрическая хирургия, которая сопровождается быстрым уменьшением количества употребляемой пищи, а следовательно, массы тела. В результате снижается уровень холецистокинина, приводящий к гипотонии желчного пузыря. Е. Ю. Плотникова и А. С. Сухих доказали положительный эффект УДХК в этом случае вследствие ее влияния на синтез и всасывание холестерина в печени [8].

В 1981 г. У. Лейшнер и др. (англ. U. Leuschner et al.) при лечении ЖКБ УДХК обнаружили улучшение биохимических показателей печени. В работах этих же авторов в 1985 г. впервые описан положительный эффект воздействия УДХК на биохимические показатели при хроническом гепатите, а позже при холестатических заболеваниях печени [9].

Применение УДХК при острых и хронических вирусных гепатитах базируется на гепатопротективном эффекте, связанном со способностью встраиваться в мембрану гепатоцита, стабилизировать ее структуру и предотвращать воздействие повреждающих факторов на печеночную клетку [10]. УДХК защищает мембраны, связывая гидрофобные желчные

<sup>1</sup> Буторова Л. И. Холестероз желчного пузыря: патогенез, клиника, диагностика, принципы консервативной терапии : пособие для врачей. М. : Форте принт, 2012. 36 с. EDN: <https://elibrary.ru/QMCENH>.

<sup>2</sup> Там же.

кислоты и блокируя их разрушающий эффект [3]. Кроме того, УДХК обладает противовоспалительным эффектом через регуляцию генов цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-8<sup>1</sup>, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении<sup>2</sup>.

Назначение УДХК при хроническом вирусном гепатите в течение 12 недель сопровождалось уменьшением астенического и диспептического синдромов, снижением показателей аланин- и аспаратаминотрансферазы (АЛТ и АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и билирубина [10, 11]. В случае добавления УДХК к интерферону у больных с хроническим гепатитом С наблюдалось ее потенцирующее действие, что проявлялось в увеличении периода первоначального улучшения биохимических показателей и снижении портального воспаления [13, 14]. Возможность снижения уровня трансаминаз при использовании УДХК в лечении вирусного гепатита С отражена в работе Ш. Сато и др. (англ. S. Sato et al.) [15]. В кокрейновском обзоре применения УДХК при вирусных гепатитах показано улучшение лабораторных печеночных тестов у пациентов с хроническими гепатитами В и С без влияния на долгосрочный прогноз и на элиминацию вируса [16]. УДХК при вирусных гепатитах, как правило, используется в комплексной терапии для нормализации лабораторных параметров.

Алкогольная болезнь печени занимает вторую позицию в структуре хронических заболеваний печени среди европеоидной расы, уступая только НАЖБП, в то время как алкогольный цирроз является на сегодня первопричиной трансплантации печени мужского населения США.

Терапия алкогольной болезни печени, предполагающая полный отказ от употребления алкоголя или хотя бы достижение длительной абстиненции, является чрезвычайно трудной задачей. Имеющиеся на сегодня препараты, предназначенные не столько для отказа, сколько для уменьшения разового количества и частоты приема алкогольных напитков (метадоксин, налмефен), к сожалению, не являются спасением в связи с дорогостоящим курсом лечения и отсутствием убедительных доказательств их эффекта. В связи с этим основой медикаментозной терапии уже диагностированной алкогольной болезни печени на любой ее стадии (стеатоза, стеатогепатита или цирроза печени) является УДХК.

Первые сообщения об эффективности применения препаратов УДХК при алкогольной болезни печени датированы началом 1990-х гг. Так, Й. Н. Плервис и др. (англ. J. N. Plevris et al.) в 1991 г. показали, что применение УДХК при алкогольной болезни печени приводит к улучшению биохимических показателей функций печени: снижению уровня АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочной фосфатазы и билирубина сыворотки крови<sup>3</sup>.

Цитопротективный эффект УДХК при алкогольной болезни печени определяется способностью встраиваться в фосфолипидный слой мембраны гепатоцита, делая ее устойчивой к повреждающим факторам (гидрофобные желчные кислоты, токсические продукты метаболизма этанола) [17].

УДХК также влияет на оксидативный стресс, что реализуется несколькими путями: она увеличивает содержание молекул, богатых тиоловыми группами, повышает образование глутатионпероксидазы, в связи с чем выступает в роли ловушки свободных радика-

<sup>1</sup> ILs — интерлейкины (англ. interleukins).

<sup>2</sup> Матвеев А. В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарственных для печени. Симферополь : ИТ «АРИАЛ», 2013. 384 с. URL: <https://clck.ru/3PrL3a> (дата обращения: 10.02.2024).

<sup>3</sup> Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver-disease / J. N. Plevris, P. C. Hayes, Ia. D. Bouchier // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 1991. Vol. 3, No. 9. P. 653–656. URL: <https://golnk.ru/zQ110> (date of access: 19.03.2024).



лов [18]. УДХК подавляет активность провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, интерферона- $\gamma$  [19]. Кроме того, УДХК угнетает активацию клеток Купфера, вызывающих окислительный «взрыв» в печеночных клетках<sup>1</sup>.

Применение УДХК в течение 6 месяцев в стандартной дозировке при алкогольном гепатите, по данным Р. Беттини и М. Горини (англ. R. Bettini and M. Gorini; 2002), приводило к улучшению показателей функции печени [20].

Экспериментально доказанным на сегодня является антиапоптотический эффект УДХК, который связан с угнетением митохондриального пути апоптоза за счет блокирования высвобождения митохондриального цитохрома С в цитозоль клетки с последующим образованием апоптосомы [17, 21].

Вкладом в изучение эффективности УДХК при различных клинических вариантах алкогольной болезни печени явились работы И. В. Маева и др. Так, в 2013 г. авторами описано открытое сравнительное рандомизированное исследование с контролем, включавшим в себя 128 больных алкогольным гепатитом с фиброзом F0–F3 по системе оценки METAVIR<sup>2</sup> (определено по эластометрии печени), из которых 51 человек получал УДХК, 45 — эссенциальные фосфолипиды, 32 — немедикаментозную терапию. Период наблюдения составлял 7 месяцев с контрольными обследованиями на 3-й и 7-й месяц терапии [22, 23]. В результате более выраженная достоверная динамика ( $p < 0,050$ ) нормализации биохимических маркеров (редукция маркеров цитолиза и холестаза) отмечена в группе, принимающей УДХК и через 3, и через 7 месяцев, т. е. по завершении работы. Кроме того, лишь в группе УДХК отмечено достоверное уменьшение среднего суммарного показателя эхоплотности по данным эластометрии, что свидетельствует о частичной регрессии фиброза печени.

В другой работе профессором И. В. Маевым и др. проведено изучение эффективности лечения алкогольного цирроза печени у 106 пациентов, из которых 60 человек получали УДХК, а у 46 этот препарат не использовался, но допускалось применение силимарина либо эссенциальных фосфолипидов [24]. Оценка биохимических показателей после 6-месячного курса лечения свидетельствовала о положительной динамике в обеих группах, однако на фоне лечения УДХК снижение маркеров цитолиза и холестаза было более выраженным по сравнению с другими препаратами. Статистически значимое уменьшение плотности печени при оценке показателей эластометрии отмечено только в группе УДХК<sup>3</sup>.

Из всех вариантов течения алкогольной болезни печени наиболее отчетливый клинический эффект УДХК определяется при холестатической форме. Е. Н. Широкова и др. в 2007 г., назначая «Урсосан» (PRO. MED.CS Praha a.s., Чехия; препарат УДХК) в дозе 13–15 мг/кг в сутки в течение 24 недель, выявили у всех 20 пациентов положительную динамику лабораторных и морфологических изменений печени в сравнении с 15 пациентами, не получившими подобного эффекта в связи с отсутствием приема УДХК [25].

Е. Ю. Еремина, подчеркнув многоплановое действие УДХК на цитолитический, мезенхимально-воспалительный, холестатический, печеночные синдромы, считает, что УДХК следует рассматривать в качестве обоснованного препарата для длительной терапии всех форм алкогольной болезни печени [26].

Принимая во внимание исследования, выявившие положительные клинико-лабораторные результаты использования УДХК при алкогольной болезни печени, следует учитывать

<sup>1</sup> Матвеев А. В. Указ. соч.

<sup>2</sup> METAVIR — метаанализ гистологических данных при вирусных гепатитах (англ. meta-analysis of histological data in viral hepatitis).

<sup>3</sup> Матвеев А. В. Указ. соч.

далеко не единичные работы ученых о пока не доказанной эффективности УДХК при этом заболевании. Так, рандомизированное контролируемое исследование Ж. Пеллетье и др. (англ. G. Pelletier et al.; 2003) не выявило положительного влияния УДХК в дозе 13–15 мг/кг в сутки в течение 6 месяцев на выживаемость больных алкогольных циррозов печени [27].

А. О. Буеверов отметил, что в настоящее время окончательно не определено место УДХК при различных формах алкогольной болезни печени и отсутствуют общепринятые рекомендации по дозировке и длительности курса препарата при такой патологии [28].

УДХК является единственным общепринятым эффективным препаратом в терапии хронических холестатических заболеваний печени.

Наиболее частым показанием к применению УДХК является первичный билиарный цирроз печени, на сегодня известный как первичный билиарный холангит [13]. Первыми об эффективности УДХК при этой патологии заявили М. Фишер и М. Парадин (англ. M. Fisher and M. Paradine) в 1986 г. со страниц журнала *Gastroenterology*<sup>1</sup>. Клиническая значимость и безопасность длительного курса терапии у пациентов с первичным билиарным циррозом печени продемонстрирована в работе Р. Поупон и др. (англ. R. Poupon et al.), опубликованной в 1987 г. в журнале *The Lancet* [29]. Положительный эффект УДХК при первичном билиарном циррозе печени, а также первичном склерозирующем холангите отражен в многочисленных работах отечественных специалистов: С. Д. Подымовой (1993), Э. П. Яковенко и П. Я. Григорьевой (1998), А. В. Ткачевой (1999).

Позитивное влияние УДХК на течение хронического холестаза прежде всего связано со снижением повреждения гепатоцитов и холангиоцитов токсичными желчными кислотами (за счет подавления их секреции и уменьшения их всасывания в подвздошной кишке). УДХК стимулирует транспорт желчных кислот и органических анионов из гепатоцитов и холангиоцитов, т. к. она влияет на ряд процессов, связанных с белками-транспортёрами, такими как BSEP<sup>2</sup>, их регуляцию, фосфорилирование и дефосфорилирование в местах действия, а также воздействует на процессы экзоцитоза (путем активации кальций-зависимой  $\alpha$ -протеинкиназы). Кроме того, УДХК способствует бикарбонатному холерезу в билиарном эпителии, т. е. секреции бикарбоната холангиоцитами, создавая «бикарбонатный зонтик» и тем самым защищая клетки от повреждения желчными кислотами [16, 30, 31].

УДХК рекомендуется Европейской ассоциацией по изучению болезней печени (англ. European Association for the Study of the Liver) в качестве базисной терапии при первичном билиарном холангите, первичном склерозирующем холангите, прогрессирующем семейном холестазе 3-го типа, внутрипеченочном холестазе беременных (ВХБ), муковисцидозе, доброкачественном семейном холестазе, а также лекарственном холестазе [33]. Доза УДХК при большинстве холестатических заболеваний печени составляет 13–15 мг/кг в сутки [34, 35]. В российских рекомендациях по диагностике и лечению холестаза от 2015 г. помимо перечисленных выше заболеваний включены варианты сочетанной иммунной патологии печени: первичный билиарный холангит с аутоиммунным гепатитом [35].

Применение УДХК при первичном склерозирующем холангите оправдано не только в целях лечения этого заболевания, но и оправданно для хемотропии колоректальной неоплазии у пациентов с сочетанием первичного склерозирующего холангита и язвенного колита<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Матвеев А. В. Указ. соч.

<sup>2</sup> BSEP — насос для выведения желчных солей (англ. bile salt export pump).

<sup>3</sup> Первичный склерозирующий холангит : пособие для врачей / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Д. Т. Дичева, Е. В. Парцвания-Виноградова. М. : Прима Принт, 2018. 32 с. EDN: <https://elibrary.ru/UNVJXO>.

Проблемой терапии холестатических заболеваний печени и прежде всего первичного билиарного цирроза печени (первичного билиарного холангита), а также первичного склерозирующего холангита на сегодня является невозможность избавить пациентов от этих заболеваний, т.е. невозможность излечения. Тем не менее назначение УДХК снижает выраженность клиники (симптомов холестаза и биохимических показателей), способствует продлению жизни пациентов и повышает шансы дожить до трансплантации печени.

Особой формой холестатического заболевания женщин является ВХБ, возникающий преимущественно в 3-м триместре, т.е. на 28–30-й неделях беременности. Это доброкачественное заболевание печени, но рецидивы его возможны при повторной беременности.

Причиной развития ВХБ является уменьшение способности мембран гепатоцитов и желчных канальцев выводить желчные кислоты в связи с генетически обусловленным повышением чувствительности этих мембран к холестатическим эффектам увеличенного количества эстрогенов во время беременности и ингибированием экспортной помпы, прежде всего желчных канальцев.

Клиника ВХБ характеризуется нарастающим кожным зудом, повышением биохимических показателей: ГГТП, щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ, желчных кислот. Несмотря на существующую вероятность нивелирования указанных изменений после родов, настоятельно существует возможность развития осложненного течения беременности и родов, т.к., по данным литературы, в 20–40 % при ВХБ отмечаются преждевременные роды, а у 1–10 % беременных развивается антенатальная гибель плода.

Единственным препаратом, рекомендуемым в терапии ВХБ в России и за рубежом, является УДХК, о чем свидетельствуют клинические рекомендации гастроэнтерологов России и 6 европейских государств [36]. В 2020 г. Минздравом России изданы отдельные клинические рекомендации под названием «Внутрипеченочный холестаз при беременности»<sup>1</sup>, пересмотренные и обновленные в 2024 г.<sup>2</sup>

Дозировка УДХК составляет 10–15 мг/кг в сутки. Терапия продолжается до родоразрешения или купирования холестаза в послеродовом периоде. Препарат нивелирует неблагоприятные эффекты желчных кислот на организм матери и плода, усиливает транспорт желчных кислот от плода к плаценте, снижает вероятность гибели плода с 10 % до 0,2 %. В метаанализе, включающем в себя 12 рандомизированных контролируемых исследований с участием 662 беременных, показаны эффективность и безопасность УДХК, а также снижение неблагоприятных эффектов на организм матери и плода [30]. Подобные выводы содержатся в работе С. Кун и др. (англ. X. Kong et al.) в 2017 г. [37].

Перечень лечебных возможностей УДХК был бы неполным, если не указать самую частую патологию печени нашего времени — НАЖБП, — распространенность которой в мире составляет 25–33 %. Сложность современных представлений об этом заболевании состоит во взаимосвязи и взаимообусловленности НАЖБП и сердечно-сосудистой патологии (артериальной гипертензии, атеросклероза, метаболического синдрома, инфаркта и инсульта), а также сахарного диабета 2-го типа и ожирения. Так, 50 % больных с артериальной гипертензией имеют НАЖБП, а наличие НАЖБП в 3 раза повышает риск развития первой [38].

<sup>1</sup> Внутрипеченочный холестаз при беременности : клин. рекомендации Рос. о-ва акушеров и гинекологов / З. С. Ходжаева, Н. И. Клименченко, Н. В. Артымук [и др.]. М. : Минздрав России, 2020. 31 с. EDN: <https://elibrary.ru/HPDWUC>.

<sup>2</sup> Внутрипеченочный холестаз при беременности : клин. рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. о-во акушеров-гинекологов. 2024. URL: <https://clck.ru/3Prjua> (дата обращения: 25.02.2024).



Увеличение частоты артериальной гипертензии и ишемических изменений в сердце при НАЖБП обуславливает нередкое развитие сердечной недостаточности, степень которой возрастает при накоплении эпикардального жира. Толщина последнего у пациентов с тяжелым стеатозом выше, чем у больных с умеренным стеатозом печени [39].

Взаимоотношение НАЖБП с вышеуказанными заболеваниями в 2022 г. было отражено в Национальном Консенсусе для врачей по ведению взрослых пациентов с НАЖБП и ее основными коморбидными состояниями [40].

НАЖБП включает в себя 3 варианта течения: стеатоз, составляющий около 80 %; воспаление (стеатогепатит) — 17 %; цирроз печени — 3 %. Основной особенностью НАЖБП начиная с фазы стеатоза является липидная капля, представляющая собой гидрофобные триглицериды и эфиры холестерина, а также сфинголипиды и диацилглицеролы, которые служат медиаторами развития липид-индуцированной инсулинорезистентности, т.к. способны нарушать структуру и функцию инсулиновых рецепторов [41]. Основные патогенетические механизмы развития НАЖБП включают в себя инсулинорезистентность, липотоксичность, хроническое субклиническое системное воспаление. УДХК вызывает лизис липидной капли методом аутофагии — таким свойством обладает только этот препарат. Аутофагия — это сложный биохимический процесс с участием фермента протеинкиназы, синтез которой при стеатозе снижен, а УДХК активирует ее образование [42].

Основные механизмы влияния УДХК на липидный обмен:

- 1) снижает уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, влияя на синтез фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы аналогично статинам;
- 2) облегчает выведение холестерина в кишку в составе желчных мицелл;
- 3) уменьшает кишечную абсорбцию холестерина.

Гиполипидемический эффект УДХК положительно сказывается и на профилактике атеросклероза, который является частым спутником НАЖБП. УДХК способствует нормализации липидного спектра и снижению толщины комплекса «интима — медиа», являющегося основным субклиническим предиктором атеросклероза [41].

У больных с неалкогольным стеатогепатитом положительный эффект УДХК доказан в проспективном исследовании 2015 г. Б.Д. Озел Джоскун и др. (*англ.* B.D. Ozel Coskun et al.), включавшем в себя 30 пациентов с гистологически доказанной указанной формой НАЖБП, в сравнении с 25 здоровыми пациентами [43].

УДХК, обладая гиполипидемическими свойствами, продемонстрировала свою эффективность в комбинации со статинами, что нашло отражение в российском мультицентровом исследовании РАКУРС в 2014 г. [44] и работе О.М. Драпкиной, Е.А. Буеверовой в 2015 г. [45]. В публикации М.А. Исайкиной и др. 2025 г., обращенной к лечению пациентов с НАЖБП на фоне метаболического синдрома, содержится аналогичная рекомендация по оптимальной комбинации УДХК со статинами [46]. Крайне важным при НАЖБП в фазе стеатогепатита является противовоспалительный эффект УДХК, основанный на подавлении выработки провоспалительных цитокинов.

Эффективность УДХК при НАЖБП показана в рандомизированном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании В.С. Пател и др. (*англ.* V.S. Patel et al.; 2024): 379 человек получали УДХК, 381 — плацебо. Оценка проводилась в разные сроки наблюдения — от 45 дней до 2 лет. Авторы выявили улучшение функционального состояния печени (снижение уровня АСТ, АЛТ, ГГТП) в группе УДХК, что коррелировало с приведенными

в работе многочисленными исследованиями ученых 9 стран мира. Сформулировано бесспорное утверждение о пользе пролонгации курса лечения [47].

УДХК также осуществляет антифибротический эффект через замедление процесса апоптоза гепатоцитов и подавление активности звездчатых клеток Ито, которые при НАЖБП в условиях липотоксичности превращаются в миофиibroбласты, запуская развитие соединительной ткани [48].

Установлено влияние УДХК на инсулинорезистентность — один из ведущих механизмов патогенеза НАЖБП. Это свойство УДХК связано с активирующим воздействием ее на фарнезоидный X-рецептор желчных кислот, который экспрессируется в печени, кишечнике, почках и жировой ткани. Этот рецептор является регулятором большого числа генов, ответственных за синтез и транспорт желчных кислот, метаболизм липидов и глюкозы [41, 49]. Рецептор также контролирует гомеостаз глюкозы и гликогенолиз в печени, чувствительность к инсулину и этим способствует реализации гипогликемического эффекта УДХК [50].

В систематическом обзоре и метаанализе клинических исследований А. Санчес-Гарсиа и др. (*англ.* A. Sánchez-García et al., 2018) показан положительный эффект УДХК на гликемические параметры при назначении в различных дозах продолжительностью от 6 недель до 2 лет [51, 52].

С учетом распространенности НАЖБП, ее взаимосвязи с сердечно-сосудистой патологией вплоть до серьезных осложнений в виде инфарктов и инсультов, влияния НАЖБП на частоту развития сахарного диабета 2-го типа и ожирения, патологию почек и суставов Российское общество по изучению печени в 2023 г. разработало новые клинические рекомендации по ведению взрослых больных с НАЖБП [35].

Диапазон действия УДХК настолько разнообразен, что на сегодня УДХК используется в качестве гепатоонкопротектора широкого спектра действия на всех стадиях гепатоканцерогенеза — от начальных воспалительных до конечных фиброцирротических. Общая картина возникновения и развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) представляет собой последовательную цепь событий: воспаление — фиброз — цирроз — рак<sup>1</sup>. Механизм канцеропреventивного эффекта УДХК заключается и в уменьшении концентрации гидрофобных желчных кислот и их токсического влияния на митохондрии (защита митохондриального дыхания), блокаде оксидативного стресса, влиянии на все этапы развития апоптоза и замедлении фибротических изменений в печени. УДХК также угнетает экспрессию каспазы-3, способна блокировать экспрессию эпидермального фактора роста и, являясь гидрофильным соединением, регулирующим апоптоз, способствует гибели опухолевых клеток.

В 2002 г. К. Ояма и др. (*англ.* K. Oyama et al.), провоцируя развитие рака печени у крыс введением диэтилнитрозамина, получили через несколько недель снижение числа опухолей гепатоцитов при назначении УДХК в сравнении с крысами, не получавшими этот препарат. Авторы сделали вывод, что УДХК снижает риск образования опухоли печени на 1/3 в сравнении с контролем [53].

На сегодня имеются клинические доказательства эффективности УДХК в профилактике ГЦР. Среди пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, получавших УДХК, ГЦР через 5 лет развился у 17,9%; не получавших препарат — 39,1%. К. Тарао и др. (*англ.* K. Taro et al.) в 2005 г. отметили, что хемопротективный эффект усиливается к 4-му и 5-му годам лечения, что диктует необходимость длительного наблюдения пациентов [54].

<sup>1</sup> Шапошников А. В. Гепатоонкопревенция. Концепция и принципы реализации : пособие для врачей. М. : Форте принт, 2013. 80 с. EDN: <https://elibrary.ru/XOBGST>.

Группой ученых во главе с Х. Лю (*англ.* H. Liu) в 2005 г. с использованием экспериментальной модели ГЦР показано, что введение УДХК в течение 21 дня подавляет ее рост через феномен апоптоза [55].

К началу 2000-х гг. отмечено, что колоректальный рак встречается гораздо чаще, чем рак печени. Важной причиной малигнизации кишечника может служить выявляемое с высокой достоверностью повышение в кале гидрофобных желчных кислот: дезоксихолевой и литохолевой, являющихся агрессивными факторами онкогенеза. В то же время отмечено достоверное снижение в кале гидрофильной УДХК, проявляющей себя фактором супрессии онкогенеза. В последующем во многих исследованиях продемонстрировано благоприятное действие УДХК при кишечных дисплазиях, а также колоректальной аденоме у пациентов с первичным склерозирующим холангитом, сопряженным с воспалительными заболеваниями кишечника.

В опубликованном в 2013 г. метаанализе превентивной роли УДХК при первичном склерозирующем холангите, охватывающем 763 пациентов, частота колоректальной аденомы в группе плацебо составила 35 %, среди получавших УДХК в дозе 10 мг/кг в сутки — 19 % ( $p < 0,005$ ) [56].

Воздействие избытка гидрофобных желчных кислот, вызванное нарушением их обмена при воспалительных заболеваниях кишечника, способствует малигнизации. Эффект УДХК в этом случае связан с регуляцией апоптоза, т. к. на сегодня доказанным является факт двойного действия препарата: антиапоптотическое — на гепатоциты; проапоптотическое — на колоноциты с нормализацией механизма жизни клетки и защитой ее от малигнизации. Кроме того, положительное влияние состава микробной флоры кишечника при нормализации желчных кислот в кале способствует уменьшению риска колоректальной аденомы, что показали Д. С. Альбертс и др. (*англ.* D. S. Alberts et al.) в 2005 г. [57].

Уточнение механизмов превентивного действия УДХК при колоректальном раке продолжается в настоящее время. В экспериментальных исследованиях показано, что УДХК, влияя на выработку регуляторов клеточного цикла, способствует ингибированию избыточной пролиферации раковых клеток [58, 59].

В течение последнего десятилетия канцеропревентивные свойства УДХК выявлены у пациентов с пищеводом Барретта, считающимся предраковым заболеванием. Причиной метаплазии эпителия при пищеводе Барретта длительное время считался заброс соляной кислоты желудка в пищевод. Однако в настоящее время основным компонентом рефлюксата считается желчь с находящимися в ней гидрофобными агрессивными желчными кислотами.

В экспериментальных и клинических исследованиях Б. Банерджи и др. (*англ.* B. Banerjee et al.; 2016) удалось продемонстрировать, что УДХК способна защитить эпителий пищевода от воздействия агрессивных желчных кислот. Гистохимическими методами доказано уменьшение клеточной пролиферации и окислительного повреждения эпителия у больного с пищеводом Барретта, что является весомым основанием применения УДХК для химиопрофилактики перехода пищевода Барретта в рак [60].

На сегодня в печати имеются результаты экспериментальной работы Ю. Дж. Ким и др. (*англ.* Y. J. Kim et al.; 2017), где моделью служили клетки рака поджелудочной железы, на которые осуществлялось воздействие УДХК, проявившееся в трансформации и подавлении размножения раковых клеток, а также уменьшении количества сформированных очагов рака [61, 62].

В перечне антионкогенных эффектов УДХК не остался неохваченным и желудок. В работе Ю.-С. Ву и др. (англ. Y.-C. Wu et al.; 2018) при исследовании раковых клеток желудка человека показано, что высокогидрофобные желчные кислоты (хенодезоксихолевая и дезоксихолевая) через экспрессию циклооксигеназы-2 и простагландина-2 способствуют канцерогенезу желудка, а УДХК, замещая пул этих агрессивных желчных кислот, снижает инвазивность опухолевых клеток на 30–50 % [62, 63].

Характеристика перечисленных положительных свойств УДХК по защите от рака органов пищеварения будет неполной, если не упомянуть о работе Л. Пан и др. (англ. L. Pang et al.; 2015), в которой доказано, что этот лекарственный препарат может рассматриваться как средство профилактики плоскоклеточного рака полости рта [64].

Роль УДХК как высокоэффективного гепатопротектора и перспективного средства канцеропревенции печени и органов пищеварительного тракта отражена в научных исследованиях и публикациях А. Р. Рейзис [62].

Уникальность возможностей УДХК заключается не только в доказанности ее эффективности в терапии заболеваний органов пищеварения, но и выявлении положительных результатов лечения нейродегенеративных заболеваний человека.

Обсуждая представленную информацию об истории медицинского применения УДХК, результатах ее использования при различной патологии печени, следует отметить, что этот препарат, способствуя уменьшению литогенности пузырной желчи, оказывает положительный эффект при ЖКБ начиная со стадии билиарного сладжа. Возможность УДХК оказывать противовоспалительный эффект определило ее использование при гепатитах различной природы: вирусной, алкогольной и аутоиммунной. При первичном билиарном холангите УДХК способствует снижению уровня токсичных гидрофобных желчных кислот, обеспечивает улучшение клинико-лабораторных показателей синдрома холестаза и способствует продлению жизни пациентов в ожидании трансплантации печени. При первичном склерозирующем холангите препарат не только влияет на улучшение клинико-лабораторных показателей, но и способствует профилактике нередко сопутствующих указанной патологии воспалительных заболеваний кишечника (болезни Крона и язвенного колита), а также развитию на их фоне опухолей кишечника.

ВХБ — это та патология, которую при своевременной диагностике возможно быстро излечить УДХК.

Выраженный гиполипидемический эффект УДХК обуславливает нарастающую частоту ее применения при сердечно-сосудистых заболеваниях: атеросклерозе, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни. Выявленная возможность оказания гиполипидемического эффекта позволяет применять препарат при нарушениях обмена веществ и сахарном диабете 2-го типа.

Наряду с вышеописанными эффектами УДХК в последние годы в эксперименте выявлена способность этого препарата в конъюгате с таурином уменьшать синтез предшественника амилоида — транстиретина, — что крайне важно для успешной терапии болезни Альцгеймера [30, 65]. Кроме того, введение конъюгата УДХК с таурином в экспериментальной модели очаговой ишемии головного мозга привело к снижению объема инфаркта на 50 % и уменьшению нейроповеденческих нарушений [30, 66].

Положительный эффект конъюгата УДХК с таурином в модели геморрагического инсульта, индуцированного колагеназой, доказан снижением степени повреждения головного мозга и улучшением неврологических показателей. Полученный результат является



следствием сохранения стабильности митохондриальных мембран и ингибирования активации каспазы [30, 67].

Подтверждением способности УДХК улучшать состояние нервной системы являются положительные результаты экспериментальных и клинических исследований при болезни Паркинсона [30].

Нейропротективный эффект определен Т. Пэйном и др. (англ. T. Payne et al.) у пациентов с болезнью Паркинсона в процессе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [68]. Идея этой работы базируется на том, что в основе патогенеза болезни Паркинсона лежит митохондриальная дисфункция, а УДХК способна уменьшить этот дефект, что доказано на экспериментальной модели. УДХК ингибирует накопление активных форм кислорода, предотвращает коллапс мембранного потенциала митохондрий через активацию митохондриальной протеинкиназы, регулирует процессы аутофагии митохондрий (избавление клеток от ненужных эндогенных и экзогенных соединений и апоптоза) [69]. В исследование продолжительностью 48 недель был включен 31 пациент с ранней формой болезни Паркинсона, из которых 20 человек дополнительно к базисной терапии получали «Урсосан» (PRO. MED.CS Praha a.s., Чехия; препарат УДХК) в дозе 30 мг/кг, а 11 человек вместо УДХК получали плацебо. Назначение высокой дозы УДХК продиктовано возможностью большей дозы проникать через гематоэнцефалический барьер. Переносимость препарата была отличной, пациенты отметили улучшение моторной функции, что отражалось в улучшении походки.

Способность УДХК проникать через гематоэнцефалический барьер и ингибировать синтез оксида азота клетками макроглии, выявленная у пациентов с амиотрофическим латеральным склерозом, доказывает перспективность УДХК в терапии нейродегенеративных заболеваний [16, 70].

Таким образом, гармония разнообразных эффектов УДХК расширяет возможность ее клинического применения.

## Заключение

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования позволяют утверждать, что УДХК является лекарственным препаратом плеiotропного действия. Помимо разностороннего гепатопротективного эффекта УДХК, будучи основным препаратом в терапии НАЖБП, является лекарством, снижающим кардиометаболические риски. Кроме того, УДХК может рассматриваться как перспективное средство канцеропревенции на протяжении всего пищеварительного тракта. Успехи УДХК в терапии коморбидных пациентов крайне важны, т.к. способствуют профилактике полипрагмазии и оптимизации экономических затрат на лечение. Также следует отметить, что профиль безопасности УДХК очень высок, поскольку сообщений о токсичности препарата в международных и российских базах данных не встречается [41].

## Список источников | References

1. Nadinskaya MYu. Study of the use of ursodeoxycholic acid in hepatology from the standpoint of medicine based on scientific evidence. *Consilium Medicum*. 2003;5(6):318–322. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/WJKIWD>.
2. Guzior DV, Quinn RA. Review: Microbial transformations of human bile acids. *Microbiome*. 2021;9:140. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01101-1>.



3. Minushkin ON, Frolova AA, Shindina TS, Kropova OE, Mikhailova EV. Ursodeoxycholic acid in gastroenterological practice. *Russian Medical Inquiry*. 2018;2(1–1):18–22. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/YUTAXA>.
4. Cherkashina EA. Problems of diagnostics and treatment of gallbladder cholesterosis. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2015;(1):50–59. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/TQAJJV>.
5. Reichelson KL, Kondrashina EA, Pazenko EV. Ursodeoxycholic acid effect on the symptoms and life quality of patients with biliary sludge (AURA study). *Russian Medical Journal*. 2024;(6):26–30. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/OBSMKI>.
6. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, Tikhonov IN, Shirokova YeN, Buyeverov AO, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>.
7. Yamamoto R, Tazuma S, Kanno K, Igarashi Y, Inui K, Ohara H, et al. Ursodeoxycholic acid after bile duct stone removal and risk factors for recurrence: A randomized trial. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2016;23(2):132–136. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhbp.316>.
8. Plotnikova EYu, Sukhikh AS. Reduction of the risk of biliary lithiasis caused by various weight reduction options in obesity. *Medical Council*. 2024;(15):114–124. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2024-385>.
9. Leuschner U, Leuschner M, Sieratzki J, Kurtz W, Hübner K. Gallstone dissolution with ursodeoxycholic acid in patients with chronic active hepatitis and two years follow-up. A pilot study. *Digestive Diseases and Sciences*. 1985;30:642–649. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01308413>.
10. Myazin RG. The place of ursodeoxycholic acid in the treatment of chronic viral hepatitis. *Medical Council*. 2017;(4):31–35. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-4-31-35>.
11. Esaulenko EV, Nikitina OE, Dunaeva NV, Uskov AN, Mogilevets TL. Clinical experience with ursodeoxycholic acid (Urdoxa) in complex therapy of chronic viral hepatitis. *Journal of Infectology*. 2011;3(3):42–45. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/OILERP>.
12. Oreshko LS, Makhov VM, Balakhanov AA. Effect of therapy with the ursodeoxycholic acid drug Grinterol® on clinical and biochemical parameters of patients with hepatobiliary pathology. Results of an observational study in 2016–2017. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(6):150–159. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/XZUCNF>.
13. Poupon R, Serfaty L. Ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis C. *Gut*. 2007;56(12):1652–1653. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2007.130484>.
14. Kozko VN, Antsyferova NV, Solomennik AO, Kopeychenko YaI, Bondar AE, Sokhan AV. Clinical efficacy of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. *Scientific Bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2013;(11):124–128. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/RZRYID>.
15. Sato S, Miyake T, Tobita H, Oshima N, Ishine J, Hanaoka T, et al. A dose-up of ursodeoxycholic acid decreases transaminases in hepatitis C patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(22):2782–2786. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2782>.
16. Reichelson KL, Prashnova MK. Ursodeoxycholic acid: Current guidelines and potential uses. *Doctor.ru*. 2015;(12):50–56. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/UNJRUP>.
17. Andreev DN, Dicheva DT, Kuznetsova EI, Maev IV. Non-alcoholic fatty liver disease: Treatment from the standpoint of evidence-based medicine. *Lechashhij vrach*. 2017;(2):45. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/YHOFQD>.
18. Sokol RJ, Devereaux M, Khandwala R, O'Brien K. Evidence for involvement of oxygen free radicals in bile acid toxicity to isolated rat hepatocytes. *Hepatology*. 1993;17(5):869–881. PMID: <https://pubmed.gov/8387948>.
19. Lukivskaya O, Zavodnik L, Knas M, Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis. *Advances in Medical Sciences*. 2006;51:54–59. PMID: <https://pubmed.gov/17357278>.
20. Bettini R, Gorini M. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyltoxic hepatopathy. *La Clinica terapeutica*. 2002;153(5):305–307. (In Italian). PMID: <https://pubmed.gov/12510413>.
21. Amaral JD, Viana RJ, Ramalho RM, Steer CJ, Rodrigues CM. Bile acids: Regulations of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *Journal of Lipid Research*. 2009;50(9):1721–1734. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.R900011-JLR200>.
22. Mayev IV, Yereimin MN, Karakozov AG, Kucheryavy YuA, Potekhin NP, Saydullayeva MG, et al. Dynamics of liver fibrogenesis at long-term monotherapy of chronic alcohol-induced hepatitis by ursodeoxycholic acid or essential phospholipids. *Clinical Perspectives of Gastroenterology and Hepatology*. 2013;(4):3–14. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/QZGNTP>.
23. Mayev IV, Eremin MN, Karakozov AG, Potekhin NP, Saidullayeva MG, Semiserin VA, et al. UDCA or essential phospholipid monotherapy in patients with alcoholic hepatitis. *Vrach*. 2013;(7):31–39. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/RAEHRT>.

24. Mayev IV, Kucheryavy YuA, Morozov SV, Stukova NYu. Effect of ursodeoxycholic acid drugs on blood biochemical parameters and results of liver elastography in patients with alcohol-induced liver cirrhosis. *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2010;(4):43–48. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/MTXGZT>.
25. Shirokova EN, Kuznetsova EL, Maevskaya MV, Pavlov CS, Zolotarevskiy VB, Ivashkin VT. Efficiency of ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with cholestatic alcoholic liver disease and primary biliary cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2007;17(3):52–59. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/IBTVWN>.
26. Eremina EYu. Alcoholic liver disease. Part 2. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2013;(1):60–63. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/RPORBP>.
27. Pelletier G, Roulat D, Davion T, Mastian C, Causse X, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcohol-induced cirrhosis and jaundice. *Hepatology*. 2003;37(4):887–892. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50118>.
28. Bueverov AO. Possibilities of clinical application of ursodeoxycholic acid. *Consilium Medicum*. 2005;7(6):460–463. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/RFYJOZ>.
29. Poupon R, Chrétien Y, Poupon RE, Ballet F, Calmus Y, Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *The Lancet*. 1987;1(8537):834–836. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)91610-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)91610-2).
30. Mayevskaya MV. Ursodeoxycholic acid: Unique properties and clinical application. *Medical Council*. 2023;(8):96–105. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2023-136>.
31. Beuers U. Drag insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2006;3(6):318–328. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0521>.
32. Baranovsky AYU, Reichelson KL, Semenov NV, Solonitsin EG. Principles of treatment of cholestatic liver diseases. *Lechashhij vrach*. 2012;7:43. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/SFPLNH>.
33. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology*. 2009;51(2):237–267. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009>.
34. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology*. 2017;67(1):145–172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>.
35. Ivashkin VT, Shirokova EN, Maevskaya MV, Pavlov ChS, Shifrin OS, Maev IV, et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver for the diagnosis and treatment of cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(2):41–57. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/UIOSBN>.
36. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;231:180–187. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.041>.
37. Kong X, Kong Y, Zhang F, Wang T, Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine*. 2016;95(40):e4949. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004949>.
38. Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, Yarovaya EV, Balanova YuA, Imaeva AE, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: Associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3356. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>.
39. Pakhomova IG, Knorring GYu. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular pathology: Features of patient management on a clinical example. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(9):290–297. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-290-297>.
40. Maevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, Tkacheva ON, Troshina EA, Shestakova MV, et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(2):216–253. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.
41. Maevskaya MV, Ivashkin VT, Ivashkin KV, Lunkov VD, Liusina EO, Zozula VN, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and consequence of cardio-metabolic complications. Role of the ursodeoxycholic acid in the pharmacotherapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(2):109–117. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000122>.
42. Wu P, Zhao J, Guo Y, Yu Y, Wu X, Xiao H. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020;529(3):834–838. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.128>.
43. Ozel Coskun BD, Yucesoy M, Gursoy S, Baskol M, Yurci A, Yagbasan A, et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein

- tein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2015; 27(2):142–149. DOI: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000264>.
44. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Drozdova LYu, Lerman OV, Nevzorova VA, Reznik II, et al. Ursodeoxycholic acid-enhanced efficiency and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder, and/or biliary tract diseases: The RACURS study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(12):48–52. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861248-52>.
  45. Drapkina OM, Bueverova EL. Ursodeoxycholic acid: A therapeutic niche in an internist's practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(4):84–90. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201587484-90>.
  46. Isaikina MA, Isaykina OYu, Trushina OYu. Metabolically associated fatty liver disease. What is the danger of a “safe” disease? Pathogenesis of cardiovascular complications. *Lechaschi Vrach*. 2025;(2):13–20. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.002>.
  47. Patel VS, Mahmood SF, Bhatt KH, Khemkar RM, Jariwala DR, Harris B, et al. Ursodeoxycholic acid's effectiveness in the management of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*. 2024;14(1):92–98. DOI: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1434>.
  48. Mayevskaya MV, Nadinskaia MYu, Lunkov VD, Pirogova IYu, Chesnokov EV, Kodzoeva KhB, et al. An effect of ursodeoxycholic acid on inflammation, steatosis and liver fibrosis and atherogenesis factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Results of the USPEH study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):22–29. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>.
  49. Claudel T, Staels B, Kuipers F. The farnesoid X receptor: A molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2005;25(10):2020–2030. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000178994.21828.a7>.
  50. Zvenigorodskaya LA, Mkrtumyan AM, Shinkin MV, Nilova TV, Petrakov AV. Metabolic tandem targets: Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Russian Medical Journal*. 2018;26(1–1):55–59. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/YAIZSH>.
  51. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacological Research*. 2018;135:144–149. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.08.008>.
  52. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON, Troshina EA, et al. Clinical guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology*. 2022;32(4):104–140. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
  53. Oyama K, Shiota G, Ito H, Murawaki Y, Kawasaki H. Reduction on hepatocarcinogenesis by ursodeoxycholic acid in rats. *Carcinogenesis*. 2002;23(5):885–892. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/23.5.885>.
  54. Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, Miyakawa K, Tamai S, Hirokawa S, et al. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2005;14(1):164–169. PMID: <https://pubmed.gov/15668491>.
  55. Liu H, Xu H, Zhang W, Huang Y, Han G, Liang T, et al. Ursodeoxycholic acid induces apoptosis in hepatocellular carcinoma xenographic in mice. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(36):10367–10374. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i36.10367>.
  56. Tadano T, Kanoh M, Kondoh H, Matsumoto M, Mimura K, Kanoh Y, et al. Kinetic analysis of bile acids in the feces of colorectal cancer patients by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *Rinsho Byori*. 2007;55(5):417–427. PMID: <https://pubmed.gov/17593686>.
  57. Alberts DS, Martínez ME, Hess LM, Einspahr JG, Green SB, Bhattacharyya AK, et al; Phoenix and Tucson Gastroenterologist Networks. Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(11):846–853. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/dji144>.
  58. Singh S, Loftus EV, Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(9):1417–1425. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.163>.
  59. Barrasa J, Olmo N, Lisarbe MA, Turnay J. Bile acids in the colon, from healthy by cytotoxic molecules. *Toxicology in Vitro*. 2013;27(2):964–977. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2012.12.020>.
  60. Banerjee B, Shaheen NJ, Martinez JA, Hsu C, Trowers E, Gibson BA, et al. Clinical study of ursodeoxycholic acid in Barrett's esophagus patients. *Cancer Prevention Research*. 2016;9(7):528–533. DOI: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-15-0276>.
  61. Kim YJ, Jeong SH, Kim EK, Kim EJ, Cho JH. Ursodeoxycholic acid suppresses epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell formation by reducing the levels of peroxiredoxin II and reactive oxygen species in pancreatic cancer cells. *Oncology Reports*. 2017;38(6):3632–3638. DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2017.6045>.

62. Reyzis AR. Ursodeoxycholic acid and cancer prevention. *Medical Council*. 2019;(14):39–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2019-14-39-43>.
63. Wu YC, Chiu CF, Hsueh CT, Hsueh CT. The role of bile acids in cellular invasiveness of gastric cancer. *Cancer Cell International*. 2018;18:75. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0569-0>.
64. Pang L, Zhao X, Liu W, Deng J, Tan X, Qiu L. Anticancer effect of ursodeoxycholic acid in human oral squamous carcinoma HSC-3 cells through the caspases. *Nutrients*. 2015;7(5):3200–3218. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7053200>.
65. Ved R, Saha S, Westlund B, Perier C, Burnam L, Sluder A, et al. Similar patterns of mitochondrial vulnerability and rescue induced by genetic modification of  $\alpha$ -synuclein, parkin and DJ-1 in *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(52):42655–42668. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M505910200>.
66. Rodrigues CM, Spellman SR, Sola S, Grande AW, Linehan-Stieers C, Low WC, et al. Neuroprotection by a bile acid in an acute stroke model in the rat. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2002;22(4):463–471. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004647-200204000-00010>.
67. Rodrigues CM, Sola S, Nan Z, Castro RE, Ribeiro PS, Low WC, et al. Tauroursodeoxycholic acid reduces apoptosis and protects against neurological injury after acute hemorrhagic stroke in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(10):6087–6092. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1031632100>.
68. Payne T, Appleby M, Buckley E, van Gelder LMA, Mullish BH, Sassani M, et al. A double-blind, randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid (UDCA) in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2023;38(8):1493–1502. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.29450>.
69. Qi H, Shen D, Jiang C, Wang H, Chang M. Ursodeoxycholic acid protects dopaminergic neurons from oxidative stress via regulating mitochondrial function, autophagy, and apoptosis in MPTP/MPP<sup>+</sup>-induced Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*. 2021;741:135493. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135493>.
70. Parry GJ, Rodrigues CM, Aranha MM, Hilbert SJ, Davey C, Kelkar P, et al. Safety, tolerability, and cerebrospinal fluid penetration of ursodeoxycholic acid in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neuropharmacology*. 2010;33(1):17–21. DOI: <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181c47569>.

#### Информация об авторе

**Нина Борисовна Ковалёва** <sup>✉</sup> — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: [kovaleva-nb.nina@yandex.ru](mailto:kovaleva-nb.nina@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0062-1181>

#### Information about the author

**Nina B. Kovaleva** <sup>✉</sup> — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: [kovaleva-nb.nina@yandex.ru](mailto:kovaleva-nb.nina@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0062-1181>

Рукопись получена: 24 июля 2024. Одобрена после рецензирования: 1 июля 2025. Принята к публикации: 21 октября 2025.

Received: 24 July 2024. Revised: 1 July 2025. Accepted: 21 October 2025.