10.21518/2079-701X-2016-14-62-67

В.М. МАХОВ[1], д.м.н., профессор, **Т.В. ВОЛОДИНА[2],** к.б.н., **А.С. ПАНФЕРОВ[1],** к.м.н., **Т.В. ТУРКО[1],** к.м.н.
[1] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
[2] Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Москва

ПОЛИНОЗОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ (УДХК)

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

В статье даны сведения о сфере применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Наиболее доказательные позитивные эффекты терапии при первичном билиарном циррозе (ПБЦ) и при желчнокаменной болезни (ЖКБ). Обсуждена вероятность использования УДХК как средства профилактики ЖКБ при билиарном сладже (БС) и в группе риска – у лиц пожилого и старческого возраста. Представлены данные собственного исследования результатов применения УДХК у 32 больных с дисформией желчного пузыря (ДЖП) и БС. Прием препарата УДХК Гринтерол продемонстрировал высокую клиническую эффективность, безопасность и отсутствие побочных эффектов.

Ключевые слова: *УДХК, Гринтерол, первичный билиарный цирроз, желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, дисформия желчного пузыря.*

V.M. MAKHOV[1], MD, Prof., T.V. VOLODINA[2], PhD in biology, A.S. PANFEROV[1], PhD in medicine T.V. TURKO[1], PhD in medicine
[1] First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov
[2] All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR)

POLYNOSOLOGICAL EFFECTS OF URSODEOXYCHOLIC ACID (UDCA). PRACTICE OF USING.

The article tells about the indications for use of ursodeoxycholic acid (UDCA). The most significant positive effects were demonstrated in primary biliary cirrhosis (PBC) and cholelithiasis (CL). The possibility of using UDCA for CL prophylaxis during biliary sludge (BS) and in risk groups -people of elderly and senile age - is discussed. The article presents the results of the authors' study of UDCA administration in 32 patients with gallbladder deformity (GD) and BS. Grinterol (UDCA) demonstrated high clinical efficacy, safety and no side effects.

Keywords: *UDCA, Grinterol, primary biliary cirrhosis, cholelithiasis, biliary sludge, gallbladder deformity.*

Урсодезоксихолиевая кислота (УДХК) является активно используемым средством. С семидесятых годов XX в., когда началось ее применение для лизиса камней при желчнокаменной болезни, прослеживается явная тенденция к расширению показаний ее применения. УДХК – третичная холевая кислота, ее содержание в общем объеме желчных кислот (ЖК) составляет 1–3%.

Соли желчных кислот в пузырной желчи составляют 12%. Из общего количества желчных кислот 97–99% являются гидрофобными (липофильными). Липофильные свойства позволяют осуществить ведущую роль в процессе пищеварения: эмульгировании жиров, гидролизе жиров, активации панкреатических и кишечных ферментов, всасывании и ресинтезе триглицеридов, участии в гидролизе и всасывании белков и углеводов в ассимиляции жирорастворимых витаминов, холестерина, солей кальция. Важнейшей функцией ЖК является создание условий стабильности холестерина и бактерицидный эффект.

При вирусных, аутоиммунных, токсических воздействиях происходит изменение адекватности реакции гепатоцитов, холангиоцитов на ЖК, возникает ситуация, при которой гидрофобные ЖК индуцируют апоптоз клеток печени. Патологический эффект гидрофобные ЖК оказывают и воздействуя на слизистую пищевода, вызывая билиарный рефлюкс-эзофагит, и на слизистую желудка, приводя к рефлюкс-гастриту (гастриту С). При постхолецистэктомическом синдроме (ПХЭС), дисфункции внепеченочных желчевыводящих путей несинхронизированное с пищей поступление ЖК в тонкую кишку вызывает холагенную диарею. Гидрофобными ЖК являются хенодезоксихолевая, дезоксихолевая, литохолевая.

УДХК обладает в отличие от других ЖК максимальными гидрофильными свойствами и минимальными липофильными свойствами.

Это качество позволяет быть конкурентом гидрофобных (токсичных) ЖК. При всасывании в тонкой кишке в процессе энтерогепатической циркуляции, а также встраиваясь в клеточные мембраны гепатоцитов, холангиоцитов и энтероцитов, УДХК предотвращает токсический эффект липофильных ЖК.

Рассматривается, помимо цитопротективного эффекта, антиоксидантное и антифибротическое действие УДХК.

Единственный способ снизить токсическое воздействие гидрофобных ЖК – изменить качественный состав циркулирующих ЖК. К такому результату приводит прием УДХК. Так, ежедневное употребление УДХК в суммарной дозе 10–15 мг/кг массы тела повышает ее концентрацию с 1–3 до 40–50%, а содержание ХДХК снижает с 45 до 15%.

УДХК – единственное лекарственное средство с доказанным воздействием на основные звенья билиарного литогенеза.

Способность УДХК снижать литогенность желчи, индуцировать холерез, улучшать реологические свойства, стимулировать пассаж желчи по желчевыводящим путям широко используют в гастроэнтерологической практике.

Частота растворения камней составляет 30–60%. Этот показатель во многом зависит от соблюдения критериев успешности литолизиса.

К условиям успешной терапии ЖКБ относят [1]: проходимость внепеченочных желчных путей, сохранность сократительной функции желчного пузыря (ЖП), нормальная концентрационная способность ЖП, холестериновые камни диаметром менее 8 мм, единичные камни, если множественные, то их объем менее 50% ЖП.

Следовательно, из четырех стадий ЖКБ: первой – предкаменной, с возможным формированием билиарного сладжа, второй стадии – формированием желчных камней и третьей стадии – хронического рецидивирующего калькулезного холецистита, а иногда стадией осложнений, урсолизису подлежат больные только 1-й стадии и некоторые больные 2-й стадии.

В то же время частота рецидивов камнеобразования после успешного растворения довольно высока. У 30–50% пациентов рецидив отмечается в течение 5 лет, при дальнейшем наблюдении частота рецидивов продолжает расти [2].

Помимо возможности растворения небольших холестериновых камней на фоне длительной терапии препаратами УДХК, обсуждается возможность первичной профилактики камнеобразования в желчном пузыре при попытке резкого снижения массы тела под действием диет или хирургических вмешательств. Так, у пациентов, принимавших УДХК, частоту появления камней в желчном пузыре на фоне снижения массы тела удается уменьшить с 23 до 5% [3]. В небольшом исследовании японских авторов сравнивалась частота рецидивов холедохолитиаза после удаления камней из общего желчного протока: в группе пациентов, получавших УДХК, рецидив холедохолитиаза отмечался в 6,6% случаев, а у пациентов, не получавших лечения – в 18,6%. Хотя эти различия не были статистически достоверны, отсутствие приема УДХК в многофакторном анализе оказалось независимым предиктором рецидива холедохолитиаза [4].

При ЖКБ назначение УДХК не ограничивается литолитическим эффектом. Вне зависимости от результата попытки растворения камней использование УДХК имеет позитивное влияние на дальнейшее течение болезни: реже возникают боли, уменьшается количество последующих холецистэктомий. Все это связывают с противовоспалительным, антиапоптозным эффектом УДХК [5].

Отмечено, что эффективный лизис желчных камней возможен при суточной дозе 10 мг/кг массы тела, а увеличение дозы не оптимизирует результат [5]. Пациент и врач должны быть готовы к рецидиву камнеобразования и проведению повторных курсов.

Оптимально применение УДХК при первичном билиарном циррозе (ПБЦ). Ведущим клиническим проявлением у большинства пациентов ПБЦ является холестатический синдром. Многочисленные исследования демонстрируют положительное влияние препаратов УДХК на больных с ПБЦ: под их влиянием улучшаются биохимические показатели (снижается уровень билирубина, ЩФ, трансаминаз), уменьшается уровень IgG, продемонстрировано также положительное влияние терапии препаратами УДХК на такие клинические проявления ПБЦ, как желтуха и асцит. При этом влияния на кожный зуд эти препараты не оказывают. Кроме того, продемонстрировано положительное влияние длительной терапии препаратами УДХК на морфологические изменения в печени. По данным, полученным из одних источников, применение УДХК при ПБЦ приводит к снижению смертности больных [8]. По данным из других источников, у пациентов с ПБЦ не отмечено влияния терапии УДХК на выживаемость и необходимость в трансплантации печени [13–15]. Возможно, это связано с тем, что часть исследований имела небольшой (менее 2 лет) срок наблюдения, а эффект улучшения выживаемости начинает проявляться при более длительном приеме препарата. В таком случае прием препаратов УДХК пациентам с ПБЦ должен быть рекомендован как можно раньше.

Способность УДХК снижать литогенность желчи, индуцировать холерез, улучшать реологические свойства, стимулировать пассаж желчи по желчевыводящим путям широко используют в гастроэнтерологической практике

Терапия УДХК рекомендована при ПБЦ РГА как обязательное лечебное средство [9].

В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению холестаза EASL, 2009 и РГА/РОПИП, 2013, пациенты с ПБЦ, включая больных с бессимптомным течением заболевания, должны получать терапию УДХК из расчета 13–15 мг/кг/день (I/A1) длительно (II-2/B1).

Согласно рекомендациям американской ассоциации по изучению болезней печени прием препаратов УДХК в дозе 13–15 мг/кг/день показан всем пациентам с ПБЦ с измененным уровнем печеночных ферментов независимо от гистологической стадии заболевания (IA) [16].

Заболевание, при лечении которого также активно применяют УДХК, – первичный склерозирующий холангит (ПСХ).

ПСХ – хроническое холестатическое заболевание, проявляющееся воспалением, фиброзом и облитерацией, внутри- и внепеченочных желчных протоков с последующим развитием цирроза печени.

Поскольку ведущим проявлением ПСХ является холестатический синдром, в лечении данного заболевания используют препараты УДХК. Как правило, их прием сопровождается улучшением лабораторных показателей, уменьшением выраженности клинических и лабораторных проявлений холестатического синдрома, при этом

метаанализ исследований применения препаратов УДХК у пациентов с ПСХ не продемонстрировал влияния этой терапии на выживаемость и потребность в трансплантации печени [17].

В клинических рекомендациях по лечению холестаза EASL, 2009 и РГА/РОПИП, 2013 констатируется, что прием УДХК (15-20 мг/кг/день) улучшает печеночные пробы и суррогатные маркеры (I/B1), но не обладает доказанным влиянием на выживаемость больных ПСХ (III/C2).

Применение высоких (более 25 мг/кг/сут) доз УДХК у пациентов с ПСХ неоправданно, поскольку сообщается о большом количестве побочных эффектов при их использовании [18]. До 70% пациентов с ПСХ страдают воспалительными заболеваниями кишечника, чаще всего – язвенным колитом. У этих пациентов значительно повышен риск развития колоректального рака. На основании метаанализов исследований препаратов УДХК у этих больных высказываются предположения о возможной защитной роли малых доз УДХК в развитии колоректального рака [19]. Однако имеющиеся данные пока недостаточны для рекомендации широкого использования препаратов УДХК с целью профилактики колорекатального рака у пациентов с ПСХ и воспалительными заболеваниями кишечника.

При ПСХ отмечено сложение позитивных эффектов УДХК на холангиоциты и на состояние кишечника. Отдельно обращено внимание на негативные последствия применения высоких доз препарата (3 из 50). Возможно, это обусловлено трансформацией УДХК в кишечнике в высокотоксичную литохолевую кислоту.

Отмечен позитивный эффект УДХК при внутрипеченочном холестазе беременных – относительно доброкачественном заболевании, которое развивается в III триместре беременности. Клиническая картина проявляется кожным зудом, желтухой и лабораторными признаками холестаза, которые самостоятельно разрешаются через несколько дней после родов и часто рецидивируют при последующих беременностях. По данным метаанализа 11 РКИ по применению УДХК для лечения внутрипеченочного холестаза беременных, у 73% женщин отмечено уменьшение зуда, а у 82% – улучшение печеночных проб на фоне терапии УДХК [20].

Клинические рекомендации по лечению холестаза EASL, 2009 и РГА/РОПИП, 2013 для лечения клинически манифестных холестатических заболеваний печени у беременных разрешают использовать УДХК во втором и третьем триместрах (I/B1).

Неоднозначно мнение об эффекте УДХК при гепатитах. Отмечено, что у пациентов с острыми вирусными гепатитами В и С применение препаратов УДХК сопровождается значительным снижением уровня трансаминаз, но не ведет к элиминации вируса [10]. Данных о влиянии препаратов УДХК на течение хронических вирусных гепатитов, включая риск развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), а также смертность, недостаточно [11].

В метаанализе исследований, где проводилось сравнение эффективности УДХК и S-аденозил-L-метионина, первая показала большую эффективность в смысле улучшения лабораторных показателей при лечении пациентов с холестазом и вирусными гепатитами [21]. Возможно, что препараты УДХК эффективны не только в отношении проявлений холестатического синдрома, но также могут уменьшать проявления астенического синдрома, в первую очередь слабости и утомляемости, весьма характерных для пациентов с заболеваниями печени. В одном РКИ прием препаратов УДХК в течение двух месяцев сопровождался достоверным уменьшением выраженности этих симптомов (оцениваемых по специально разработанным шкалам) по сравнению с группой плацебо. Частота побочных эффектов в группах была сопоставима [22].

Назначение УДХК нормализует в желчи соотношение ХС/ЖК, улучшает реологические свойства желчи, способствует оптимизации эвакуации желчи и нормализации бактериального пейзажа в кишечнике

Учитывая наличие у УДХК притововоспалительного и антиоксидантного эффектов ее применение при НАСГ вполне оправданно. Исследования продемонстрировали положительное влияние УДХК на биохимические показатели у больных НАСГ, достоверное снижение уровня АЛТ, АСТ и ГГТ, а также уменьшение выраженности стеатоза и фиброза печени. При этом комбинации УДХК с другими препаратами, используемыми в терапии НАСГ, были более эффективны, чем монотерапия препаратами УДХК. Имеющихся результатов пока недостаточно, чтобы судить о влиянии терапии УДХК на выживаемость больных с НАЖБП [12].

Определенную роль в патогенезе гатроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Баррета могут играть гидрофобные желчные кислоты, стимулируя выработку провоспалительных цитокинов эпителиальными клетками пищевода, усиливая апоптоз, а также способствуя экспрессии генов, связанных с развитием метаплазии эпителия. В связи с потенциальной возможностью изменения состава желчных кислот в желудочном соке на фоне приема препаратов УДХК, обсуждается возможность их применения для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Баррета [23].

Продемонстрировано, что прием УДХК в дозе 13–15 мг/кг в течение полугода приводит к увеличению доли УДХК среди желчных кислот желудочного сока до 98%, однако это не сопровождается достоверными изменениями показателей оксидативного повреждения ДНК, пролиферации и апоптоза эпителия пищевода [24].

Ряд факторов позволяет считать, что лица пожилого и старческого возраста являются пациентами, которым целесообразно рекомендовать прием УДХК.

С увеличением возраста увеличивается встречаемость конкрементов в желчном пузыре, достигая 30% популяции семидесятилетних и более старших. Известно, что в таком возрасте хирургическое пособие, особенно в ургентных ситуациях, сопряжено с высоким риском. Следовательно, у этих лиц предупреждение литогенеза – весьма актуальная задача. При этом на некоторые звенья

развития ЖКБ у пожилых можно позитивно влиять, назначая УДХК, основываясь на ее эффектах.

Риски образования желчных камней у пожилых включают повышение уровня холестерина (ХС) в крови и возрастание секреции ХС в желчь. В сочетании со снижением синтеза желчных кислот это комплексно приводит к интенсивной литогенности. Способность УДХК ингибировать всасывание ХС в кишечнике, снижать секрецию ХС в желчь – весомый довод использовать ее для профилактики ЖКБ.

Пожилые и старые люди нередко используют редуцированные диеты с резким ограничением жиров и белков, придерживаясь рекомендованных врачом или надуманных «пищевых барьеров». С возрастом увеличивается количество лиц с абдоминальной формой ожирения. Все это приводит к снижению сократительной функции ЖП – важнейшему фактору литогенеза. Инволюционное снижение кислотопродукции, запоры, избыточный бактериальный рост в кишечнике – возможные факторы нуклеации желчи и литогенеза.

Назначение УДХК нормализует в желчи соотношение ХС/ЖК, улучшает реологические свойства желчи, способствует оптимизации эвакуации желчи и нормализации бактериального пейзажа в кишечнике.

Ряд авторов считает, что УДХК обладает доказанным позитивным воздействием на реологию желчи, что позволяет рекомендовать ее применение при различных видах функциональных расстройств билиарного тракта [25–27], включая ПХЭС [28]. Профилактическое применение УДХК – достойная альтернатива холецистэктомии.

Билиарный сладж (БС) в практику терапевтов и гастроэнтерологов входил по мере внедрения и совершенствования метода трансабдоминального ультразвукового исследования (ТУЗИ). Возможности ультразвуковой диагностики (УЗД) мигрирующих камней и БС напрямую зависят от разрешающей способности аппаратуры и соблюдения необходимых условий исследования.

Клиническое значение БС заключается не только в том, что он является субстратом камнеобразования, его рассматривают как предкаменную стадию ЖКБ. БС может быть причиной болей, желчной диспепсии и даже некоторых осложнений.

ТУЗИ примерно в 70% выявляет вариант БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц, определяемых точечными единичными или множественными гиперэхогенными частицами без акустической тени (в отличие от одномиллиметровых конкрементов). Частицы смещаются при изменении положения тела больного. ТУЗИ обладает чувствительностью при диагностике БС 55–65% и специфичностью 90% [29].

Высказано мнение, что врачи – специалисты по ультразвуковой диагностике недооценивают значимость выявления БС, что является одной из причин отсутствия назначения УДХК, что и ведет к образованию желчных камней.

Судьба выявленного БС весьма разнообразна. БС у 5–15% больных трансформируется в желчные камни, что и

позволяет определить его стадией ЖКБ. БС может длительно персистировать. Отмечено, что БС самостоятельно исчезает у 50% носителей. Это обстоятельство, видимо, и определяет неактивное, «прохладное» отношение к БС врачей и больных.

Развитие осложнений при БС происходит в 10–15%. С ним связывают развитие т.н. криптогенного острого и хронического панкреатита. Считают, что прохождение микролитов сладжа может сопровождаться повреждениями слизистой дистального отдела ВЖП, спазмом сфинктера Одди с развитием желчной колики и повышением давления в панкреатической дуктальной системе. Папиллит и стенозирование отверстия большого дуоденального сосочка также могут быть обусловлены БС.

Таким образом, около 30–50% лиц с диагносцированным БС находится в «зоне риска». Выделение трех вариантов БС – взвеси гиперэхогенных частиц, эхонеоднородной желчи со сгустками и замазкообразной желчи позволяет прогнозировать динамику БС и тактику терапии. Наименее благоприятным является сладж в виде замазкообразной желчи.

О влиянии БС на функциональное состояние желчевыводящей системы и клиническую симптоматику говорят данные по выявляемости БС. Так, в общей популяции БС наблюдают в 1,7–4%, а среди обследованных по поводу жалоб, характерных для билиарной диспепсии, БС обнаруживают у 24–55% обследованных.

Единого положения по тактике ведения в отношении БС нет. Часто после констатации БС терапевтические действия не проводятся [29]. Так, предлагают начинать терапию, если БС персистирует 3 мес. По нашему мнению, ждать саморазрешения нецелесообразно, и подход должен быть идентичен терапии при лизисе желчных камней. Убедившись в проходимости внепеченочных желчевыводящих протоков и сохранной сократительной способности ЖП, следует начать терапию УДХК по 10–15 мг/кг на ночь с ежемесячным контролем.

Эффективность терапии УДХК составляет за 3 мес. 75–85%. Отмечена целесообразность назначения миотропных спазмолитиков для снятия гипертонуса сфинктера Одди. Рецидивы БС купируют по такой же схеме. Важной является рекомендация по включению в завтрак пищевых холецистокинетиков.

Эффективность терапии УДХК при БС обусловлена тем, что она является единственным средством, обладающим доказанным воздействием на основные звенья образования холестериновых микролитов. Уменьшение литогенности желчи, улучшение ее реологических свойств в сочетании с оптимизацией кинетики ЖП – условие успеха терапии БС. УДХК снижает количество рецидивов панкреатита у больных с БС [6]. При ПХЭС прием УДХК сопровождался уменьшением приступов болей по билиарному типу [7].

Нами было проведено изучение эффективности и безопасности курсового лечения препаратом УДХК Гринтерол (производитель АО «Гриндекс») у пациентов с дисформией желчного пузыря (ДЖП) и БС.

В открытое несравнительное исследование было включено 20 женщин и 12 мужчин. Возрастной диапазон был от 16 до 62 лет, средний возраст 35,4 ± 9,3 года. Дисформия ЖП в виде перегиба в шейке выявлена у 21 пациента, перегиб в теле пузыря найден у 9 больных, значительно удлиненный ЖП диагностирован у 2 пациентов (*табл. 1*).

Таблица 1. Характер дисформии ЖП

Характер дисформии ЖП	Количество пациентов (n = 32)	%
Перегиб в шейке ЖП	21	66%
Перегиб в теле ЖП	9	28%
Удлиненный ЖП	2	6%

Вариант БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц определен у 28 больных, вариант эхонегативной желчи со сгустками – у 4. Последний вариант был у 3 больных с перегибом в теле и у 1 с удлиненным ЖП.

Жалобы на умеренные боли в правом подреберье и дискомфорт в правом подреберье и эпигастрии предъявляли 17 человек. Горечь во рту испытывали 12 пациентов. 17 больных жаловались на легкое возникновение вздутия живота и эпизоды алиментарно обусловленного урежения стула. При ЭГДС у 12 больных диагностирована ГЭРБ, 15 пациентам поставлен диагноз жировой болезни печени, из них у 4 была повышена активность АЛТ (не более 2,5 нормы), из них у 2 была повышена γ-ГТП (не более 2 норм).

Все больные получали препарат УДХК Гринтерол 10–15 мг/кг, в один прием в капсулах по 250 мг (2–3 капсулы в день в зависимости от массы тела) на ночь. Средний курс лечения составил 1,5 мес. Боли и дискомфорт в правом подреберье исчезли у 14 из 17, горечь во рту у 9 из 12, у 15 из 17 нормализовался стул. В течение 1,5 месяцев приема препарата Гринтерол побочных эффектов не наблюдали. УЗИ определило исчезновение БС у 20 больных из 32 (*табл. 2*).

Таблица 2. Динамика жалоб/симптомов

Жалоба/симптом	До лечения (n = 32)		После лечения (n = 32)	
	n	%	n	%
Боль и дискомфорт в правом подреберье и эпигастрии	17	53%	3	9%
Горечь во рту	12	37,5%	3	9%
Запоры	17	53%	2	6%
БС	32	100%	12	37,5%

Прием Гринтерола привел к нормализации уровня γ-ГТП в крови, не произошло повышения трансаминаз. Таким образом, 1,5-месячный курс приема Гринтерола привел к улучшению клинической картины, обусловлен-

ной дисформией ЖП и БС, и сопровождался лизисом последнего у 62,5% пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Применение препарата Гринтерол у 32 больных с ДЖП и БС в течение 1,5 мес. в дозе 10–15 мг/кг массы тела привело к исчезновению болей в правом подреберье у 82% пациентов, к отсутствию желчной диспепсии у 75% и нормализации стула у 88%, разрешению БС у 62,5% пациентов.
2. В процессе терапии препаратом Гринтерол не отмечено возникновения каких-либо побочных эффектов и нежелательных явлений, связанных с его приемом.
3. Препарат УДХК Гринтерол имеет доступную ценовую категорию в сравнении с аналогичными средствами.

Полученные результаты применения препарата Гринтерол при ДЖП и БС показали его высокую эффективность (даже при длительности терапии 1,5 мес.) в купировании синдрома абдоминальной боли, желудочной и желчной диспепсии, уменьшении клинических проявлений ГЭРБ.

Гринтерол является препаратом полного цикла производства – предприятие АО «Гриндекс» само производит субстанцию УДХК из экологически чистого, сертифицированного сырья, подвергает ее микронизации и использует для выпуска готовой формы (капсулы 250 мг). Препарат УДХК АО «Гриндекс» имеет европейский сертификат исследования биоэквивалентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапевтическая эффективность препарата Гринтерол, хорошая переносимость и выгодные ценовые характеристики позволяют рекомендовать его широкое применение при дисформии желчного пузыря, а также при дисформии желчного пузыря, сочетающейся с билиарным сладжем, ГЭРБ и НАЖБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минушкин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в клинической практике. *Медицинский совет*, 2010, 1-2: 12-16. / Minushkin O.N. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in clinical practice. *Meditsinskiy Sovet,* 2010; 1-2: 12-16.
2. Guarino MPL, Cocca S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol*., 2013 Aug 21, 19(31): 5029-5034.
3. Stokes CS, Gluud LL, Casper M, Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*., 2014 Jul, 12(7): 1090-1100.
4. Yamamoto R, Tazuma S, Kanno K, Igarashi Y et al. Ursodeoxycholic acid after bile duct stone removal and risk factors for recurrence: a randomized trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*., 2016 Feb, 23(2): 132-6.
5. Guarino MP, Cocca S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol*., 2013, 19(31): 5029-34.
6. Saraswat VA, Sharma BC, Agarwal DK, Kumar R, Negi TS, Tandon RK. Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: response to therapy. *J Gastroenterol Hepatol.,* 2004 Oct, 19(10): 1206-11.
7. Okoro N, Patel A, Goldstein M, Narahari N, Cai Q. Ursodeoxycholic acid treatment for patients with postcholecystectomy pain and bile microlithiasis. *Gastrointest Endosc*., 2008 Jul, 68(1): 69-74.
8. Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*., 2006 Jul, 101(7): 1529-38.
9. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2015, 2: 41-57. / Ivashkin V.T., Shirokova E.N., Maevskaya M.V. et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*, 2015, 2: 41-57.
10. Wijaya I. The Role of Ursodeoxycholic Acid in Acute Viral Hepatitis: an Evidence-based Case Report. *Acta Med Indones*., 2015 Oct, 47(4): 352-7.
11. Chen W, Liu JP, Gluud C. Bile acids for viral hepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 4. Art. No.: CD003181.
12. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, Ye YF, Zheng L, Yang YD, Li YM, Jin X. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*., 2013 Sep 23, 13: 140.
13. Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet*, 1999 Sep 25, 354(9184): 1053-60.
14. Gluud C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*., 2002, (1): CD000551.
15. Gong Y, Huang Z, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysisof randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *Am J Gastroenterol*., 2007 Aug, 102(8): 1799-807.
16. Lindor KD, M Gershwin E, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*, 2009, 50(1): 291-308.
17. Othman MO, Dunkelberg J, Roy PK. Urosdeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis and systematic review. *Arab J Gastroenterol*., 2012 Sep, 13(3): 103-10.
18. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*, 2009, 50: 808-14.
19. Singh S, Khanna S, Pardi DS, Loftus EVJr, Talwalkar JA. Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*., 2013 Jul, 19(8): 1631-8.
20. Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. *J Obstet Gynaecol Can*., 2014 Jul, 36(7): 632-41.
21. Guo T, Chang L, Xiao Y, Liu Q. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One,* 2015 Mar 16, 10(3): e0122124.
22. Oh B, Choi WS, Park SB, Cho B, Yang YJ, Lee ES, Lee JH. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid composite on fatigued patients with elevated liver function and/or fatty liver: a multi-centre, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract*., 2016 Apr, 70(4): 302-11.
23. McQuaid KR, Laine L, Fennerty MB, Souza R, Spechler SJ. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther*., 2011 Jul, 34(2): 146-65.
24. Banerjee B, Shaheen NJ, Martinez JA et.al. Clinical Study of Ursodeoxycholic Acid in Barrett's Esophagus Patients. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2016 Feb 23. pii: canprevres.0276.2015.
25. Щербенков И.М. Возможности терапии дискинезии желчевыводящих путей. *Медицинский совет*, 2013, 3: 47-51. / Scherbenkov I.M. Possibilities of treatment of biliary dyskinesia. *Meditsinskiy Sovet, 2013, 3:* 47-51.
26. Немцов Л.М. Фармакотерапия функциональных растройств билиарного тракта. *Вестник фармации,* 2014, 4(60): 86-100. / Nemtsov L.M. Pharmacotherapy of functional disorders of the biliary tract. *Vestnik Farmatsii,* 2014, 4(60): 86-100.
27. Иванова О.И., Елизаветина Г.А., Минушкин О.Н., Ардатская М.Д. Лечебная тактика при сочетанных функциональных расстройствах кишечника и желчевыводящей системы. *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 37. / Ivanova O.I., Elizavetina G.A., Minushkin O.N., Ardatskaya M.D. Therapeutic approach in combined functional disorders of the intestine and the biliary system. *Effektivnaya Farmakoterapiya,* 2015, 37.
28. Ильченко А.А. Тактика ведения больного с постхолецистэктомическим синдромом. *Consilium medicum,* 2009, 2: 26-28. / Il'chenko A.A. Management approach for postcholecystectomy syndrome. *Consilium medicum,* 2009, 2: 26-28.
29. Ильченко А.А. Билиарный сладж: причины формирования, диагностика, лечение. *Consilium medicum (Гастроэнтерология)*, 2012, 2: 14-18. / Il'chenko A.A. Biliary sludge: causes, diagnosis, treatment. *Consilium Medicum (Gastroenterology)*, 2012, 2: 14-18.