

Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты для растворения желчных камней

В.В. Цуканов^{✉1}, ORCID: 0000-0002-9980-2294, e-mail: gastro@impn.ru
Е.В. Онучина², ORCID: 0000-0003-1954-6639, e-mail: alek-a@mail.ru
А.В. Васютин¹, ORCID: 0000-0002-6481-3196, e-mail: alexander@kraslan.ru
Ю.Л. Тонких¹, ORCID: 0000-0001-7518-1895, e-mail: tjulia@bk.ru

¹ Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 664079, Россия, Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 10

Резюме

Цель исследования. С целью изучения эффективности растворения камней в желчном пузыре препаратом Урсосан выполнено 5-летнее проспективное исследование.

Материал и методы. Пациенты, имевшие одиночные камни желчного пузыря, были рандомизированы на группу А, в которой завершили исследование 47 человек (16 мужчин и 31 женщина, средний возраст 67,6 лет), и группу В – 41 человек (14 мужчин и 27 женщин, средний возраст 68,1 года). Все пациенты группы А на протяжении 5 лет непрерывно получали препарат урсодезоксихолевой кислоты Урсосан в дозе 10 мг на кг веса в сутки. Пациентам группы В не назначался Урсосан, эти лица периодически принимали курсы спазмолитиков. Клинический осмотр, лабораторные анализы, трансабдоминальное УЗИ печени и желчных путей осуществлялись до начала исследования, 2 раза в год в течение 5 лет и после окончания работы.

Результаты. Через 5 лет лечения камни определялись у 10,6% пациентов в группе А. В группе В частота желчных камней через 5 лет терапии не изменилась, то есть конкременты определялись у всех пациентов ($p < 0,001$). В группе А к концу исследования множественные камни не наблюдались ни у одного из пациентов, тогда как в группе В через 5 лет множественные камни регистрировались у 2/3 пациентов. У пациентов в группе А регистрировалось отчетливое снижение частоты болевого синдрома и улучшение сократительной функции желчного пузыря в сравнении с лицами группы В к концу периода наблюдения. Профиль побочных явлений не отличался в группах А и В. Переносимость Урсосана в течение 5 лет непрерывного приема препарата была хорошей.

Выводы. В 5-летнем проспективном исследовании мы получили 90%-ную эффективность Урсосана для растворения камней в желчном пузыре. Урсосан также предупреждал появление новых конкрементов и снижал частоту болевого синдрома, увеличивал сократительную функцию желчного пузыря и уменьшал потребность в холецистэктомиях к концу периода наблюдения.

Ключевые слова: холелитиаз, лечение, УДХК, проспективное исследование, профилактика

Для цитирования: Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты для растворения желчных камней. *Медицинский совет.* 2019;(21):160-165. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-160-165.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using ursodeoxycholic acid to dissolve gallstones

Vladislav V. Tsukanov^{✉1}, ORCID: 0000-0002-9980-2294, e-mail: gastro@impn.ru
Elena V. Onuchina², ORCID: 0000-0003-1954-6639, e-mail: alek-a@mail.ru
Aleksandr V. Vasyutin¹, ORCID: 0000-0002-6481-3196, e-mail: alexander@kraslan.ru
Yuliya L. Tonkikh¹, ORCID: 0000-0001-7518-1895, e-mail: tjulia@bk.ru

¹ Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; 3G, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 10, Yubileyny Microdistrict, Irkutsk, 664079, Russia

Abstract

Objective of the study. A 5-year prospective study was aimed to evaluate the efficacy of Ursosan treatment for dissolving gallstones.

Material and methods. Patients who had single gallbladder stones were randomized to group A, in which 47 people completed the study (16 men and 31 women, median age is 67.6 years), and group B – 41 people (14 men and 27 women, median age is 68, 1 years). All patients of group A continuously received continuous treatment with ursodeoxycholic acid drug Ursosan at a dose of 10 mg /kg per day for 5 years. The patients of group D did not receive Ursosan; these individuals received periodic courses of spasmolytic drugs. The patients passed clinical examination, laboratory tests, transabdominal ultrasound of the liver and biliary tract before the study, 2 times a year for 5 years and after the study.

Results. After 5 years of treatment, stones were detected in 10.6% of patients in group A. In group B, the incidence of gallstones did not change after 5 years of treatment, that is, calculi were detected in all patients ($p < 0.001$). At the end of the study, no mul-

multiple stones were observed in any of the patients of group A, while multiple stones were detected in 2/3 of group B patients after 5 years of treatment. A distinct decrease in pain syndrome frequency and improvement in contractile function of the gallbladder were recorded in patients of group A as compared to the patients of group B by the end of the observation period. The side effect profile did not differ in groups A and B. The study showed good tolerance of Ursosan for 5 years of continuous administration of the drug.

Findings. The 5-year prospective study showed that Ursosan's efficacy in dissolving gallstones accounted for 90%. Ursosan also prevented the formation of new calculi and reduced the frequency of pain, improved the gall-bladder contractile function and reduced the need for cholecystectomy by the end of the observation period.

Keywords: cholelithiasis, treatment, UDCA, prospective study, prevention

For citation: Tsukanov V.V., Onuchina E.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Experience of using ursodeoxycholic acid to dissolve gallstones. *Meditinskii sovet = Medical Council.* 2019;(21):160-165. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-160-165.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность холелитиаза в развитых странах мира достигает 15–20% [1]. Это обуславливает высокую социальную значимость желчнокаменной болезни. Наблюдение за 86 000 женщин и 44 000 мужчин в США в течение 32 лет показало увеличение общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и рака различной локализации в группе лиц с билиарной патологией [2]. Важной и недостаточно решенной проблемой является ведение пожилых пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей [3]. Все это обуславливает целесообразность новых исследований.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнено проспективное рандомизированное исследование эффективности лечения холелитиаза препаратом Урсосан в течение 5 лет у лиц пожилого возраста. На первом этапе в исследование было включено 96 больных холелитиазом (34 мужчин и 62 женщины, средний возраст 67,8 лет). Пациенты были рандомизированы на две группы. В группу А вошли 52 человека (18 мужчин и 34 женщины, средний возраст 67,6 лет). В группу В – 44 пациента (16 мужчин и 28 женщин, средний возраст 68,1 года). Через 5 лет завершили исследование 47 пациентов в группе А (16 мужчин и 31 женщина) и 41 человек в группе В (14 мужчин и 27 женщин). Причинами выбывания из исследования были социально-экономические факторы, 6 пациентов умерли. Расчет всех показателей в работе проводился исходя из количества людей, закончивших лечение через 5 лет. Средний индекс массы тела составлял в начале работы у пациентов в группе А $29,8 \pm 3,6$, в группе В – $29,5 \pm 3,4$.

В исследование включались только пациенты, имевшие одиночные камни желчного пузыря. Средний диаметр камней в желчном пузыре в начале работы составил $4,7 \pm 0,5$ мм в группе А и $4,8 \pm 0,6$ мм в группе В. Сниженная сократительная функция желчного пузыря (уменьшение объема желчного пузыря меньше 1/3 от первоначального объема через 30 минут после подачи желчегонного завтрака) диагностировалась у 70,2% паци-

ентов в группе А и у 73,2% лиц в группе В. Критериями исключения были наличие сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, хронического гепатита и цирроза печени, хронических органических заболеваний кишечника.

Все пациенты группы А на протяжении 5 лет непрерывно получали препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) Урсосан в дозе 10 мг на кг веса в сутки. Пациентам группы В не назначалась УДХК, эти лица периодически принимали курсы спазмолитиков. Клинический контроль за самочувствием пациентов включал клинический осмотр с занесением результатов в стандартные анкеты, клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением содержания билирубина, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, сахара, триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПВП, трансабдоминальное УЗИ печени и желчных путей до начала исследования, 2 раза в год в течение 5 лет и после окончания работы.

Обследование пациентов осуществлялось при подписании ими добровольных информированных согласий, согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Результаты исследований оценены согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «Statistica» (версия 8,0). Вычислялись средняя арифметическая (M), среднее квадратичное отклонение (s), средняя ошибка средней арифметической (m). Достоверность различий средних определялась в доверительном интервале более 95% с помощью Т-критерия Стьюдента. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовали вычисление отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ. Достоверным считался уровень значимости при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 5 лет лечения камни определялись у 10,6% пациентов в группе А. В группе В частота желчных камней

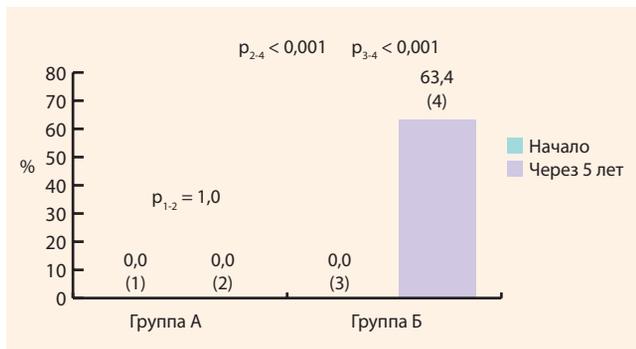
через 5 лет терапии не изменилась, то есть конкременты определялись у всех пациентов (ОШ = 641,36; ДИ 34,37-11969,08; $p < 0,001$). Полученная нами 90%-ная эффективность растворения желчных камней с начальным диаметром меньше 5 мм идентична данным работы других авторов [4].

Представляет большой интерес динамика литогенеза в сравниваемых группах. В группе А к концу исследования множественные камни не наблюдались ни у одного из пациентов, тогда как в группе В множественные камни регистрировались через 5 лет у 2/3 пациентов (рис. 1). В этой связи заслуживает внимания не только способность Урсосана растворять имеющиеся конкременты, но и его профилактирующее действие. Количество камней значительно увеличилось в группе В. В группе А этот процесс был заблокирован УДХК.

В нашей работе мы обнаружили, что Урсосан к концу пятилетней терапии отчетливо снижает частоту болей в правом подреберье, тогда как в группе В частота болевого синдрома увеличивается в 2,7 раза (рис. 2). Представляется весьма интересным улучшение двигательной функции желчного пузыря в группе пациентов, получавших Урсосан. В группе В за период наблюдения отмечалось ухудшение функциональной составляющей

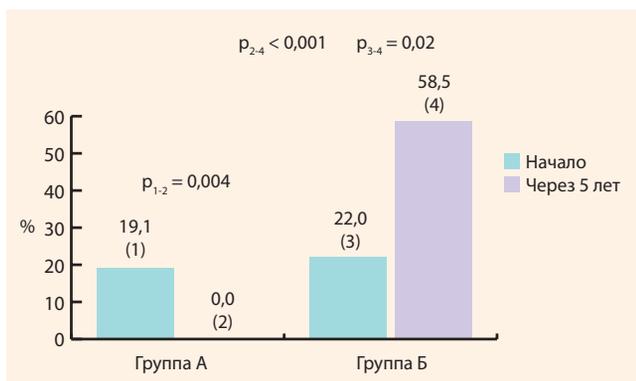
● **Рисунок 1.** Частота множественных камней в желчном пузыре через 5 лет терапии Урсосаном

● **Figure 1.** Incidence of multiple gallstones after 5 years of Ursosan therapy



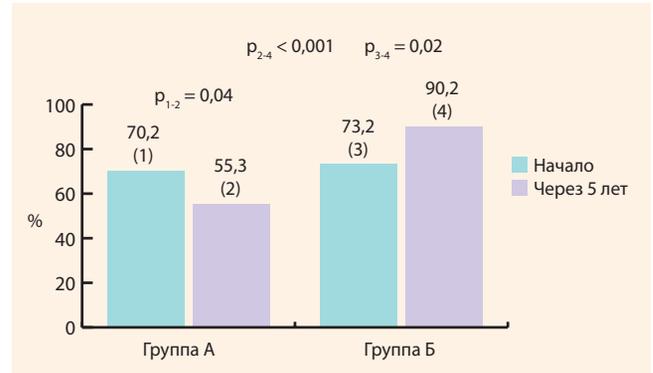
● **Рисунок 2.** Частота болей в правом подреберье через 5 лет терапии Урсосаном

● **Figure 2.** Incidence of pain in the right hypochondrium after 5 years of Ursosan therapy



● **Рисунок 3.** Частота сниженной двигательной функции (сокращение < 33% от первоначального объема) желчного пузыря через 5 лет терапии Урсосаном

● **Figure 3.** Incidence of reduced motor function (reduction < 33% of the initial volume) of the gallbladder after 5 years of Ursosan therapy



желчного пузыря (рис. 3). За период наблюдения необходимость холецистэктомии не возникла ни у одного пациента в группе А, тогда как в группе В оперативное вмешательство потребовалось 24,4% лиц (ОШ = 0,03; ДИ 0,00-0,56; $p = 0,001$).

Полученные нами результаты находят поддержку у авторов японского исследования, которые наблюдали 527 больных с желчнокаменной болезнью в течение 18 лет. Половина пациентов получала УДХК в дозе 600 мг в день. К концу периода наблюдения боли в правом подреберье наблюдались у 62% больных, получавших УДХК, и у 92% нелеченых пациентов ($p < 0,001$) [5]. Итальянские ученые в плацебо-контролируемом исследовании показали, что назначение УДХК улучшает сократительную функцию желчного пузыря за счет снижения продуктов оксидативного стресса и уменьшения воспалительного инфильтрата в мышечной стенке у пациентов с хроническим калькулезным холециститом [6].

В последние годы внимание к применению препаратов желчных кислот у больных холелитиазом не снижается. В метаанализе, посвященном ведению пациентов с камнями в холедохе, отмечается, что УДХК эффективно профилактирует повторное образование камней в общем желчном протоке после их оперативного удаления [7]. Назначение препаратов УДХК в течение 6 месяцев позволило добиться прекрасного профилактического эффекта по предупреждению образования желчных камней у пациентов, подвергшихся оперативному вмешательству по поводу морбидного ожирения [8, 9]. Следует подчеркнуть, что нарушение метаболизма желчных кислот играет ключевую роль в патогенезе билиарной патологии [10–12], поэтому возможность влияния на биосинтез, секрецию и циркуляцию холатов при помощи назначения УДХК является очень важной [13].

Уникальные свойства молекулы УДХК продолжают привлекать внимание многочисленных исследователей в разных областях гепатологии и гастроэнтерологии.

Авторы китайского исследования продемонстрировали активное влияние перорального назначения УДХК на энтерогепатическую циркуляцию холатов, что может иметь критическую роль для влияния на гомеостаз желчных кислот [14]. В современном метаанализе было показано значительное уменьшение содержания общего холестерина в крови в результате терапии УДХК [15]. Ученые из Южной Кореи обнаружили, что гепатопротективный эффект УДХК может быть в значительной степени обусловлен влиянием на метаболизм аминокислот, флавоноидов и жирных кислот [16]. Одним из наиболее интересных направлений является тесная взаимосвязь холатов с микробиомом кишечника, что может быть использовано для профилактики канцерогенеза [17–19]. Российские авторы сообщают о большом новом исследовании, которое подтвердило эффективность применения Урсосана для лечения неалкогольной жировой болезни печени и ее кардиометаболических осложнений [20]. Продолжают активно изучаться различные аспекты использования УДХК для терапии первичного билиарного холангита и внутривнутрипеченочного холестаза беременных [21, 22, 23]. Это позволяет считать очевидным, что УДХК и один из актуальных ее препаратов – Урсосан, является одним из наиболее эффективных и перспективных препаратов в клинике внутренних болезней.

В нашем исследовании профиль побочных явлений не отличался в группах А и В. Переносимость Урсосана в течение 5 лет непрерывного приема препарата была хорошей. Ни одному из пациентов в группе А по ходу трайла не понадобилось снижать дозу УДХК или прекращать терапию из-за побочных явлений.

ВЫВОДЫ

В 5-летнем проспективном исследовании мы получили 90%-ную эффективность растворения камней в желчном пузыре с первоначальным диаметром до 5 мм в результате применения Урсосана в дозе 10 мг на кг веса в сутки у пожилых пациентов. Представляется весьма важным способность Урсосана не только растворять камни, но и профилактировать появление новых конкрементов. Другой значительный аспект действия Урсосана заключается в его противовоспалительной активности у пациентов с симптоматическим холелитиазом, о чем свидетельствует снижение частоты болевого синдрома, увеличение сократительной функции желчного пузыря и уменьшение потребности в холецистэктомиях к концу периода наблюдения.

Поступила / Received: 23.08.2019
Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2019
Принята в печать / Accepted: 07.10.2019

Список литературы

- Baiu I., Hawn M.T. Cholelithiasis. *JAMA*. 2018;320(14):1506. doi: 10.1001/jama.2018.11812.
- Zheng Y., Xu M., Heianza Y., Ma W., Wang T., Sun D., Albert C.M., Hu F.B., Rexrode K.M., Manson J.E., Qi L. Gallstone disease and increased risk of mortality: Two large prospective studies in US men and women. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(11):1925–1931. doi: 10.1111/jgh.14264.
- Nassar Y., Richter S. Management of complicated gallstones in the elderly: comparing surgical and non-surgical treatment options. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019;7(3):205–211. doi: 10.1093/gastro/goy046.
- Portincasa P., Ciaula A.D., Bonfrate L., Wang D.Q. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012;3(2):7–20. doi: 10.4292/wjgpt.v3.i2.7.
- Tomida S., Abei M., Yamaguchi T., Matsuzaki Y., Shoda J., Tanaka N., Osuga T. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology*. 1999;30(1):6–13. doi: 10.1002/hep.510300108.
- Guarino M.P., Cong P., Cicala M., Alloni R., Carotti S., Behar J. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut*. 2007;56(6):815–820. doi: 10.1136/gut.2006.109934.
- Chen X., Yan X.R., Zhang L.P. Ursodeoxycholic acid after common bile duct stones removal for prevention of recurrence: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(45):e13086. doi: 10.1097/MD.00000000000013086.
- Nabil T.M., Khalil A.H., Gamal K. Effect of oral ursodeoxycholic acid on cholelithiasis following laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(6):827–831. doi: 10.1016/j.soard.2019.03.028.
- Della Penna A., Lange J., Hilbert J., Archid R., Königsrainer A., Quante M. Ursodeoxycholic Acid for 6 Months After Bariatric Surgery Is Impacting Gallstone Associated Morbidity in Patients with Preoperative Asymptomatic Gallstones. *Obes Surg*. 2019;29(4):1216–1221. doi: 10.1007/s11695-018-03651-0.
- Dosch A.R., Imagawa D.K., Jutric Z. Bile Metabolism and Lithogenesis: An Update. *Surg Clin North Am*. 2019;99(2):215–229. doi: 10.1016/j.suc.2018.12.003.
- Цуканов В.В., Селиверстова Е.В., Догадин С.А. Показатели липидного состава сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9133822>.
- Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Бронникова Е.П., Манчук В.Т. Механизм нормолипидемии у северных народов. *Клиническая медицина*. 1999;77(2):38–39.
- Di Ciaula A., Wang D.Q., Portincasa P. Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(2):157–171. doi: 10.1080/17474124.2019.1549988.
- Zhang Y., Jiang R., Zheng X., Lei S., Huang F., Xie G., Kwee S., Yu H., Farrar C., Sun B., Zhao A., Jia W. Ursodeoxycholic acid accelerates bile acid enterohepatic circulation. *Br J Pharmacol*. 2019;176(16):2848–2863. doi: 10.1111/bph.14705.
- Simental-Mendía L.E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Banach M., Serban M.C., Cicero A.F.G., Sahebkar A. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):88. doi: 10.1186/s12944-019-1041-4.
- Kim D.J., Chung H., Ji S.C., Lee S., Yu K.S., Jang I.J., Cho J.Y. Ursodeoxycholic acid exerts hepatoprotective effects by regulating amino acid, flavonoid, and fatty acid metabolic pathways. *Metabolomics*. 2019;15(3):30. doi: 10.1007/s11306-019-1494-5.
- Liu T., Song X., Khan S., Li Y., Guo Z., Li C., Wang S., Dong W., Liu W., Wang B., Cao H. The gut microbiota at the intersection of bile acids and intestinal carcinogenesis: An old story, yet mesmerizing. *Int J Cancer*. 2019. doi: 10.1002/ijc.32563.
- Pearson T., Caporaso J.G., Yellowhair M., Bokulich N.A., Padi M., Roe D.J., Wertheim B.C., Linhart M., Martinez J.A., Bilagody C., Hornstra H., Alberts D.S., Lance P., Thompson P.A. Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development. *Cancer Med*. 2019;8(2):617–628. doi: 10.1002/cam4.1965.
- Goossens J.F., Bailly C. Ursodeoxycholic acid and cancer: From chemoprevention to chemotherapy. *Pharmacol Ther*. 2019;203:107396. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107396.
- Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В., Луньков В.Д., Люсина Е.О., Зогуля В.Н., Лещенко В.И. Неалкогольная жировая

болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):109-117. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000122.

21. Chappell L.C., Bell J.L., Smith A., Linsell L., Juszcak E., Dixon P.H., Chambers J., Hunter R., Dorling J., Williamson C., Thornton J.G.;

PITCHES study group. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10201):849-860. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31270-X.

22. Goet J.C., Hirschfield G.M. Guideline review: British Society of Gastroenterology/UK-PBC Primary Biliary Cholangitis treatment and

management guidelines. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10(3):316-319. doi: 10.1136/flgastro-2018-101109.

23. Örnolfsson K.T., Lund S.H., Olafsson S., Bergmann O.M., Björnsson E.S. Biochemical response to ursodeoxycholic acid among PBC patients: a nationwide population-based study. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(5):609-616. doi: 10.1080/00365521.2019.1606931.

References

- Baiu I., Hawn M.T. Cholelithiasis. *JAMA*. 2018;320(14):1506. doi: 10.1001/jama.2018.11812.
- Zheng Y., Xu M., Heianza Y., Ma W., Wang T., Sun D., Albert C.M., Hu F.B., Rexrode K.M., Manson J.E., Qi L. Gallstone disease and increased risk of mortality: Two large prospective studies in US men and women. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(11):1925-1931. doi: 10.1111/jgh.14264.
- Nassar Y., Richter S. Management of complicated gallstones in the elderly: comparing surgical and non-surgical treatment options. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019;7(3):205-211. doi: 10.1093/gastro/goy046.
- Portincasa P., Ciaula A.D., Bonfrate L., Wang D.Q. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012;3(2):7-20. doi: 10.4292/wjgpt.v3.i2.7.
- Tomida S., Abei M., Yamaguchi T., Matsuzaki Y., Shoda J., Tanaka N., Osuga T. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology*. 1999;30(1):6-13. doi: 10.1002/hep.510300108.
- Guarino M.P., Cong P., Cicala M., Alloni R., Carotti S., Behar J. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut*. 2007;56(6):815-820. doi: 10.1136/gut.2006.109934.
- Chen X., Yan X.R., Zhang L.P. Ursodeoxycholic acid after common bile duct stones removal for prevention of recurrence: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(45):e13086. doi: 10.1097/MD.00000000000013086.
- Nabil T.M., Khalil A.H., Gamal K. Effect of oral ursodeoxycholic acid on cholelithiasis following laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(6):827-831. doi: 10.1016/j.soard.2019.03.028.
- Della Penna A., Lange J., Hilbert J., Archid R., Königsrainer A., Quante M. Ursodeoxycholic Acid for 6 Months After Bariatric Surgery Is Impacting Gallstone Associated Morbidity in Patients with Preoperative Asymptomatic Gallstones. *Obes Surg*. 2019;29(4):1216-1221. doi: 10.1007/s11695-018-03651-0.
- Dosch A.R., Imagawa D.K., Jutric Z. Bile Metabolism and Lithogenesis: An Update. *Surg Clin North Am*. 2019;99(2):215-229. doi: 10.1016/j.suc.2018.12.003.
- Tsukanov V.V., Seliverstova E.V., Dogadin S.A. Lipid composition of blood serum and bile in biliary diseases in patients with diabetes mellitus. *Терапевтический архив = Therapeutic Archive*. 2005;77(2):15-18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9133822>.
- Tsukanov V.V., Tonkikh Yu.L., Bronnikova E.P., Manchuk V.T. The mechanism of normolipidemia in northerners. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 1999;77(2):38-39. (In Russ.)
- Di Ciaula A., Wang D.Q., Portincasa P. Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(2):157-171. doi: 10.1080/17474124.2019.1549988.
- Zhang Y., Jiang R., Zheng X., Lei S., Huang F., Xie G., Kwee S., Yu H., Farrar C., Sun B., Zhao A., Jia W. Ursodeoxycholic acid accelerates bile acid enterohepatic circulation. *Br J Pharmacol*. 2019;176(16):2848-2863. doi: 10.1111/bph.14705.
- Simental-Mendía L.E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Banach M., Serban M.C., Cicero A.F.G., Sahebkar A. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):88. doi: 10.1186/s12944-019-1041-4.
- Kim D.J., Chung H., Ji S.C., Lee S., Yu K.S., Jang I.J., Cho J.Y. Ursodeoxycholic acid exerts hepatoprotective effects by regulating amino acid, flavonoid, and fatty acid metabolic pathways. *Metabolomics*. 2019;15(3):30. doi: 10.1007/s11306-019-1494-5.
- Liu T., Song X., Khan S., Li Y., Guo Z., Li C., Wang S., Dong W., Liu W., Wang B., Cao H. The gut microbiota at the intersection of bile acids and intestinal carcinogenesis: An old story, yet mesmerizing. *Int J Cancer*. 2019. doi: 10.1002/ijc.32563.
- Pearson T., Caporaso J.G., Yellowhair M., Bokulich N.A., Padi M., Roe D.J., Wertheim B.C., Linhart M., Martinez J.A., Bilagody C., Hornstra H., Alberts D.S., Lance P., Thompson P.A. Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development. *Cancer Med*. 2019;8(2):617-628. doi: 10.1002/cam4.1965.
- Goossens J.F., Bailly C. Ursodeoxycholic acid and cancer: From chemoprevention to chemotherapy. *Pharmacol Ther*. 2019;203:107396. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107396.
- Maevskaya M.V., Ivashkin V.T., Ivashkin K.V., Lunok V.D., Liusina E.O., Zozula V.N., Leshchenko V.I. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and consequence of cardio-metabolic complications. Role of the ursodeoxycholic acid in the pharmacotherapy. *Терапевтический архив = Therapeutic Archive*. 2019;91(2):109-117. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000122.
- Chappell L.C., Bell J.L., Smith A., Linsell L., Juszcak E., Dixon P.H., Chambers J., Hunter R., Dorling J., Williamson C., Thornton J.G.;

Информация об авторах:

Цуканов Владислав Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г ResearcherID: E-6638-2015; e-mail: gastro@impn.ru.

Онучина Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры терапии и кардиологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 664079, Россия, Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100; e-mail: alek-a@mail.ru

Васютин Александр Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; ResearcherID: E-6657-2015; e-mail: alexander@kraslan.ru.

Тонких Юлия Леонгардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; ResearcherID: S-5608-2016; e-mail: tjulia@bk.ru.

Information about the authors:

Vladislav V. Tsukanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Clinical Department of Digestive Pathology in Adults and Children, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS» of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3G, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ResearcherID: E-6638-2015; e-mail: gastro@impn.ru.

Elena V. Onuchina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Therapy and Cardiology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», Ministry of Health of the Russian Federation; 100, Yubileyny Microdistrict, Irkutsk, 664079, Russia; e-mail: alek-a@mail.ru

Aleksandr V. Vasyutin, Cand. of Sci. (Med.), Senior Resercher, Clinical Department of Digestive Pathology in Adults and Children, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; Research Institute for Medical Problems in the North – Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS» of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3G, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ResearcherID: E-6657-2015; e-mail: alexander@kraslan.ru.

Yuliya L. Tonkikh, Cand. of Sci. (Med.), Lead Resercher, Clinical Department of Digestive Pathology in Adults and Children, Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; Research Institute for Medical Problems in the North – Division of Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS» of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; 3G, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ResearcherID: S-5608-2016; e-mail: tjulia@bk.ru.