

Современная фармакотерапия при синдроме холестаза

В.В. Скворцов[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>, vskvortsov1@ya.ru

А.А. Еременко, <https://orcid.org/0000-0001-8361-9922>, reak.froman@mail.ru

М.В. Виноградова, <https://orcid.org/0000-0001-8603-3142>, m.vinogradova430@gmail.com

Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1

Резюме

Заболевания гепатобилиарной системы на сегодняшний день остаются актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. Существенную часть пациентов гастроэнтерологического профиля составляют люди, страдающие синдромом холестаза. В гастроэнтерологии существует ряд нозологических форм, сопровождающихся развитием синдрома холестаза. Данное патологическое состояние имеет множество этиологических факторов, однако в целом механизмы его формирования при различных причинах во многом схожи. При работе с данной группой пациентов следует учитывать особенности клинической картины, которая может меняться в зависимости от этиологии холестатического синдрома. Немаловажен и факт экономического бремени при данной патологии, ведь иногда для выполнения качественной дифференциальной диагностики необходимо прибегнуть к высокотехнологичным методам обследования и дорогостоящему лабораторному скринингу. Что касается терапии холестатического синдрома, в данный момент имеется множество лекарственных препаратов с различным механизмом действия, превалирующая часть которых, по данным рандомизированных клинических исследований и метаанализов, обладает доказанной эффективностью. В статье на основании источников из зарубежных и отечественных баз данных рассмотрена этиология и патогенез развития синдрома холестаза, клиническая картина и подходы к диагностике данного состояния. При рассмотрении лечения холестатического синдрома в статье сделан фокус на терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты, в частности Экурохолом. Также рассмотрен клинический случай пациента с синдромом холестаза, которому было назначено лечение Экурохолом и у которого была отмечена положительная динамика за счет улучшений в ультразвуковой картине органов брюшной полости.

Ключевые слова: гепатобилиарная система, заболевания желчевыводящих путей, холестаз, конкременты желчного пузыря, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Скворцов ВВ, Еременко АА, Виноградова МВ. Современная фармакотерапия при синдроме холестаза. *Медицинский совет*. 2024;18(8):60–64. <https://doi.org/10.21518/ms2024-106>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern pharmacotherapy for cholestasis syndrome

Vsevolod V. Skvortsov[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2164-3537>, vskvortsov1@ya.ru

Andrey A. Eremenko, <https://orcid.org/0000-0001-8361-9922>, reak.froman@mail.ru

Marina V. Vinogradova, <https://orcid.org/0000-0001-8603-3142>, m.vinogradova430@gmail.com

Volgograd State Medical University; 1, Pavshich Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Abstract

Diseases of the hepatobiliary system today remain an urgent health problem worldwide. A significant percentage of gastroenterological patients are people suffering from cholestasis syndrome. In gastroenterology, there are a number of nosological forms accompanied by the development of cholestasis syndrome. This pathological condition has many etiological factors, but in general, the mechanisms of its formation for various reasons are largely similar. When working with this group of patients, it is necessary to take into account the peculiarities of the clinical picture, which may vary depending on the etiology of the cholestatic syndrome. The fact of the economic burden in this pathology is also important, because sometimes it is necessary to resort to high-tech examination methods and expensive laboratory screening to perform high-quality differential diagnosis. As for the treatment of cholestatic syndrome, at the moment there are many drugs with different mechanisms of action, the predominant part of which, according to randomized clinical trials and meta-analyses, has proven effectiveness. In this article, based on literature sources taken from foreign and domestic databases, the etiology and pathogenesis of the development of cholestasis syndrome, the clinical picture and approaches to the diagnosis of this condition are considered. When considering the treatment of cholestatic syndrome, this article focuses on therapy with ursodeoxycholic acid drugs, in particular Eucrochol. A clinical case is also considered on the example of a patient with cholestasis syndrome who was prescribed treatment with Eucrochol and who showed positive dynamics due to improvements in the ultrasound picture of the abdominal organs.

Keywords: hepatobiliary system, biliary tract diseases, cholestasis, gallbladder concretions, ursodeoxycholic acid

For citation: Skvortsov VV, Eremenko AA, Vinogradova MV. Modern pharmacotherapy for cholestasis syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):60–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-106>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день актуальной проблемой пациентов гастроэнтерологического профиля являются заболевания гепатобилиарной системы. Трудность при работе с данной группой пациентов создает различие в клинической картине: зачастую приходится задействовать дополнительные методы исследования, в том числе высокотехнологичные и дорогостоящие методы скрининга, что создает определенное экономическое бремя для системы здравоохранения. Немаловажно влияние данного состояния на качество жизни пациентов, ведь среди осложнений холестатического синдрома наиболее часто отмечают печеночный цирроз, недостаточность функции печени, злокачественные новообразования, патологию костной ткани и геморрагический синдром. Есть и положительный момент в данной ситуации: создано достаточное количество лекарственных препаратов с различным механизмом действия, большая часть которых, по данным рандомизированных клинических исследований и метаанализов, обладает доказанной эффективностью. Нередко консервативное лечение при синдроме холестаза становится более оправданным вариантом лечения по сравнению с хирургическим вмешательством у пациентов, имеющих сопутствующие заболевания, как фактор риска послеоперационных осложнений.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Холестаз – патологическое состояние, которое определяется как застой или заметное снижение секреции и оттока желчи. Он может быть вызван функциональным нарушением гепатоцитов, участвующих в секреции желчи, и (или) обструкцией желчного дерева на любом уровне пути выведения желчи – от базолатеральной (синусоидальной) мембраны гепатоцита до жировой ампулы в двенадцатиперстной кишке [1]. Эти состояния имеют общий механизм и этиологию, будь то генетическую или иммунологическую. Двумя наиболее распространенными формами синдрома холестаза являются первичный билиарный холангит и первичный склерозирующий холангит [2]. Однако независимо от этиологии повышенные уровни желчных кислот в крови и печени являются общим проявлением всех форм холестаза [3].

Выделяют следующие типы билиарного сладжа: микролитиаз, замазкообразная консистенция желчи и сочетание этих двух типов. Предрасполагающими факторами к образованию билиарного сладжа считаются увеличенная концентрация холестерина в желчи, выпадение холестерина в осадок с образованием ядер кристаллизации, нарушение процессов секреции и всасывания в желчном пузыре, нарушенная сократительная функция желчного пузыря, а также нарушенная энтерогепатическая циркуляция желчных кислот [4].

Примерно у 1/5 части взрослого населения во всем мире диагностируются конкременты в желчном пузыре, из них у 25% появляется потребность в оперативном вмешательстве [5].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Внешними факторами, приводящими к нарушению оттока желчи, являются антигены, токсины эндогенного и экзогенного происхождения, в том числе ксенобиотики, а также микроорганизмы, атрезия желчевыводящих путей, вирусный гепатит, алкогольная болезнь печени, метаболический синдром и закупорка желчевыводящих путей желчными камнями или опухолями [6]. Внутрипеченочные холестатические расстройства включают инфильтративные заболевания, первичный билиарный холангит, семейные расстройства и некоторые лекарственные препараты. В виде острой или хронической гепатоцеллюлярной дисфункции могут проявляться вирусный гепатит, аутоиммунное заболевание печени, метаболические заболевания печени, токсическое повреждение печени или ишемический гепатит [7]. Избыточная масса тела выступает в роли фактора риска развития синдрома холестаза, потому что избыточный холестерин секретируется в желчь, способствуя развитию конкрементов. Кроме того, избыточная масса тела связана со снижением моторики желчного пузыря, что в свою очередь становится причиной развития холестаза [8].

Холестатический синдром может возникать у людей любого возраста, причем дети и подростки более подвержены риску развития заболевания ввиду анатомических особенностей гепатобилиарной системы. Женщины подвергаются несколько более высокому риску атрезии желчевыводящих путей и развития медикаментозного холестаза [9].

Считается, что желчные кислоты вызывают апоптоз гепатоцитов посредством их прямого цитолитического/детергентного действия, что рассматривается как механизм холестатического повреждения печени. Недавние исследования подтверждают гипотезу о том, что холестатическое повреждение печени в значительной степени обусловлено воспалительной реакцией. Роль желчных кислот в повреждении холангиоцитов с последующим развитием синдрома холестаза остается дискуссионной. Существуют работы, посвященные последствиям нарушения состава кишечного микробиома в виде развития холестатических состояний. Установлено, что отклонения в составе микробиома кишечника вносят отрицательный вклад в прогрессирование синдрома холестаза [10, 11].

Тяжесть заболевания желчевыводящих путей часто зависит от места повреждения, и способность печени компенсировать повреждение желчевыводящих путей неизбежно будет выше при заболеваниях, которые ограничены мелкими желчными протоками по сравнению с заболеваниями крупных протоков [12].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Накопление повышенного уровня сывороточного билирубина приводит к изменению цвета кожи, склер и других слизистых оболочек, известному как желтуха. Когда уровень сывороточного билирубина превышает 3 мг/дл, желтуха становится клинически выраженной [12].

Установить, какой именно тип билиарного сладжа вызвал данное нарушение, возможно с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). Микролитиаз сопровождается появлением гиперэхогенных образований диаметром 4–5 мм, для которых не характерна акустическая тень и которые смещаются в момент изменения положения тела обследуемого. Желчь замазкообразной консистенции представлена сгустками с различной плотностью, она смещается в момент изменения положения тела обследуемого, для нее не характерна акустическая тень, однако в редких случаях возможен так называемый эффект ослабления за сгустком. При сочетании двух типов сладжа в желчном пузыре микролиты визуализируются либо отдельно, либо в составе желчи с замазкообразной консистенцией [12].

Повреждение гепато- или холангиоцитов вызывает различные клинические проявления в виде отклонений в биохимических показателях и морфологических изменений разных масштабов (хроническая и острая печеночная недостаточность, возникновение злокачественных новообразований в гепатобилиарной системе). При холестазах продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет возможно развитие билиарного цирроза печени [13]. Синдром холестаза сопровождается кожным зудом, астенией, потемнением мочи, посветлением стула.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОД С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Основную часть желчи составляют желчные кислоты, среди которых наибольший интерес представляет урсодезоксихолевая (УДХК). На территории РФ зарегистрирован ряд лекарственных средств на основе УДХК, одним из которых является препарат Экурохол производства ООО «Озон» (Россия), он выпускается в виде капсул, содержащих 250 мг действующего вещества [14]. УДХК – это природная гидрофильная желчная кислота, она синтезируется из холестерина, у человека присутствует в виде незначительной доли от общего количества желчных кислот (5%). Пероральный прием УДХК увеличивает ее фракцию в желчи, эффект зависит от дозы и длительности применения. В результате УДХК со временем становится основным компонентом желчи, замещая/вытесняя токсичные концентрации эндогенных гидрофобных желчных кислот, которые накапливаются при заболеваниях печени.

После перорального приема большая часть УДХК всасывается путем пассивной диффузии и попадает в печень, где конъюгируется с глицином или таурином, далее конъюгаты УДХК с желчью секретируются в кишечник, где реабсорбируются преимущественно в дистальном отделе подвздошной кишки путем активного транспорта с помощью апикального натрий-зависимого транспортера желчных солей. Таким образом, конъюгаты УДХК, подобно эндогенным солям желчных кислот, подвергаются эффективной энтерогепатической циркуляции. Та часть УДХК и ее конъюгатов, которая не всасывается в тонком кишечнике, попадает в толстую кишку, там подвергается бактериальному превращению в нерастворимую литохолевую кислоту, которая выводится с калом [15].

Введение УДХК делает пул эндогенных желчных кислот более гидрофильным, снижает экспрессию главного комплекса гистосовместимости 1-го и 2-го класса, уровни эозинофилов в крови и иммунную реакцию против PAMPs (патоген-ассоциированный молекулярный фрагмент молекул). Результатом применения УДХК становится цитопротективный, антихолестатический и антилитогенный эффект, она также обладает иммуномодулирующим действием. Кроме того, на фоне применения УДХК происходит снижение синтеза холестерина в печени, что также уменьшает его поступление в желчь. Из-за уменьшения концентрации холестерина в желчи происходит снижение ее литогенности с дальнейшим постепенным растворением холестериновых камней. Это предупреждает и формирование новых конкрементов (литолитический эффект УДХК) [15].

Ряд исследований показали, что УДХК оказывает антихолестатическое действие благодаря сложным посттранскрипционным молекулярным механизмам, обладает цитопротекторными свойствами благодаря своему действию на стресс эндоплазматического ретикула и противовоспалительной активностью, ингибируя простагландин E2 [16].

Первое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное Бойерс и др. в 1992 г., в котором УДХК использовалась в дозировке от 13 до 15 мг/кг у пациентов с первичным склерозирующим холангитом, показало значительное улучшение биохимических параметров, таких как билирубин, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза и трансаминазы в течение 1 года по сравнению с плацебо. Также положительный результат наблюдался в исследовании, которое проводилось в течение 2 лет [17].

Для пациентов, которые ввиду определенных обстоятельств не могут получить оперативное лечение либо получают его в объеме, недостаточном для полного разрешения синдрома холестаза, УДХК представляет собой привлекательный вариант лечения и профилактики рецидива заболевания. Имеющиеся данные показали, что УДХК эффективна и безопасна при лечении детей с синдромом холестаза при использовании дозы 10 мг/кг/сут.

Согласно информации из базы данных MEDIQ, Экурохол обладает доказанной эффективностью. При лечении синдрома холестаза препарат назначается из расчета 10 мг/кг/сут. Капсулы принимают на ночь ежедневно перед сном. Терапия продолжается 6–12 мес. С целью профилактики развития повторного холелитиаза рекомендуется прием Экурохола еще несколько месяцев после растворения конкрементов. Таким образом, УДХК выступает в роли основного лекарственного препарата для лечения заболеваний печени и желчевыводящей системы, в том числе синдрома холестаза [17].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Б., 50 лет, масса тела 92 кг. В марте 2023 г. проходил медицинское обследование на базе гастроэнтерологического стационара. При проведении УЗИ органов брюшной полости желчный пузырь: форма не изменена, размеры не изменены (39 × 38 × 75 мм), обнаружено неоднородное содержимое по типу хлопьевидного билиарного

сладжа в полости желчного пузыря. Конкременты: в просвете определяются множественные (менее 1/3 объема) гиперэхогенные смещающиеся структуры неправильной формы со слабовыраженной акустической тенью, максимальный диаметр – 2,5 мм. Стенка желчного пузыря не утолщена, холедох в начальном отделе свободен, не расширен.

В биохимическом анализе крови от 12.03.2023 г.: аспартатаминотрансфераза (АСТ) 15 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 16 Ед/л, альфа-амилаза 32 Ед/л, общий билирубин 15,0 мкмоль/л, непрямого билирубин 11,3 мкмоль/л, прямой билирубин 6,1 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа 181 Ед/л, щелочная фосфатаза 102 Ед/л, общий холестерин 6,28 ммоль/л, С-реактивный белок 0,05 мг/дл, креатинин 70,9 Ед/л.

В общем анализе крови: эритроциты $5,18 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 155 г/л, лейкоциты $7,21 \times 10^9/л$, тромбоциты $283 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов 2 мм/ч.

Пациенту был назначен препарат Экурохол 250 мг по 4 капсулы однократно вечером, курс приема – 3 мес. Через 3 мес. назначено контрольное обследование.

В июле этого же года по данным УЗИ брюшной полости: желчный пузырь – форма не изменена, размеры не изменены ($37 \times 36 \times 71$ мм), контуры четкие, эхо-признаки конкрементов (возможно, холестериновых) в просвете желчного пузыря, желчного сладжа. Полость желчного пузыря неоднородная за счет мелкодисперсной взвеси и хлопьев в умеренном количестве. Конкременты: в просвете определяются множественные (менее 1/3 объема) гиперэхогенные смещающиеся структуры неправильной формы со слабовыраженной акустической тенью, максимальный диаметр – 1,7 мм. Протоки не расширены.

В биохимическом анализе крови от 11.07.2023 г.: АСТ 18 Ед/л, АЛТ 16 Ед/л, альфа-амилаза 28,6 Ед/л, общий билирубин 15,8 мкмоль/л, непрямого билирубин 10,9 мкмоль/л, прямой билирубин 5,7 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа 175 Ед/л, щелочная фосфатаза 101 Ед/л, общий холестерин 4,82 ммоль/л, С-реактивный белок 0,06 мг/дл, креатинин 68,8 Ед/л.

В общем анализе крови: эритроциты $5,12 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 151 г/л, лейкоциты $6,63 \times 10^9/л$, тромбоциты $281 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов 2 мм/ч.

Побочных эффектов на препарат у пациента не отмечено. Продолжено лечение Экурохолом, дозировка 1000 мг/сут (4 капсулы вечером). Через 3 мес. назначено повторное обследование.

В ноябре этого же года выполнено УЗИ брюшной полости: желчный пузырь – форма не изменена, размеры не изменены ($38 \times 37 \times 74$ мм), контуры четкие. Полость:

однородное содержимое, конкрементов нет. Протоки свободные, не расширенные.

Биохимический и общий анализ крови от 18.11.2023 г. полностью в пределах нормы. Для профилактики повторного холелитиаза пациенту рекомендован прием Экурохола в течение последующих 3 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного обследования пациента выявлены конкременты желчного пузыря по типу хлопьевидного билиарного сладжа. При применении в течение 6 мес. консервативного лечения отмечена положительная динамика за счет улучшения УЗИ-картины желчного пузыря: имеющиеся на момент обследования конкременты регрессировали. Пациентом отмечена хорошая переносимость препарата, с целью профилактики рецидива холестатического синдрома рекомендован профилактический прием Экурохола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания гепатобилиарной системы на сегодняшний день сохраняют свою актуальность ввиду широкой распространенности среди взрослого населения. Причиной развития холестатического синдрома могут выступать различные факторы внепеченочного и внутрипеченочного происхождения. Диагностика холестатического синдрома может потребовать проведения широкого спектра диагностических манипуляций, в том числе дорогостоящего с применением высокотехнологичного оборудования. Обратной стороной данной проблемы является хорошая приверженность к терапии при своевременно выявленном заболевании, что нередко играет на руку практикующим специалистам ввиду затруднений в проведении хирургического лечения пациентов. Это подтверждено рядом рандомизированных клинических исследований. В приведенном в статье клиническом случае также показана эффективность отечественного препарата УДХК Экурохол, произведенного по программе импортозамещения и обладающего хорошим соотношением цены/качества. Препарат был назначен в стандартной дозировке при терапии синдрома холестаза на фоне желчнокаменной болезни, и была отмечена хорошая положительная динамика при лабораторном и инструментальном исследовании.



Поступила / Received 10.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 05.02.2024

Принята в печать / Accepted 12.02.2024

Список литературы / References

- Shi Q, Yuan X, Zeng Y, Wang J, Zhang Y, Xue C, Li L. Crosstalk between Gut Microbiota and Bile Acids in Cholestatic Liver Disease. *Nutrients*. 2023;15(10):2411. <https://doi.org/10.3390/nu15102411>.
- Méndez-Sánchez N, Coronel-Castillo CE, Ordoñez-Vázquez AL. Current Therapies for Cholestatic Diseases. *Biomedicines*. 2023;11(6):1713. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061713>.
- Cai SY, Boyer JL. The role of bile acids in cholestatic liver injury. *Ann Transl Med*. 2021;9(8):737. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5110>.
- Karseladze ND, Makhnev SA, Sayfutdinova YU. Консервативное лечение желчно-каменной болезни: эффективность применения препарата урсодезоксихолевой кислоты. *Медицинский алфавит*. 2023;(13):46–49. <https://doi.org/10.33667/10.33667/2078-5831-2023-13-46-49>.
- Karseladze ND, Makhnev SA, Sayfutdinova YU. Conservative treatment of cholelithiasis: the effectiveness of the use of ursodeoxycholic acid. *Medical Alphabet*. 2023;(13):46–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/10.33667/2078-5831-2023-13-46-49>.
- Stokes CS, Lammert F. Excess Body Weight and Gallstone Disease. *Visc Med*. 2021;37(4):254–260. <https://doi.org/10.1159/000516418>.
- Полунина ТЕ. Холестаз: алгоритмы диагностики и лечения. *Академия медицины и спорта*. 2021;(2):28–36. <https://doi.org/10.15829/2712-7567-2021-43>.

- Polunina TE. Cholestasis: algorithms for diagnosis and treatment. *Academy of Medicine and Sports*. 2021;(2):28–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/2712-7567-2021-43>.
7. Pavlovic Markovic A, Stojkovic Lalosevic M, Mijac DD, Milovanovic T, Dragasevic S, Sokic Milutinovic A, Krstic MN. Jaundice as a Diagnostic and Therapeutic Problem: A General Practitioner's Approach. *Dig Dis*. 2022;40(3):362–369. <https://doi.org/10.1159/000517301>.
 8. Mazzetti M, Marconi G, Mancinelli M, Benedetti A, Marzoni M, Maroni L. The Management of Cholestatic Liver Diseases: Current Therapies and Emerging New Possibilities. *J Clin Med*. 2021;10(8):1763. <https://doi.org/10.3390/jcm10081763>.
 9. Rini SS, Wibawa IDN. Evaluation and Management of Chronic Cholestatic Liver Diseases. *Middle East J Dig Dis*. 2023;15(3):148–155. <https://doi.org/10.34172/mejdd.2023.336>.
 10. Hall L, Halle-Smith J, Evans R, Toogood G, Wiggins T, Markar SR et al. Ursodeoxycholic acid in the management of symptomatic gallstone disease: systematic review and clinician survey. *BJS Open*. 2023;7(2):zrac152. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrac152>.
 11. Onofrio FQ, Hirschfield GM. The Pathophysiology of Cholestasis and Its Relevance to Clinical Practice. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;15(3):110–114. <https://doi.org/10.1002/cld.894>.
 12. Shenoy R, Kirkland P, Hadaya JE, Tranfield MW, DeVirgilio M, Russell MM, Maggard-Gibbons M. Management of symptomatic cholelithiasis: a systematic review. *Syst Rev*. 2022;11(1):267. <https://doi.org/10.1186/s13643-022-02135-8>.
 13. Huang L, Li S, Chen J, Zhu Y, Lan K, Zeng L et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in children with cholestasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2023;18(1):e0280691. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280691>.
 14. Вечтомова ЕА, Орлова ММ. Инновационные технологии в переработке сырьевых ресурсов: использование желчи медведя как источник БАД. *Технологии пищевой и перерабатывающей промышленности АПК – продукты здорового питания*. 2022;(2):91–94. <https://doi.org/10.24412/2311-6447-2022-2-91-94>.
 15. Маевская МВ. Урсодезоксихолевая кислота: уникальные свойства и клиническое применение. *Медицинский совет*. 2023;(8):96–105. <https://doi.org/10.21518/ms2023-136>.
 16. Song P, Zhang X, Feng W, Xu W, Wu C, Xie S et al. Biological synthesis of ursodeoxycholic acid. *Front Microbiol*. 2023;14:1140662. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1140662>.
 17. Волюнец ГВ, Хавкин АИ. Урсодезоксихолевая кислота и болезни печени. *Лечащий врач*. 2020;(6):62–68. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.75.99.012>.
 18. Volynets GV, Khavkin AI. Ursodeoxycholic acid and hepatic diseases. *Lechaschi Vrach*. 2020;(6):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.75.99.012>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Скворцов, А.А. Еременко

Концепция и дизайн исследования – В.В. Скворцов

Написание текста – А.А. Еременко

Сбор и обработка материала – В.В. Скворцов, А.А. Еременко, М.В. Виноградова

Обзор литературы – В.В. Скворцов, А.А. Еременко, М.В. Виноградова

Анализ материала – В.В. Скворцов, А.А. Еременко

Редактирование – В.В. Скворцов, А.А. Еременко

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Скворцов

Contribution of authors:

Concept of the article – Vsevolod V. Skvortsov, Andrey A. Eremenko

Study concept and design – Vsevolod V. Skvortsov

Text development – Andrey A. Eremenko

Collection and processing of material – Vsevolod V. Skvortsov, Andrey A. Eremenko, Marina V. Vinogradova

Literature review – Vsevolod V. Skvortsov, Andrey A. Eremenko, Marina V. Vinogradova

Material analysis – Vsevolod V. Skvortsov, Andrey A. Eremenko

Editing – Vsevolod V. Skvortsov, Andrey A. Eremenko

Approval of the final version of the article – Vsevolod V. Skvortsov

Информация об авторах:

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; vskvortsov1@ya.ru

Еременко Андрей Андреевич, клинический ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи института НМФО, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; reak.froman@mail.ru

Виноградова Марина Васильевна, студент лечебного факультета, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; m.vinogradova430@gmail.com

Information about the authors:

Vsevolod V. Skvortsov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pavshich Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; vskvortsov1@ya.ru

Andrey A. Eremenko, Clinical Resident of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Transfusiology and Emergency Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; 1, Pavshich Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; reak.froman@mail.ru

Marina V. Vinogradova, Student of the Medical Faculty, Volgograd State Medical University; 1, Pavshich Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; m.vinogradova430@gmail.com