

Роль і місце препаратів урсодезоксихолевої кислоти у схемах лікування захворювань гепатобіліопанкреатичної зони, асоційованих з метаболічним синдромом

К. О. Просолєнко

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Ключові слова: урсодезоксихолева кислота, метаболічний синдром, неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози, захворювання біліарного тракту

Ми живемо під час глобальної неінфекційної епідемії ожиріння, розповсюдженість якого у західних країнах сягає 40% серед дорослого населення [1]. Абдомінальне ожиріння пов'язано з розвитком метаболічного синдрому (МС), який часто сприяє розвитку захворювань дигестивної системи [9, 27, 42], зокрема гепатобіліопанкреатичної зони [13]. Основними об'єднуючими ланками патогенезу цих станів є інсулінорезистентність, порушення вуглеводного та ліпідного обміну, прозапальний статус, оксидативний стрес, дисбаланс гормонів жирової тканини, генетичні фактори тощо [4, 9].

Проблема лікування захворювань гепатобіліопанкреатичної зони, асоційованих з МС, є складною і багатогранною. Перевагу слід віддавати лікам, які впливають на декілька патогенетичних механізмів розвитку цих станів. Одними із основних препаратів, що використовуються у клінічній практиці на сучасному етапі, є препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) [1, 4].

УДХК являє собою третинну жовчну кислоту (ЖК), що утворюється у гепатоцитах та кишечнику. На відміну від своїх попередників — первинних та вторинних ЖК — вона є гідрофільною, а тому нетоксичною. У нормі її вміст у загальному пулі не перевищує 5%. Додаткове введення УДХК є дозозалежним і підвищує її рівень до 30–48%. Здатність витіснити з ентерогепатичної циркуляції токсичні первинні та вторинні ЖК шляхом конкурентного інгібування їх кишкового всмоктування вважається одним з її гепатопротекторних ефектів [5, 39]. Незважаючи на гарне всмоктування УДХК у кишечнику, її рівень у плазмі крові залишається порівняно низьким через швидкий печінковий кліренс. Близько 50–75% УДХК надходить в організм та піддається «ефекту першого проходження» через печінку. Проте згідно з сучасними уявленнями, концентрація УДХК у плазмі крові не є суттєвим показником її біодоступності, оскільки терапевтична ефективність препарату при

захворюваннях печінки та біліарного тракту залежить від концентрації жовчі в ентерогепатичній системі [5, 39]. Добре доведено наявність літолітичного, антихолестатичного, холеретичного, цитопротекторного, антиапоптотичного, імуномодуючого, гіпохолестеринемічного, протизапального, антиоксидантного ефектів УДХК [4, 8].

Розглядаючи проблему курації пацієнтів з МС, особливо важливо підкреслити спроможність УДХК гальмувати процеси проліферації та диференціювання підшкірних адипоцитів людини. Важливо, що цей ефект дослідники пов'язували із можливістю УДХК інактивувати PPAR-γ та активацією фарнезоїдних рецепторів (FXR) і G-протеїнових рецепторів (TGR5) [32].

Окрім відомих впливів на ліпідний обмін, є свідчення позитивного впливу УДХК на вуглеводний обмін. Виявилося, що УДХК може впливати на секрецію глюкагоноподібного пептиду 1-го типу, що стимулює секрецію та синтез інсуліну у підшлунковій залозі, пригнічує синтез глюкагону, уповільнює перистальтику шлунка [41].

На сьогодні неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки в країнах Європи та США. Вона виникає у третини дорослого населення західних країн [8, 49]. Згідно з останніми даними, в Україні захворювання посідає одне з провідних місць, особливо серед пацієнтів з проявами МС [12]. За прогнозами експертів, НАЖХП стане найчастішою причиною трансплантації печінки до 2030 року [22]. Проблема ефективного лікування НАЖХП та коморбідних станів є актуальною та далекою від вирішення. Згідно з останніми міжнародними рекомендаціями, а саме European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity (EASL-EASD-EASO) у вигляді спільного гайдлайну, базовим методом лікування хворих із НАЖХП, за відсутності ознак стеатогепатиту, є зміна способу

життя, адекватна фізична активність та корекція маси тіла у осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням [24]. Препаратів, що мають суттєву доказову базу, не так багато. Потенційні ризики вживання деяких препаратів, що є рекомендованими у міжнародних гайдлайнах, можуть завадити їхньому тривалому використанню у великій популяції пацієнтів з НАЖХП: піоглітазон пов'язаний із збільшенням маси тіла; обетихолева кислота може призвести до гіперліпідемії у значної частки пацієнтів; а вітамін Е пов'язаний з потенційними довгостроковими ризиками [8, 24]. При цьому розробка нових ефективних та безпечних схем лікування НАЖХП та коморбідних станів є дуже актуальною.

Багато дослідників вважають, що найкраще лікування НАЖХП базується на комбінованому лікуванні, при якому поєднується немедикаментозний підхід із індивідуально підбраною терапією [28, 47]. На сьогодні є рекомендованими різні схеми комбінованого лікування таких хворих, насамперед препаратами з адитивними ефектами щодо основних патогенетичних ланок коморбідності. Комбінація лікарських препаратів при лікуванні НАЖХП повинна, насамперед, мати протизапальні та антифібротичні ефекти [43]. Хоча усунення запалення може сприяти гальмуванню фіброгенезу [44].

На сучасному етапі вивчення цієї проблеми розробка персоналізованих протоколів лікування, необхідних для пацієнта, ґрунтується на геномних, метаболічних, ліпідних та мікробіологічних дослідженнях [8, 16]. Відокремлення пацієнтів, що перебувають у стадії простого стеатозу печінки (СП), який є доброякісним станом, та хворих, що мають ризик прояву запалення печінки, фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми, є дуже важливим [16].

При лікуванні дисліпідемії, інших станів і захворювань, що асоційовані з МС, дуже часто використовуються статини. Відомо, що монотерапія статинами має деякі побічні ефекти, зокрема різні варіанти ураження м'язів [20]. Гепатотоксичність, особливо при вживанні великих доз статинів, також є можливою.

Перспективним рішенням цієї проблеми є призначення УДХК у дозі 10–30 мг/кг/добу для зниження дози статинів і зменшення негативного впливу на метаболічні процеси у печінці [14, 36]. Поєднане призначення УДХК та статинів ефективніше впливає на показники ліпідного спектра крові, покращує функціональний стан печінки, має гепатопротекторний вплив при патології серцево-судинної системи та НАЖХП [14].

Стосовно питання ефективності УДХК, важливими є результати рандомізованого контрольованого дослідження, проведеного М. Mueller et al. [36]. У цьому дослідженні вивчали вплив УДХК на взаємодію між метаболізмом ліпідів у печінці і вісцеральній білій жировій тканині у пацієнтів з тяжким ожирінням. УДХК позитивно впливала на утилізацію печінкового холестерину (ХС), зменшувала ліпотоксичність, приводила до достовірного зниження рівнів аспартатамінотрансферази, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), загального ХС, ХС ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, токсичних жирних

кислот у тканині печінки і білій жировій тканині. За даними метааналізу, виконаного Z. Xiang et al., УДХК сприяла зменшенню вираженості СП [48].

Достовірне зниження інсулінорезистентності ($p < 0,001$), нормалізація ліпідного профілю з підвищенням рівня ліпопротеїдів високої щільності ($p = 0,037$) і зменшенням товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) артерій у пацієнтів з НАЖХП ($p < 0,001$), а також достовірне зниження рівня трансаміназ ($p < 0,001$) на тлі терапії УДХК були показані також у дослідженні, проведеному V. Ratzliff et al. [40].

Є дослідження, які підтверджують більшу користь використання схем комбінованої терапії із застосуванням УДХК [11]. Було продемонстровано, що прийом УДХК у дозі 15 мг/кг на добу і статинів обумовлює статистично значуще зниження активності трансаміназ, лужної фосфатази і ГГТП у пацієнтів, які потребують терапії статинами, у яких початково були виявлені відхилення функціональних печінкових тестів [34].

За даними багатьох авторів, УДХК найкраще реалізує свій клініко-біохімічний ефект при тривалому застосуванні [8, 14]. Бажано проводити таке лікування на тлі зниження маси тіла пацієнтами. Є сучасні дані, які доводять, що зниження маси тіла на 5–10% супроводжується зменшенням розмірів печінки та зниженням активності трансаміназ, також це корелює з регресією СП [25].

Цікавими є дані про позитивний вплив УДХК у комбінації з іншими препаратами на гемодинамічні показники у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Так, застосування УДХК у хворих з коморбідністю ішемічної хвороби серця та НАЖХП достовірно покращило міокардіальну функцію лівого шлуночка та показники ремоделювання лівих відділів серця і центральної гемодинаміки [2]. Визнається дуже важлива роль адекватної гіполіпідемічної терапії у пацієнтів із сполученою патологією, а саме артеріальною гіпертензією на тлі ожиріння та НАЖХП. Призначення УДХК також може бути корисним щодо цього аспекту. Оскільки цей препарат пригнічує синтез ХС у печінці, кишках, зменшує його всмоктування, активує екскрецію ХС в жовч [8]. УДХК активує ліпопротеїнілазу плазми крові, фермент, що гідролізує жири ліпопротеїдів, та холестерол-7 α -гідроксилазу, фермент, який контролює рівень ХС в печінці. Комбінація УДХК і статинів збільшує гіпохолестеринемічний ефект останніх [14]. Використання УДХК у комбінації з аторвастатином супроводжується вираженим гіполіпідемічним ефектом за відсутності гепатотоксичного ефекту статинів, що зумовлює доцільність її застосування, насамперед при коморбідності з ожирінням та ССЗ [10].

Відносно нещодавно було опубліковано результати систематичного огляду Н. Mappala [33]. Цей систематичний огляд понад 1548 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) за 2004–2018 рр. показує перспективне використання УДХК як терапевтичного варіанту для неалкогольного стеатогепатиту. Оцінка загальної популяції суб'єктів у всіх цих дослідженнях становить майже 15 000 пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом. Вимірювання результатів

включають як зниження рівня печінкових трансаміназ, так і поліпшення гістологічної картини. Тривалість спостереження становить від 4 до 96 тижнів. З усіх 1548 РКД, розглянутих у 2004–2018 рр., 15% не показали жодних позитивних ефектів від застосування УДХК, тоді як 85% РКД показали покращення лабораторних показників та/або гістологічної картини печінки [33].

Дуже цікавими і важливими є результати багаточентрового дослідження УСПЕХ, що були опубліковані у 2021 р. [37]. У дослідженні УСПЕХ взяли участь 207 пацієнтів із НАЖХП та компенсованою функцією печінки, які мали ознаки раннього атеросклерозу. Усі пацієнти протягом 6 місяців приймали УДХК у стандартній дозі 15 мг/кг маси тіла. Ефективність препарату оцінювалася за динамікою трансаміназ та ГГТП, показників ліпидограми, оцінкою ступеня вираженості стеатозу та фіброзу печінки (індекси FLI, NFS, FIB-4). З аналогічним інтервалом за часом вивчалася та порівнювалася ТКІМ сонної артерії методом доплерівського ультразвукового дослідження. Закінчило програму 174 пацієнти. Дослідники виявили, що прийом УДХК у дозі 15 мг/кг маси тіла привів до статистично значущого зниження вираженості СП (оцінювався за індексом FLI) та показників печінкової панелі, які є індикатором «повільного запалення» та дистрофії — трансаміназ та ГГТП. Це дуже важливо в аспекті перебігу захворювання, оскільки зменшення стеатозу, дистрофії та запалення передбачає уповільнення та профілактику прогресування фіброзу та ризику формування цирозу печінки. Важливим результатом прийому УДХК став позитивний вплив на показники ліпідного спектру: у пацієнтів знизилися рівні загального ХС, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності. Їхнє зниження закономірно привело до зниження 10-річного ризику розвитку клінічно значущих ССЗ згідно зі шкалою ASCVD ($p=0,053$). Цінний результат — зменшення ТКІМ сонної артерії у пацієнтів після 6 місяців прийому УДХК. Дуже важливо, що всі описані вище позитивні ефекти УДХК не залежали від динаміки маси тіла в учасників дослідження і спостерігалися як у тих, хто досяг його зниження більш ніж на 5%, так і у тих, хто такого результату не досяг [37].

Фінальним етапом печінкового континууму НАЖХП є можливий розвиток гепатоцелюлярної карциноми. Є дані про антиканцерогенний вплив УДХК [26, 31]. Така дія може бути пов'язана з антиапоптотичними ефектами УДХК [26, 31].

Останнім часом активно вивчається неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози (НАЖХПЗ), як прояв МС. У пацієнтів із МС НАЖХП та НАЖХПЗ дуже часто поєднуються, їх коморбідний перебіг спостерігається у 50–80% випадків [23, 30].

При аналізі літератури не вдалося виявити доказів впливу УДХК на НАЖХПЗ. Цей аспект є недостатньо вивченим. Але є повідомлення про ефективність УДХК у пацієнтів з аутоімунним панкреатитом [45]. Отримано докази позитивного впливу УДХК на перебіг експериментального жовчного панкреатиту [29]. УДХК входить до переліку препаратів, що використовуються у пацієнтів з ідіопатичним панкреатитом.

Цей препарат достовірно знижує частоту панкреатичних атак. Тому є підстави вважати його перспективним для лікування НАЖХПЗ. Є необхідність проведення відповідних досліджень.

Іншою групою захворювань шлунково-кишкового тракту, що асоційовані з МС, є патологія біліарної системи. Відомо, що патологія жовчного міхура (ЖМ) та жовчовивідних протоків зустрічається більше ніж у 40% пацієнтів з МС. Спектр проявів коливається від функціональних порушень у вигляді дисфункцій ЖМ та/або сфінктера Одді до органічних змін у вигляді холестероза жовчного міхура (ХЖМ) та жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) [9].

При МС відбувається зменшення пулу первинних (холевих) кислот та збільшення пулу вторинних (дезоксихолевих) кислот із зменшенням пропорції глікокон'югатів холатів, що сприяє депонуванню жиру у структурах печінки, підшлунковій залозі, біліарному тракті та серцево-судинній системі. Головну роль в обміні ХС грають ядерні рецептори гепатоцитів (PPARs і LXRrs), які забезпечують транскрипцію. Ці транскрипційні фактори займають важливе місце і в метаболізмі холатів, і в транспорті ХС [6].

Найважливішими ефектами УДХК щодо патології біліарного тракту є зниження літогенності жовчі, антиоксидантний та протизапальний ефект (знижує активність циклооксигенази 2-го типу). УДХК може відновлювати чутливість рецепторів жовчних шляхів до холецистокініну-панкреозиміну. Лікування з використанням УДХК у пацієнтів з мікрохолелітазом сприяє нормалізації моторики ЖМ, уповільненню часу нуклеації кристалів ХС, зниженню індексу насичення жовчі ХС [4, 13].

ХЖМ — це захворювання незапальної природи, що характеризується відкладенням ліпідів у слизовій оболонці ЖМ, а при прогресуванні процесу — у підслизовому та м'язовому шарах [9, 21]. ХЖМ слід розглядати як аналогічне атеросклерозу ураження і як один із системних проявів порушень ліпідного обміну [6, 9]. Також лікарі можуть стикатися з поодинокими холестериновими поліпами ЖМ (рис. 1).

Доведено наявність безпосереднього зв'язку МС з розвитком холелітазу [13, 35]. У хворих з МС концентрація інсуліну підвищена за різних стадій захворювання, особливо у період формування жовчних конкрементів, що дозволяє вважати інсулін фактором ризику ЖКХ. Вже на етапі формування СП латентна доклінічна зміна функцій гепатоцитів призводить до формування неповноцінних жовчних міцел з підвищеним рівнем ХС та зниженим вмістом фосфоліпідів і ЖК, що посилює літогенність жовчі та сприяє розвитку ЖКХ [6]. Тобто патологічні процеси у печінці та біліарному тракті відбуваються паралельно.

Після проведення диференційної діагностики з аденоматозом та іншими варіантами поліпоподібних новоутворень ЖМ призначається УДХК. Урсотерапія проводиться тривало у дозі 10–15 мг/кг маси тіла щодня (рис. 2). При сітчастій формі курс призначається на 3–6 місяців, при поліпозній формі — на 10–12 місяців. Підтримуюча терапія — 5–8 мг/кг маси тіла курсами по 3 місяці 1–2 рази на рік [3].

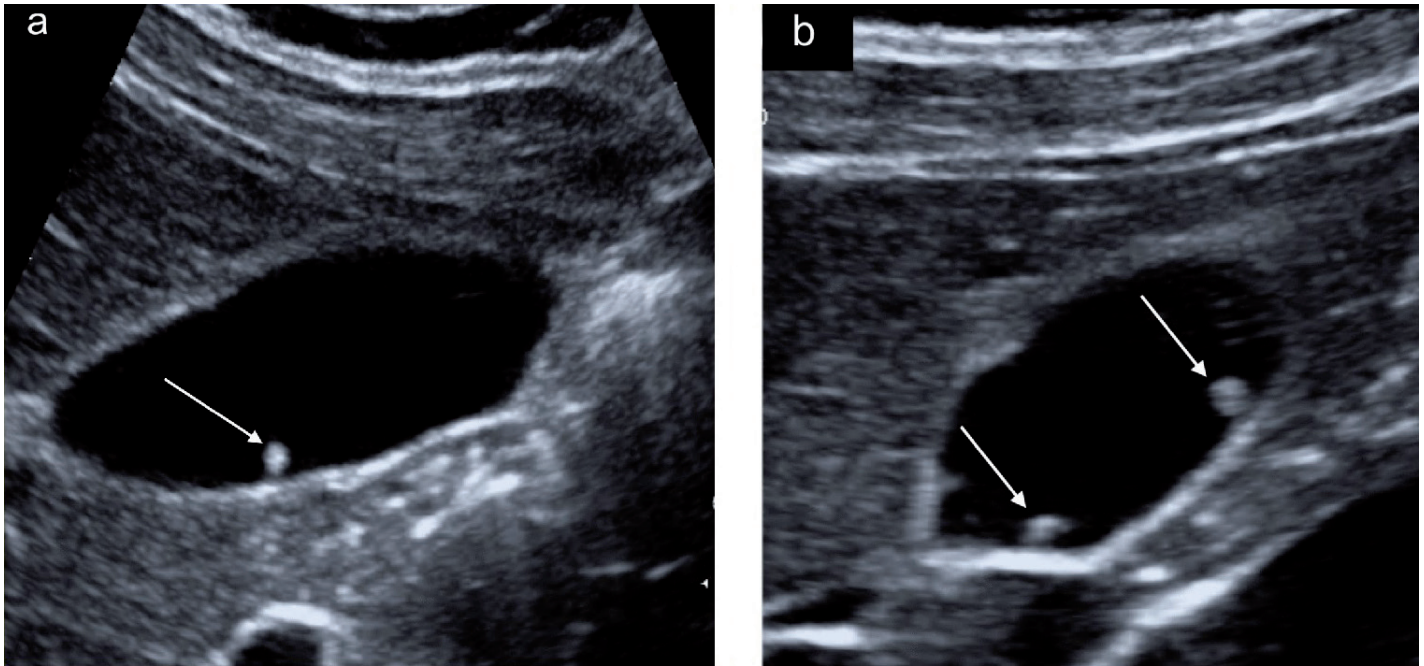


Рис. 1. Ультрасонографічна презентація холестеринових поліпів ЖМ. а) На сонографічному знімку видно поодинокі холестеринові поліпи, однорідні, на ніжках, без акустичних тіней, менше 1 см, більш гіперехогенні, ніж паренхіма печінки (біла стрілка); б) На сонографічному зображенні видно два холестеринові поліпи, однорідні, на ніжках, без акустичних тіней, менше 1 см, більш гіперехогенні, ніж паренхіма печінки (білі стрілки) [18].

Якщо терапія не ефективна, розглядається варіант хірургічного втручання [38, 50].

ЖКХ є одною з найчастіших хвороб шлунково-кишкового тракту. У 10–20% населення західних країн виявляють ознаки ЖКХ, при стійкій тенденції до зростання [6]. Особливо це стосується осіб з наявністю факторів ризику. Ключовими факторами ризику розвитку ЖКХ є вік старше 40 років, жіноча стать, етнічна приналежність, швидке схуднення, наявність ожиріння та ін. Важливо, що у більшості випадків захворювання перебігає асимптомно, клінічні прояви спостерігаються лише у 13–22% пацієнтів [46].

Для осіб з ожирінням є характерним підвищення індексу літогенності жовчі, збільшення концентрації ХС у жовчі відносно концентрацій ЖК та фосфоліпідів, що сприяє ранній кристалізації ХС та формуванню конкрементів. Перенасичення жовчі ХС стимулює секрецію стінкою ЖМ муцину, який збільшує агрегацію мікролітів та є важливим компонентом сладжу, що формується у ЖМ. Відомо, що гіперінсулінемія може впливати на формування ядер жовчних конкрементів. Окрім цього, порушення моторно-евакуаторної функції ЖМ буде посилювати усі ці ефекти [13, 17].

У крупному китайському дослідженні доведено, що ЖКХ виявляється частіше у пацієнтів з МС, при цьому чим більше компонентів МС, тим вище ризик виникнення ЖКХ [17]. Результати іншого дослідження доводять, що при повному МС шанси виникнення ЖКХ є вищими у 3,3 раза. При цьому наявність лише інсулінорезистентності збільшує шанси захворіти у 2,1 раза [19].

Клінічна ефективність терапії препаратами ЖК відзначена за наявності клінічно маніфестних (нечасті напади біліарного болю) рентгенонегативних жовчних конкрементів розміром менше 15 мм за



Рис. 2. Алгоритм урсотерапії при ХЖМ та асоційованих станах за Л. І. Буторовою [3].

умови збереження функції ЖМ (заповненість конкрементами не більше ніж на $\frac{1}{3}$). Найбільша частота розчинення (більше 70%) досягається у пацієнтів з невеликими (менше 5 мм) флотуючими

рентгеногегативними конкрементами. При лікуванні цих хворих УДХК протягом 3 місяців вдається досягти зменшення вираженості біліарного болю більш ніж у половини з них. При прийомі УДХК у дозі 10 мг/кг щодня протягом 1 року розчинення каменів відбувається приблизно в 60% пацієнтів. Рецидиви у найближчі 5 років виникають приблизно у 25% хворих, тому найбільш доцільно призначати УДХК тільки у тих випадках, коли пацієнт має протипоказання до хірургічного лікування або не дає згоди на його виконання. Лікування УДХК проводять під контролем ультразвукового дослідження кожні 3–6 місяців. Відсутність ознак зменшення кількості та розмірів конкрементів через 6 місяців лікування свідчить про

неефективність терапії. Таким пацієнтам показане хірургічне втручання [7].

На сьогодні в Україні зареєстрований та активно використовується препарат УДХК з торговою назвою Холудексан («World Medicine») у дозі 300 мг, який відповідає усім стандартам якості.

Таким чином, багатофакторний механізм дії УДХК, що включає цитопротекторну, протизапальну, антиоксидантну, антифібротичну та антиапоптоичну активність, здатність нормалізувати вуглеводний, ліпідний обмін та позитивним чином впливати на стан серцево-судинної системи, може бути підставою для активного використання препарату у схемах лікування захворювань гепатобіліопанкреатичної зони, асоційованих з МС.

Література:

1. Бабак О. Я., Просоленко К. О., Кліменко М. І., Панченко Г. Ю. Порівняльна характеристика схем тривалого комплексного лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою. *Укр. тер. журн.* 2020. № 1. С. 6–14.
2. Базилевич А. Я., Поташев С. В. Вплив урсодезоксихолевої кислоти на стан центральної гемодинаміки, міокардіальної функції та ремоделювання лівого шлуночка у хворих із постінфарктним кардіосклерозом, комбінованим із неалкогольною жировою хворобою печінки. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація.* 2011. № 1–2. С. 47–56.
3. Буторова Л. И. Холестероз желчного пузыря: патогенез, клиника, диагностика, принципы консервативной терапии. М.: Форте принт, 2021. 52 с.
4. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Можина Т. Л., Моногарова Н. Е., Лукашевич Г. М., Ярошенко Л. А. Желчные кислоты и неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы: скованные одной цепью? *Доктор.Ру.* 2020. № 19 (7). С. 21–30.
5. Дроговоз С. М. Особенности фармакотерапии урсодезоксихолевой кислоты. *Провизор.* 2008. № 9. С. 17–19.
6. Журавлёва Л. В., Моисеенко Т. А. Лечение холестероза желчного пузыря у больных сахарным диабетом 2 типа с использованием препарата урсодезоксихолевой кислоты. *Проблеми ендокринної патології.* 2012. № 4. С. 65–72.
7. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Баранская Е. К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.* 2016. № 3. С. 64–80.
8. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Тихонов И. Н., Широкова Е. Н., Буеверов А. О. и др. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Российское общество по изучению печени: методические рекомендации для врачей. М.: РОПИП, 2015. 38 с.
9. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Егорова Е. Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога. *Рус. мед. журн.* 2005. № 12. С. 1706–1712.
10. Радченко О. М. Урсодезоксихолева кислота: досягнення, перспективи та проблеми застосування. *Рациональная фармакотерапия.* 2012. № 2. С. 28–31.
11. Скрипник І. М., Маслова Г. С., Щербак О. В. Вплив патогенетичного лікування на процеси пероксидації у хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідним неалкогольним стеатогепатитом. *Львівський клінічний вісник.* 2017. № 4 (20). С. 25–29.
12. Степанов Ю. М. Результаты обсервационного перекрестного дослідження PRELID 2 (2015–2016). Частина 2. Факторы риска неалкогольной жировой болезни печени и методы лечения болезни у пациентов, обращающихся к терапевтам и гастроэнтерологам в Украине. *Гастроэнтерология.* 2019. № 53 (2). С. 106–114.
13. Успенский Ю. П., Иванов С. В., Вовк А. В., Кошчев А. В., Ганбарова Х. И. Желчнокаменная болезнь и метаболический синдром: до и после холецистэктомии. *Лечащий врач.* 2019. № 8. С. 32–35.
14. Щербинина М. Б., Доценко Н. Я., Герасименко Л. В. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан) в гиполлипидемической терапии. *Therapia. Український медичний вісник.* 2011. № 7–8. С. 2–4.
15. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019. Vol. 15. P. 288–298.
16. Byrne C. D., Targher G. What's new in NAFLD pathogenesis, biomarkers and treatment? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 17, No 2. P. 70–71.
17. Chen L. Y., Qiao Q. H., Zhang S. C., et al. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18. P. 4215–4220.
18. Cocco G., Basilico R., Delli Pizzi A., et al. Gallbladder polyps ultrasound: what the sonographer needs to know. *J. Ultrasound.* 2021. Vol. 24. P. 131–142.
19. Cojocaru C., Pandele G. I. Metabolic profile of patients with cholesterol gallstone disease. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2010. Vol. 114, No 3. P. 677–682.
20. Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L., et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016. Vol. 388. P. 2532–2561.
21. Dairi S., Demeusy A., Sill A. M., et al. Implications of gallbladder cholesterosis and cholesterol polyps. *J. Surg. Res.* 2016. Vol. 200. P. 467–472.

22. Dela Cruz A. C., Bugianesi E., George J., Day C. P., Li-aquat H., Charatcharoenwithaya P., et al. Characteristics and long-term prognosis of lean patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014. Vol. 146, No 5. P. S909.
23. Dite P., Blaho M., Bojkova M., et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease: clinical consequences. *Dig. Dis*. 2020. Vol. 38, No 2. P. 143–149.
24. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016. Vol. 59, No 6. P. 1121–1140.
25. Golabi P., Locklear C. T., Austin P., Afdhal S., Byrns M., Gerber L., Younossi Z. M. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J. Gastroenterol*. 2016. Vol. 22. P. 6318–6327.
26. Goossens J. F., Bailly C. Ursodeoxycholic acid and cancer: from chemoprevention to chemotherapy. *Pharmacol. Ther*. 2019. Vol. 203. P. 107396.
27. Hsieh Y. H., Wu, M. F., Yang, P. Y., et al. What is the impact of metabolic syndrome and its components on reflux esophagitis? A cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2019. Vol. 19. P. 33.
28. Ilan Y. Compounds of the sphingomyelin-ceramide-glycosphingolipid pathways as secondary messenger molecules: new targets for novel therapies for fatty liver disease and insulin resistance. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2016. Vol. 310, No 11. P. 1102–1117.
29. Katona M., Hegyi P., Kui B., et al. A novel, protective role of ursodeoxycholate in bile-induced pancreatic ductal injury. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2016. Vol. 310, No 3. P. G193–204.
30. Kumar R., Priyadarshi R. N., Anand U. Non-alcoholic fatty liver disease: growing burden, adverse outcomes and associations. *J. Clin. Transl. Hepatol*. 2020. Vol. 8, No 1. P. 76–86.
31. Liu T., Yang H., Fan W., et al. Mechanisms of MAFG dysregulation in cholestatic liver injury and development of liver cancer. *Gastroenterology*. 2018. Vol. 155, No 2. P. 557–571.
32. Mališová L., Kováčová Z., Koc M., et al. Ursodeoxycholic acid but not tauroursodeoxycholic acid inhibits proliferation and differentiation of human subcutaneous adipocytes. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, No 12. P. e82086.
33. Mappala H. The efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A 15-year systematic review. *Gut*. 2019. Vol. 68. P. A152.
34. Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Drozdova L. J., Lerman O. V., Nevzorova V. A., Reznik I. I., et al. Studying of effect of ursodeoxycholic acid on efficacy and safety of statins at liver, gallbladder and or biliary tract diseases (RAKURS study). *Rational. pharmacotherapy in cardiology*. 2014. Vol. 10, No 2. P. 147–152.
35. Mellnick V. M., Menias C. O., Sandrasegaran K., Hara A. K., Kielar A. Z., Brunt E. M., et al. Polypoid lesions of the gallbladder: disease spectrum with pathologic correlation. *Radiographics*. 2015. Vol. 35. P. 387–399.
36. Mueller M., Thorrel A., Claudel T., Jha P., Koefer H. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J. Hepatol*. 2015. Vol. 62. P. 1398–1404.
37. Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol*. 2021. Vol. 27, No 10. P. 959–975.
38. Öfner D. Management of gallbladder polyps. *Eur. Surg*. 2021. Vol. 53. P. 119–123.
39. Paumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology*. 2002. Vol. 36. P. 525–531.
40. Ratzu V., Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C., et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for non-alcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol*. 2011. Vol. 54, No 5. P. 1011–1019.
41. Shima K. R., Ota T., Kato K., et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagonlike peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2018. Vol. 6, No 1. P. e000469.
42. Sogabe M., Okahisa T., Kimura T., Okamoto K., Miyamoto H., Muguruma N., Takayama T. Influence of metabolic syndrome on upper gastrointestinal disease. *Clin. J. Gastroenterol*. 2016. Vol. 9, No 4. P. 191–202.
43. Than N. N., Newsome P. N. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 239, No 1. P. 192–202.
44. Thrasher T., Abdelmalek M. F. Nonalcoholic fatty liver disease. *N. C. Med. J*. 2016. Vol. 77, No 3. P. 216–219.
45. Tsubakio K., Kiriya K., Matsushima N., et al. Auto-immune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid. *Intern. Med*. 2002. Vol. 41, No 12. P. 1142–1146.
46. Van Dijk A. H., de Reuver P. R., Besselink M. G., et al. Assessment of available evidence in the management of gallbladder and bile duct stones: a systematic review of international guidelines. *HPB (Oxford)*. 2017. Vol. 19, No 4. P. 297–309.
47. Weiß J., Rau M., Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int*. 2014. Vol. 111, No 26. P. 447–452.
48. Xiang Z., Chen Y. P., Ma K. F., Ye Y. F., Zheng L., Yang Y. D., Li Y. M., Jin X. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013. Vol. 13. P. 140.
49. Younossi Z. M., Marchesini G., Pinto-Cortez H., Petta S. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: implications for liver transplantation. *Transplantation*. 2019. Vol. 103, No 1. P. 22–27.
50. Yu M. H., Kim Y. J., Park H. S., Jung S. I. Benign gallbladder diseases: Imaging techniques and tips for differentiating with malignant gallbladder diseases. *World J. Gastroenterol*. 2020. Vol. 26, No 22. P. 2967–2986.

УДК 616.36./37-008.9-085.244
doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.05

UA Роль і місце препаратів урсодезоксихолевої кислоти у схемах лікування захворювань гепатобіліопанкреатичної зони, асоційованих з метаболічним синдромом

К. О. Просолєнко

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Ключові слова: урсодезоксихолева кислота, метаболічний синдром, неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози, захворювання біліарного тракту

У статті представлено сучасні дані щодо ураження гепатобіліопанкреатичної зони при метаболічному синдромі. Основними об'єднуючими ланками патогенезу цих станів є інсулінорезистентність, порушення вуглеводного і ліпідного обміну, прозапальний статус, оксидативний стрес, дисбаланс гормонів жирової тканини, генетичні фактори тощо. Ретельно проаналізовано основні ефекти урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), а саме літолітичний, антихолестатичний, холеретичний, цитопротекторний, антиапоптотичний, імуномодулюючий, гіпохолестеринемічний, протизапальний, антиоксидантний. Висвітлено спроможність УДХК гальмувати процеси проліферації і диференціювання підшкірних адипоцитів людини. Важливо, що цей ефект дослідники пов'язували із можливістю препарату інактивувати PPAR-γ та з активацією фарнезоїдних рецепторів (FXR) і G-протеїнових рецепторів (TGR5). Проаналізовано та висвітлено основні дані щодо ефективності УДХК у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки, біліарною дисфункцією, холестерозом жовчного міхура, жовчнокам'яною хворобою. Обговорено найбільш ефективні схеми лікування цих захворювань з використанням УДХК. Також розглянуто можливості використання УДХК в окремих схемах комбінованої терапії, її позитивні ефекти при інших проявах метаболічного синдрому, зокрема ураженнях серцево-судинної системи. Висвітлено сучасні дані, які доводять, що найкраще УДХК реалізує свій клініко-біохімічний ефект при тривалому застосуванні. Бажано проводити таке лікування на тлі зниження маси тіла пацієнтами.

УДК 616.36./37-008.9-085.244
doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.05

RU Роль и место препаратов урсодезоксихолевой кислоты в схемах лечения заболеваний гепатобилиопанкреатической зоны, ассоциированных с метаболическим синдромом

К. А. Просолєнко

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Ключевые слова: урсодезоксихолесная кислота, метаболіческий синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, заболевания билиарного тракта

В статье представлены современные данные относительно поражения гепатобилиопанкреатической зоны при метаболическом синдроме. Основными объединяющими звеньями патогенеза этих состояний являются инсулинорезистентность, нарушения углеводного и липидного обмена, провоспалительный статус, оксидативный стресс, дисбаланс гормонов жировой ткани, генетические факторы. Тщательно проанализированы основные эффекты урсодезоксихолесной кислоты (УДХК), а именно литолитический, антихолестатический, холеретический, цитопротекторный, антиапоптотический, иммуномодулирующий, гипохолестеринемический, противовоспалительный, антиоксидантный. Освещена способность УДХК тормозить процессы пролиферации и дифференцировки подкожных адипоцитов человека. Важно, что этот эффект исследователи связывали с возможностью препарата инактивировать PPAR-γ и с активацией фарнезоидных рецепторов (FXR) и G-протеиновых рецепторов (TGR5). Проанализированы и освещены основные данные по эффективности УДХК у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, билиарной дисфункцией, холестерозом желчного пузыря, желчнокаменной болезнью. Обсуждаются наиболее эффективные схемы лечения этих заболеваний с применением УДХК. Также рассмотрены возможности применения УДХК в отдельных схемах комбинированной терапии, ее положительные эффекты при других проявлениях метаболического синдрома, в частности, поражениях сердечно-сосудистой системы. Освещены современные данные, которые доказывают, что наилучшим образом УДХК реализует свой клинко-биохимический эффект при длительном применении. Желательно проводить такое лечение на фоне снижения массы тела пациентов.

EN The role of ursodeoxycholic acid preparations in treatment regimens of hepatobiliary-pancreatic diseases associated with metabolic syndrome

К. О. Просолєнко

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Key words: ursodeoxycholic acid, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic fatty pancreatic disease, biliary tract diseases

The article presents current data on the hepatobiliary-pancreatic zone lesions in metabolic syndrome. The main unifying links in pathogenesis of these conditions are insulin resistance, carbohydrate and lipid metabolism disorders, pro-inflammatory status, oxidative stress, imbalance of adipose tissue hormones, genetic factors, etc. The main effects of ursodeoxycholic acid (UDCA), namely litholytic, anticholestatic, choleric, cytoprotective, antiapoptotic, immunomodulatory, hypocholesterolemic, anti-inflammatory, antioxidant, have been analyzed. UDCA ability to inhibit the proliferation and differentiation of human subcutaneous adipocytes has been highlighted. It is important that the researchers associated this effect with drug's ability to inactivate PPAR-γ and with activation of farnesoid receptors (FXR)

and G-protein receptors (TGR5). The main data on the effectiveness of UDCA in patients with non-alcoholic fatty liver disease, biliary dysfunction, gallbladder cholesterosis, and gallstone disease have been analyzed and highlighted. The most effective treatment regimens in these diseases using UDCA have been discussed. Possibilities of including UDCA in separate schemes of

combined therapy, its positive effect on cardiovascular system abnormalities associated with metabolic syndrome were also considered. The current data proving that UDCA has better clinical and biochemical effect in long-term use have been highlighted. Treatment with using of UDCA is more effective against the background of patient's weight loss.