

*Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляева,
А.А. Зейналова, П.Г. Фоменко, А.А. Бурка*



ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Москва, 2021

Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляева,
А.А. Зейналова, П.Г. Фоменко, А.А. Бурка

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Москва, 2021

УДК [616.98:578.834.1-06:616.36/.361](07)

ББК 55.142.21-7я7+54.135я7

П59

Поражение печени и желчных путей при коронавирусной инфекции / Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Зейналова А.А. [и др.]. – М.: Прима Принт, 2021. – 52 с.: ил. – ISBN 978-5-6046640-5-6.

I. Губергриц Наталья Борисовна.

В пособии для врачей приведены современные данные о поражении печени и желчных путей при коронавирусной инфекции. Обосновано применение урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном стеатогепатите, который является одним из факторов риска тяжелого течения COVID-19. Представлены терапевтические возможности урсодезоксихолевой кислоты при патологии органов дыхания. Особое внимание уделено Урсофальку – референтному препарату урсодезоксихолевой кислоты. Описаны фармакологические свойства и клиническая эффективность Урсофалька, представлены схемы лечения Урсофальком при различных заболеваниях.

Авторы:

Губергриц Наталья Борисовна – д. мед. н., профессор, зав. кафедрой внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Беляева Надежда Владимировна – к. мед. н., ассистент кафедры внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Зейналова Адила Адилевна – аспирант кафедры внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Фоменко Павел Геннадьевич – к. мед. н., доцент кафедры внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Бурка Александр Александрович – врач-педиатр, врач функциональной диагностики ГБУЗ Детская городская поликлиника № 38 Департамента здравоохранения г. Москвы.

УДК [616.98:578.834.1-06:616.36/.361](07)

ББК 55.142.21-7я7+54.135я7

ISBN 978-5-6046640-5-6

© Коллектив авторов, 2021 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Поражение печени при коронавирусной инфекции	5
Поражение желчных путей при коронавирусной инфекции	17
Место урсодезоксихолевой кислоты в лечении неалкогольного стеатогепатита как фактора риска тяжелого течения COVID-19	20
Терапевтические возможности урсодезоксихолевой кислоты при патологии органов дыхания	26
Какой препарат урсодезоксихолевой кислоты является оптимальным?	27
Литература	45

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ** – аланинаминотрансфераза
- АПФ2** – ангиотензинпревращающий фермент 2
- АСТ** – аспартатаминотрансфераза
- ГГТ** – гамма-глутамилтранспептидаза
- ЖКБ** – желчнокаменная болезнь
- НАЖБП** – неалкогольная жировая болезнь печени
- НАСГ** – неалкогольный стеатогепатит
- ОШ** – отношение шансов
- УДХК** – урсодезоксихолевая кислота
- ЩФ** – щелочная фосфатаза
- TMPRSS2** – трансмембранный рецептор сериновых протеаз

*Нет ничего на свете,
из чего нельзя было бы сделать вывод.
Надо только знать, как взяться за дело.*

Льюис Кэрролл, «Алиса в Стране чудес»

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Пандемия коронавирусной инфекции, охватившая весь мир, может сопровождаться поражением желудочно-кишечного тракта и печени. Мишени коронавируса многочисленны (рис. 1). При этом заболевание может начинаться с гастроэнтерологических проявлений, к которым впоследствии присоединяются респираторные симптомы. Развитие поражений желудочно-кишечного тракта и печени у больных COVID-19 ухудшает прогноз заболевания и повышает риск смертности [19]. Печень страдает более чем в половине случаев при вовлечении в процесс органов пищеварения, при этом выделяют 7 основных механизмов этого поражения (рис. 2).

Известно, что вирус проникает в ткани, реагируя с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Сведения по секвенированию RNA-seq в базе данных атласа белка человека подтверждают экспрессию АПФ2 в печени. При этом экспрессия АПФ2 наблюдается в холангиоцитах, гепатоцитах, клетках Купфера, эндотелиальных клетках. Кроме того, SARS-CoV-2 через специфический белок 7a способен индуцировать апоптоз в клеточных линиях различных органов (включая легкие, почки, печень) каспазозависимым путем. Уровень экспрессии АПФ2 в клетках желчных протоков значительно выше, чем в гепатоцитах, но сопоставим с уровнем в альвеолярных клетках 2-го типа в легких, что делает печень и желчные пути потенциальной мишенью для вируса [32, 55].

Преимущественно к факторам риска развития тяжелого течения COVID-19 относятся возраст (старше 65 лет) и коморбидные состояния [11]:

- хронические заболевания печени;
- сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего артериальная гипертензия;

Рисунок 1. Мишени и основные патологические процессы, вызываемые коронавирусом (по Prasad A., Prasad M., 2020 [69])

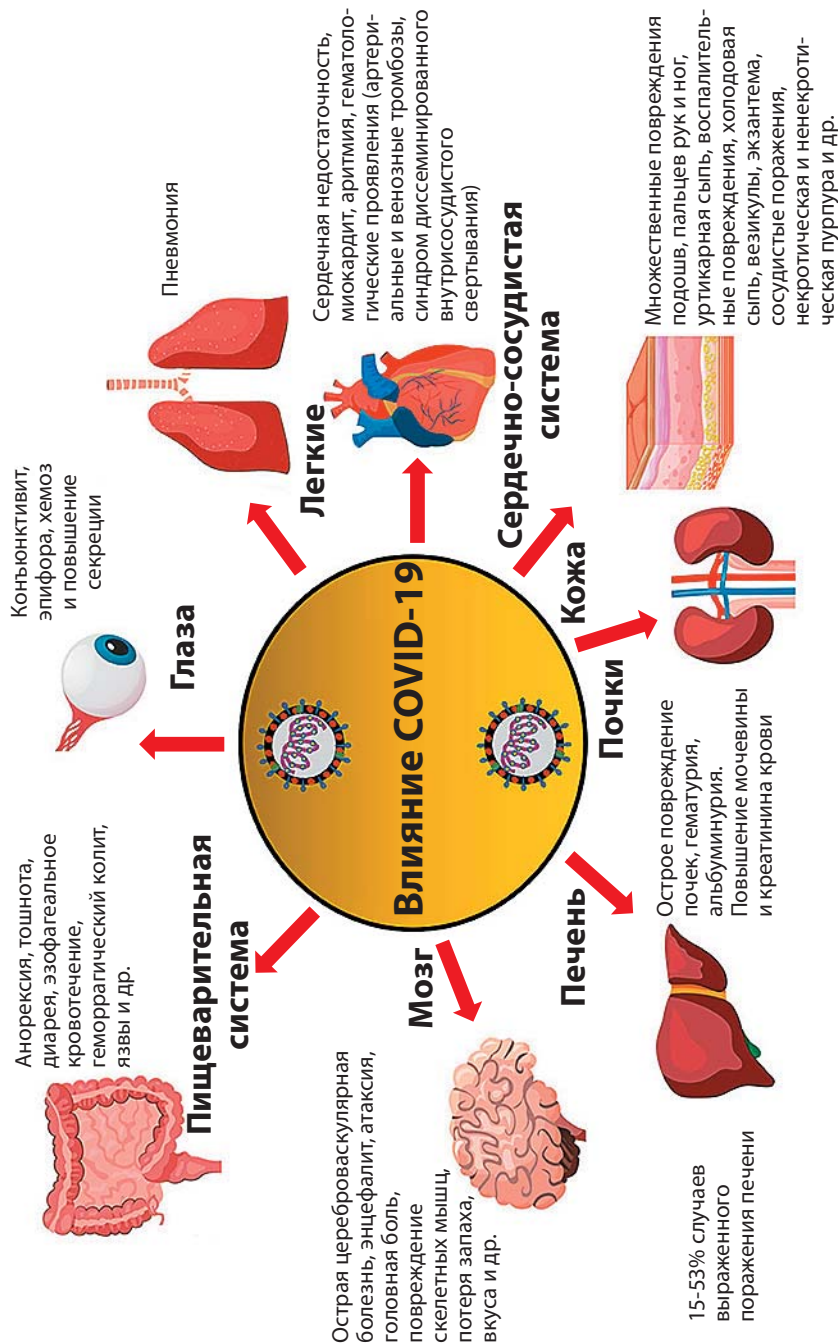
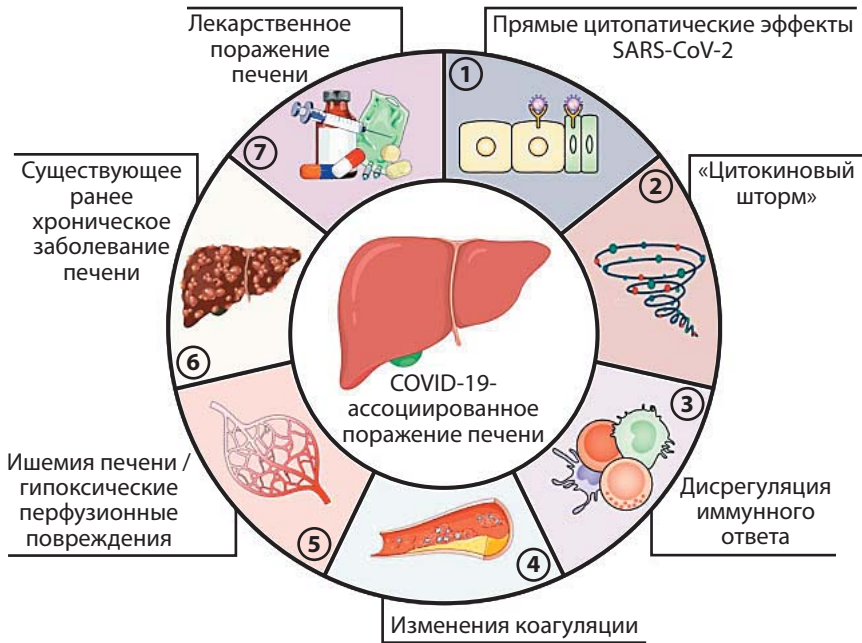


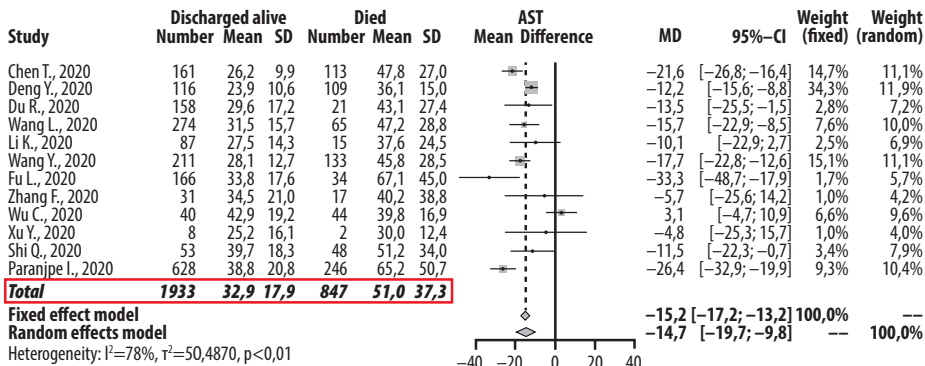
Рисунок 2. Патогенез поражения печени при коронавирусной инфекции (по Li D. et al., 2021 [55])



- сахарный диабет;
- хронические болезни легких;
- рак (в частности, гематологические злокачественные новообразования, рак легкого и метастазирование);
- хроническое заболевание почек;
- ожирение;
- курение;
- иммунодефицитные состояния.

По результатам метаанализа Xing Q.-Q. et al., 2020, включавшего 19 рандомизированных исследований (2842 пациента), общий средний уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) был 31,7 МЕ/л у умерших пациентов с COVID-19 и 27,7 МЕ/л – у выписанных живыми (95% доверительный интервал (ДИ): от –6,0 до –2,8; $p < 0,0001$) с умеренной неоднородностью исследований ($I^2 = 39\%$, $p = 0,06$). По аналогии, средний уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ) составил 51,0 МЕ/л у умерших пациентов и 32,9 МЕ/л – у выписанных живыми (95% ДИ: от –19,7 до –9,8; $p < 0,0001$) (рис. 3). У пациентов с COVID-19

Рисунок 3. Связь между показателями АСТ и исходом заболевания по результатам метаанализа (по Xing Q.-Q. et al., 2020 [92])



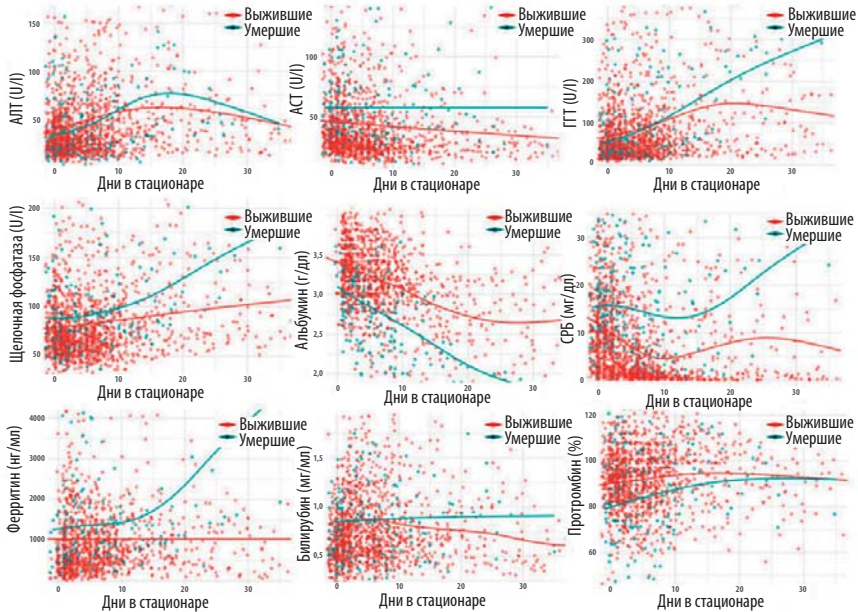
среднее значение уровня АСТ обычно было выше среднего АЛТ как в группе умерших, так и в группе выживших [92].

Одноцентровое ретроспективное исследование 540 пациентов показало, что при поступлении 65% больных имели изменения биохимических показателей (АЛТ, АСТ и/или гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТ)). В частности, у 33% было повышение уровня по крайней мере двух ферментов печени, а повышение трех показателей (АЛТ, АСТ и ГГТ) наблюдалось у 29,2% больных. Интересно, что уровни ферритина, альбумина, ГГТ, АЛТ и щелочной фосфатазы (ЩФ) показали значительную взаимосвязь с исходом заболевания. Повышение уровня ферритина, ГГТ и ЩФ во время госпитализации, а также снижение уровня альбумина были показателями повышенного риска летального исхода. Насыщение крови кислородом отрицательно коррелировало с АСТ и АЛТ, но не с ГГТ. Авторы предположили, что наблюдаемая гипертрансаминаземия является следствием гипоксии. Подобный профиль трансаминаз был при поступлении, когда АСТ была выше у тех, кто нуждался в интубации (рис. 4) [25].

В соответствии с консенсусом Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) оценка пациентов с COVID-19 и повышенными биохимическими показателями печени должна проводиться по следующим правилам [21]:

- необходимо использовать низкий порог для тестирования SARS-CoV-2 у пациентов с симптомами цирроза или гепатоцеллюлярной карциномы;

Рисунок 4. Продольные вариации для каждой переменной по категориям (выжившие и умершие). Диаграммы рассеяния представляют данные между 2,5 и 97,5 перцентилями. Каждая точка представляет собой один анализ в течение первых 5 недель госпитализации (no Bernal-Monterde V. et al., 2020 [25])

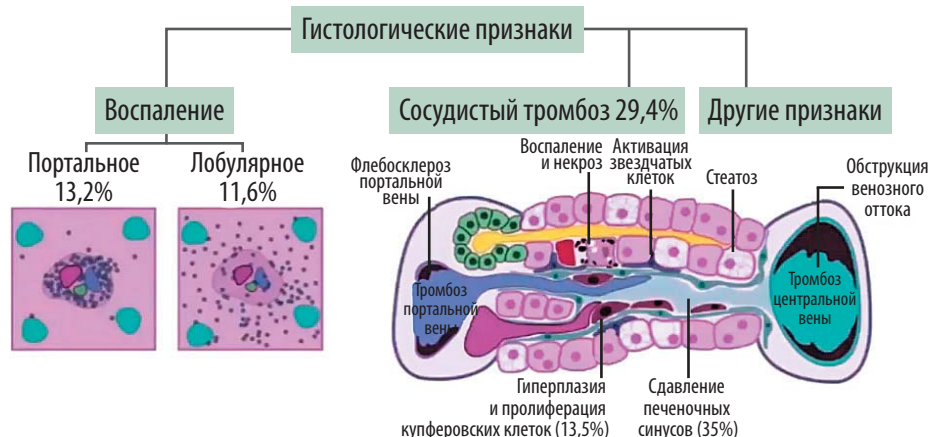


- при оценке пациентов с COVID-19 и повышенными уровнями биохимических показателей печени следует учитывать этиологию, не связанную с COVID-19, например вирусный гепатит или лекарственное поражение печени;
- необходимо рассматривать возможность имеющегося миоцита (особенно при АСТ>АЛТ), сердечного повреждения, ишемии и синдрома высвобождения цитокинов;
- чтобы ограничить ненужную транспортировку потенциально инфекционных пациентов, необходимо избегать ультразвукового исследования печени или других расширенных методов визуализации, если результаты не могут изменить лечение;
- аномальные биохимические показатели печени не обязательно являются противопоказанием для использования исследуемых лекарственных средств, если только уровни не превышают 5 верхних границ нормы;

– необходим регулярный контроль печеночных биохимических маркеров у стационарных пациентов, независимо от исходных значений, особенно при использовании ремдесивира или тоцилизумаба.

Метаанализ 6 исследований (116 посмертных гистологических исследований печени) показал умеренный микровезикулярный стеатоз, умеренную лобулярную и портальную инфильтрацию. Это говорит о том, что повреждение могло быть вызвано инфекцией SARS-CoV-2, но не позволяет исключить и лекарственное, а также гипоксическое повреждение печени. Результаты включали дегенерацию гепатоцитов, очаговый некроз, нейтрофильную, лимфоцитарную и моноцитарную инфильтрацию, синусоидальную дилатацию, венозный застой и микротромбозы. Однако гистологических признаков повреждения печени, приводящих к печеночной недостаточности, не наблюдалось (рис. 5) [37].

Рисунок 5. Основные гистологические изменения печени при инфекции COVID-19 (по Diaz L.A. et al., 2020 [37])



При аутопсии пациентов с SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР геном SARS-CoV-2 был обнаружен не только в легких, но также и в паренхиматозных клетках, в т.ч. гепатоцитах, эндотелии сосудов различных органов. При биопсии печени у пациентов с атипичной пневмонией с SARS-CoV-2 выявлены выраженные митозы, ацидофильные тельца, клетки Купфера, баллоноподобные гепатоциты. Это позволило предположить, что SARS-CoV-2 индуцирует апоптоз клеток печени и тем самым способствует ее повреждению [45].

Тяжелая гипоксия, аноксия, гиповолемия считаются основной причиной ишемического/гипоксического повреждения печени в случаях COVID-19 с острой легочной недостаточностью и/или шоком. Данное повреждение печени связано с метаболическим ацидозом, перегрузкой кальцием и изменениями проницаемости митохондриальной мембраны и обычно проявляется высоким цитолизом. Кроме того, предполагают, что неструктурные белки SARS-CoV-2 видоизменяют структуру гемоглобина в эритроците, что приводит к нарушению транспорта кислорода, диссоциации железа, образованию порфирина, повышению уровня ферритина. Такое воздействие может привести к усилению воспалительных процессов в легких, развитию окислительного стресса, гипоксемии, гипоксии, симптомов острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной кислородной недостаточности [11, 57, 58].

Иммуноопосредованное повреждение печени может быть связано с синдромом активации макрофагов, в контексте гипервоспалительного синдрома, характеризуемого «цитокиновым штормом» COVID-19-ассоциированной коагулопатии и полиорганной недостаточности в рамках тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 [11, 47, 62, 86].

Инфекция SARS-CoV-2 может в первую очередь поражать Т-лимфоциты, особенно CD4+ и CD8+ Т-клетки, которые активно вовлекаются в патологический процесс COVID-19 [33].

Развитие лимфопении у тяжелых пациентов, потеря Т-клеток, играющих важную роль в подавлении сверхактивных врожденных иммунных реакций во время вирусной инфекции SARS-CoV-2, усиливают воспалительные реакции.

В тяжелых случаях заболевания развивается «цитокиновый шторм». Он характеризуется синтезом значительного количества биомаркеров воспаления, в частности С-реактивного белка, сывороточного ферритина, лактатдегидрогеназы, D-димера, интерлейкинов 1 β , 6, 2, фактора некроза опухоли α , хемокинов, и сопровождается снижением содержания Т-лимфоцитов в крови, развитием COVID-19-ассоциированной коагулопатии на фоне иммунной дисрегуляции [59, 62].

Наиболее частая причина развития повреждений печени при COVID-19 ассоциируется с лекарственно индуцированными

повреждениями печени, которые являются следствием применения этиотропного лечения инфекции SARS-CoV-2 и патогенетической терапии COVID-19 [10, 11, 41, 54].

В период пандемии в первоначальных клинических руководствах препараты, рекомендованные для лечения SARS-CoV-2-инфекции, такие как лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин, азитромицин, умифеновир, фавипиравир, рекомбинантный интерферон β -1b, обладают потенциальной гепатотоксичностью [28].

Sharif-Askari N.S. et al., 2020, показали, что большинство лекарств демонстрируют дозозависимое изменение экспрессии рецепторов АПФ2. Уровень экспрессии трансмембранных рецепторов сериновых протеаз (TMPRSS2), которые также служат входными воротами COVID-19, заметно повышается при приеме ряда лекарств, например метформина. Ацетаминофен показал дозозависимое снижение экспрессии АПФ2, в то время как нестероидные противовоспалительные препараты оказали смешанное влияние на экспрессию рецепторов. Лечение распространенных сопутствующих заболеваний часто требует длительного приема нескольких лекарств, что может привести к аддитивному увеличению экспрессии рецепторов АПФ2 и TMPRSS2 [76].

Среди факторов, ассоциированных с тяжелым течением и смертью от инфекции COVID-19, одно из ведущих мест занимают хронические заболевания печени, что доказано метаанализом Williamson E.J. et al., 2020 (рис. 6). По результатам этого же метаанализа фактором риска является ожирение, причем риск тяжелого течения и смерти от инфекции COVID-19 повышается с увеличением степени ожирения (рис. 7) [88].

Логично предположить, что негативное влияние на течение инфекции COVID-19 оказывает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Так, доказано, что при наличии НАЖБП у больных COVID-19 достоверно выше показатели D-димера крови по сравнению с теми больными COVID-19, у которых НАЖБП не было (рис. 8) [49]. Следовательно, у больных с COVID-19 на фоне НАЖБП выше риск тромбозов.

Большой интерес представляют результаты исследования Fondevila M.F. et al., 2021, которые доказали наличие повышенной экспрессии в печени больных с НАЖБП, ожирением входных ворот COVID-19 (рецепторов АПФ2 и TMPRSS2) (рис. 9) [40].

Рисунок 6. Результаты метаанализа Williamson E.J. et al. (2020) – факторы риска тяжелого течения и смерти от инфекции COVID-19 [88]: хронические заболевания печени

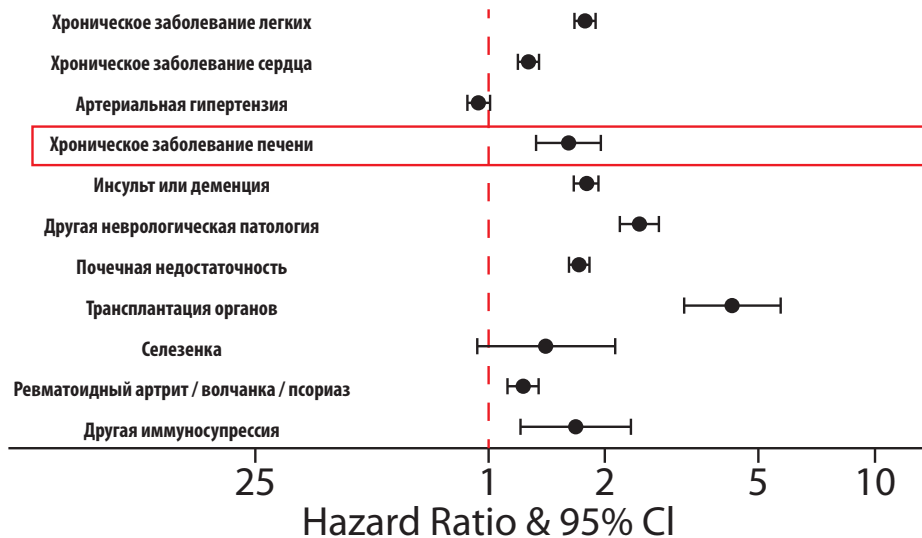


Рисунок 7. Результаты метаанализа Williamson E.J. et al. (2020) – факторы риска тяжелого течения и смерти от инфекции COVID-19 [88]: ожирение различной степени

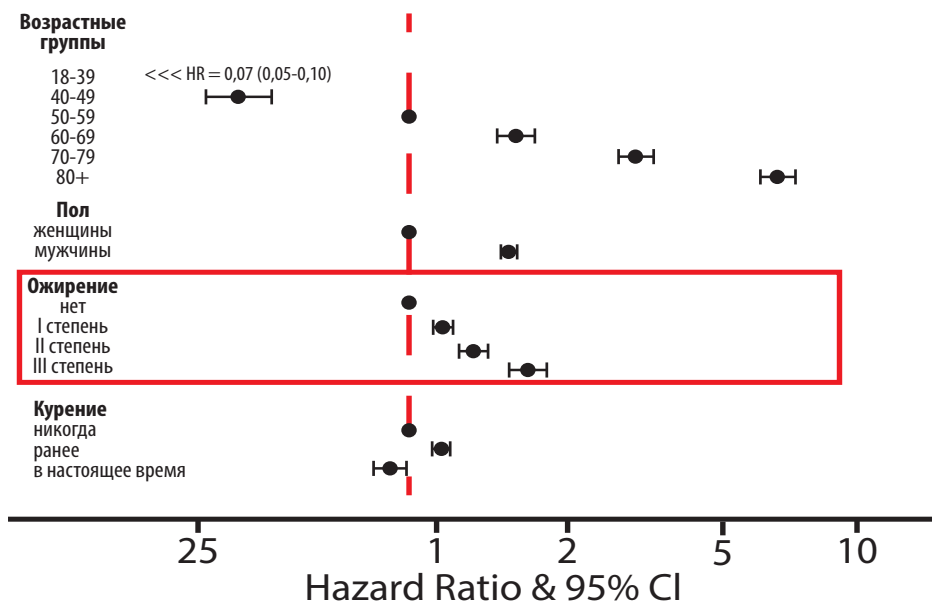
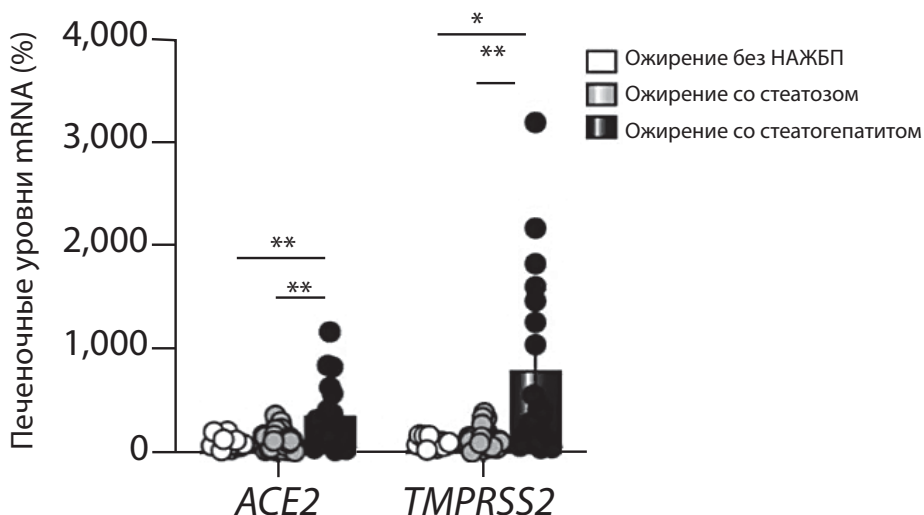


Рисунок 8. НАЖБП и D-димер при инфекции COVID-19 (по Ji D. et al., 2020 [49])

	Не НАЖБП (n=125)	НАЖБП (n=75)	p
D-димер (ug/ml) при поступлении	0,38 ± 0,46	0,72 ± 1,10	0,003 (0,046)
Пик	0,63 ± 0,41	1,81 ± 4,10	0,003 (0,028)

Рисунок 9. Экспрессия в печени больных с НАЖБП, ожирением входных ворот COVID-19 (рецепторов АПФ2 (ACE2) и TMPRSS2) (по Fondevila M.F. et al., 2021 [40])



В ретроспективных наблюдениях получено, что пациенты с НАЖБП могут иметь более высокий риск прогрессирования заболевания COVID-19 [26, 27, 49, 70]. Так, в китайском ретроспективном наблюдении за 202 пациентами с подтвержденным COVID-19 и верифицированным диагнозом НАЖБП у пациентов с НАЖБП отмечались более высокий риск прогрессирования заболевания (44,7% (34/76) против 4,0% (5/126); $p < 0,0001$), более высокая вероятность нарушения функции печени от поступления до выписки (70% (53/76) против 11,1% (14/126); $p < 0,0001$) и более длительное время выделения вируса ($17,5 \pm 5,2$ дня против $12,1 \pm 4,4$ дня; $p < 0,0001$) по сравнению с исходно здоровыми пациентами

с COVID-19 [49]. Пациенты с прогрессирующим течением заболевания были старше, имели более высокий индекс массы тела и более высокий процент сопутствующих заболеваний. Авторы отметили, что повреждение печени у пациентов с COVID-19 было частым, но легким по течению, что согласуется с результатами других наблюдений. Характер повреждения печени носил преимущественно гепатоцеллюлярный, а не холестатический характер [49]. Данный факт интересен тем, что холангиоциты имеют высокую экспрессию рецептора АПФ2 с высоким сродством к шиповидному белку SARS-CoV-2. С учетом широкой распространенности НАЖБП это может указывать на то, что значительная часть населения может иметь риск развития тяжелой формы COVID-19 [11].

Относительно сочетания COVID-19 и хронических вирусных гепатитов информации меньше. В соответствии с консенсусом AASLD ведение стабильных амбулаторных пациентов с хронической болезнью печени и COVID-19 должно осуществляться следующим образом [21]:

- пациенты с симптомами COVID-19 или известным контактом не должны проходить обследование в гепатологии или клиниках трансплантации печени – необходимо рассмотреть возможность переноса обследования в другой амбулаторный центр, специально предназначенный для этой цели;
- продолжить лечение хронического гепатита В и хронического гепатита С, если оно уже проводится;
- начало лечения гепатита С у пациента с COVID-19 обычно не оправдано – можно отложить до выздоровления от COVID-19.

Проведено глобальное исследование Всемирного альянса по гепатиту, в котором участвовали 132 респондента из организаций гражданского общества и поставщиков услуг по борьбе с гепатитом в 32 странах [89]. Были получены следующие сведения.

Отсутствие доступа к тестированию:





- 85 из 132 респондентов сообщили об отсутствии доступа к тестированию на вирусный гепатит;
- 46/101 сообщили, что испытательные центры были закрыты;
- 16/54 из-за пределов США сообщили о закрытии предприятий;
- 66/101 сообщили, что пациенты избегали центров тестирования.

Отсутствие доступа к лечению:

- 5/64 респондентов из США сообщили, что пациенты не могут получить доступ к рецепту;
- 23/68 респондентов из-за пределов США сообщили об отсутствии доступа к рецепту (чаще встречается в странах с низким доходом);
- 32/64 сообщили, что пациенты избегали лечебных клиник;
- 26/64 сообщили, что приоритезация COVID-19 способствовала снижению доступа к лечению.

При анализе международного регистра больных циррозом печени Marjot T. et al., 2021, выяснили, что смертность у пациентов с COVID-19 и циррозом печени составила 32% по сравнению с 8% у пациентов без цирроза ($p < 0,001$). Смертность у пациентов с циррозом печени увеличивалась по классу Чайлда-Пью (А – 19%, В – 35%, С – 51%) (рис. 10), и основной причиной смерти была легочная недостаточность (71%). После поправки на исходные характеристики факторами, связанными со смертью в общей когорте хронических заболеваний печени, были возраст (отношение шансов

Рисунок 10. Частота декомпенсации и смерти больных с циррозом печени и COVID-19 (по Marjot T. et al., 2021 [61])

	Стадия цирроза печени	Декомпенсация	Летальность
	Хроническое заболевание печени без цирроза	1%	8%
	Цирроз ст. А	30%	19%
	Цирроз ст. В	56%	35%
	Цирроз ст. С	64%	51%

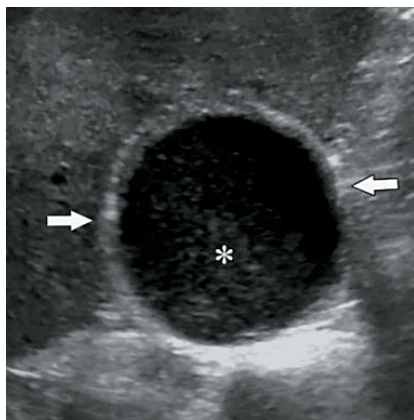
(ОШ) 1,02; 1,01-1,04), стадия цирроза печени по Чайлду–Пью А (ОШ 1,90; 1,03-3,52), В (ОШ 4,14; 2,40-7,65) или С (ОШ 9,32; 4,80-18,08) и связанного с алкоголем заболевания печени (ОШ 1,79; 1,03-3,13). Острая печеночная декомпенсация произошла у 46% пациентов с циррозом, из которых у 21% респираторных симптомов не было. У половины пациентов с печеночной декомпенсацией наблюдалась гепатаргия (рис. 10) [61].

ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Сведения о поражении желчных путей COVID-19 единичные, хотя рецепторы АПФ2 экспрессируются в холангиоцитах в большем количестве, чем в гепатоцитах [32].

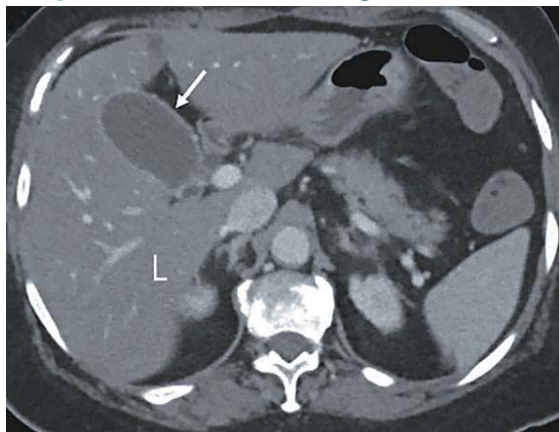
Связывание SARS-CoV-2 с эпителиальными клетками желчного пузыря может приводить к воспалению слизистой оболочки [56]. В систематическом обзоре описано образование желчных тромбов в мелких желчных протоках [36]. В проспективном исследовании в 54% случаев при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании выявляли расширенный желчный пузырь, заполненный сладжем (рис. 11) [26].

Рисунок 11. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование: расширенный желчный пузырь, содержащий билиарный сладж (звездочка), у 83-летнего мужчины с COVID-19 (по Bhayana R. et al., 2020 [26])



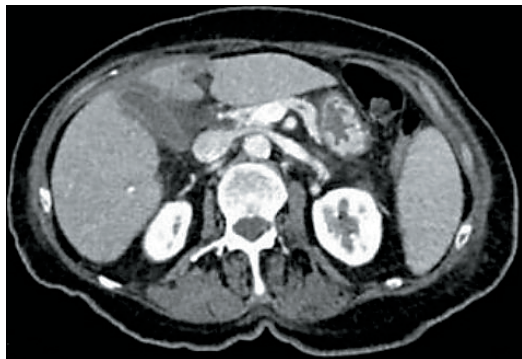
Описан пациент 64 лет с легким течением пневмонии COVID-19, у которого при компьютерной томографии было выявлено утолщение стенки подвздошной кишки, усиление кровотока в стенке желчного пузыря при нормальной толщине его стенки и заполненной сладжем полости (рис. 12) [46].

Рисунок 12. При компьютерной томографии определяется жировой гепатоз (L) и гиперваскуляризация стенки желчного пузыря (стрелка), билиарный сладж (no Hellinger J.C. et al., 2020 [46])



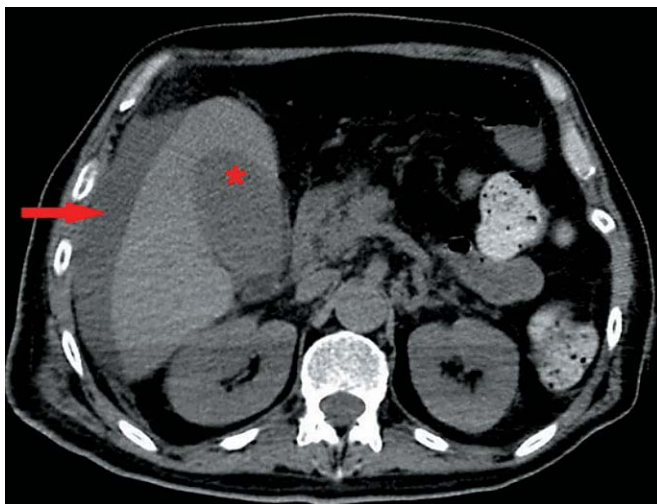
Выявлено наличие COVID-19 в стенке желчного пузыря (qrt-RCR). При этом развивается клиника острого холецистита, а радиологически – утолщение стенки желчного пузыря и перивезикулярная жидкость (рис. 13) [23, 93].

Рисунок 13. При компьютерной томографии определяются признаки холецистита, наличие перивезикулярной жидкости (no Balaphas A. et al., 2020 [23])



Описано развитие острого гангренозного холецистита как позднего осложнения инфекции COVID-19. На 32-е сутки от начала клинических проявлений COVID-19 у пациента развились боли в животе, перфорация желчного пузыря. При компьютерной томографии (рис. 14) – увеличенный и гипотоничный желчный пузырь с билиарным сладжем (звездочка), жидкость вокруг печени (стрелка) [30].

Рисунок 14. Результаты компьютерной томографии пациента с COVID-19 и острым гангренозным холециститом (по Bruni A. et al., 2020 [30]) (объяснение в тексте)



Таким образом, несмотря на теоретические сведения о поражении желчных путей вирусом COVID-19, клинически этот аспект инфекции не изучен, а опубликованные работы сводятся к описанию единичных клинических наблюдений. На наш взгляд, необходимо более глубокое и долгосрочное исследование патологии билиарного тракта при инфекции COVID-19 для обоснования лечения урсодезоксихолевой кислотой (УДХК).

Учитывая то, что в настоящее время лечение поражения печени при инфекции COVID-19 не разработано, основное внимание следует уделять терапии заболеваний печени, усугубляющих течение вирусного поражения, в частности НАЖБП.

МЕСТО УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА КАК ФАКТОРА РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19

В целом ряде рандомизированных клинических исследований получено уменьшение стеатоза печени, а также положительная биохимическая динамика у больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) при лечении УДХК, эффективность которой при НАСГ основана на ее свойствах (рис. 15).

Рисунок 15. Краткосрочные и долгосрочные клинические эффекты УДХК (по Морозову С.В. с соавт., 2011 [8])



Оптимальным препаратом УДХК является Урсофальк (см. ниже).

Обоснованием применения УДХК для лечения НАСГ служат и те физиологические функции, которые она выполняет в организме человека: обеспечение тока желчи; улучшение абсорбции, транспорта и выведения жирорастворимых витаминов, стероидов, токсических метаболитов и ксенобиотиков; активация ядерных рецепторов, т.е. функция сигнальных молекул; регуляция метаболизма глюкозы и липидов; индукция метаболизма лекарственных средств в печени; активация сопряженного с G-белком рецептора TGR5 и стимуляция энергетического метаболизма

бурых адипоцитов. Недавно был обнаружен мембранный рецептор для желчных кислот TGR5, который стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, которые секретируются L-клетками кишечника в ответ на прием пищи и стимулируют выработку инсулина β -клетками поджелудочной железы еще до повышения уровня глюкозы крови). Желчные кислоты, как недавно было показано, выступают в качестве сигнальных молекул с системными эндокринными функциями. Они активируют протеинкиназные пути, представляют собой лиганды для TGR5 и таким образом регулируют собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, триглицеридов и энергии. Эта их функция может служить многообещающей моделью для разработки лекарственных средств направленного действия для лечения метаболических заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гиперлипидемия и атеросклероз [5].

При сравнении эффективности УДХК и Клофибрата в лечении НАСГ доказано, что только УДХК в дозе 13-15 мг/кг/сут в течение года приводит к снижению показателей ферментов цитолиза и холестаза, к уменьшению выраженности стеатоза печени по результатам гистологического исследования [7, 9]. Результаты некоторых из последних исследований по эффективности УДХК при НАСГ представлены на рисунке 16.

Назначение УДХК в дозе 13-15 мг/кг, по данным другого исследования, также оказывало положительное влияние на биохимические показатели цитолиза и холестаза. УДХК уменьшает также выраженность стеатоза. Получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии УДХК на соотношение сывороточных маркеров фиброгенеза и фибролиза [1].

При НАСГ целесообразно применять Урсофальк в комбинации с токоферолом (400 МЕ 2 раза в день), обладающим антиоксидантным действием. Подобная комбинированная терапия достоверно снижает выраженность стеатоза, активность воспаления и фиброобразования, по данным гистологических исследований (рис. 16, 17, 18) [24, 38]. Через 12 месяцев лечения у больных отмечалось достоверное снижение уровня трансаминаз и ГГТ, тогда как в группе плацебо эти значения даже выросли. Кроме того, на фоне терапии высокими дозами УДХК регистрировалась достоверная

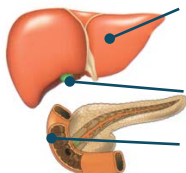
Рисунок 16. Клинические эффекты Урсофалька в дозе 25-30 мг/кг/сут при НАСГ. 1 [72]; 2 [16]; 3 [72]; 4 [72]

1. Цитопротективный эффект



Спаренные молекулы УДХК встраиваются в фосфолипидный слой мембраны гепатоцита, что ведет к стабилизации последней.

2. Гипохолестеринемический эффект



подавление синтеза холестерина в печени путем торможения ГМГ-КоА-редуктазы

уменьшение экскреции холестерина в желчь

уменьшение кишечной абсорбции холестерина

3. Антифибротический эффект

УДХК ингибирует пролиферативную активность человеческих фибробластов, стимулированную фактором роста тромбоцитарного происхождения, тем самым тормозит процессы фиброгенеза и уменьшает выраженность фиброза.

Данные фибротеста на УДХК снижаются на 12,5%, на плацебо – повышаются на 7,1%

4. Литолитический эффект

5. Холеретический эффект

6. Антихолестатический эффект

7. Метаболический эффект⁴

Параметры	ВД-УДХК, %	Плацебо, %	P
Уровень глюкозы сыворотки	-2,2	+3,9	0,002
НвА1с уровень	-2,3	+5,2	<0,001
Уровень инсулина	-19	-0,2	0,038
НОМА индекс	-20	+6	<0,009

НОМА-индекс (показатель инсулинорезистентности) – это произведение значений уровней глюкозы (ммоль/л) и инсулина натощак (мЕ/мл), деленное на коэффициент 22,5.

Норма НОМА-индекса <2,77 относ. ед.

8. Иммуномодулирующий эффект

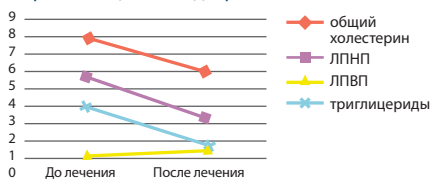
Уменьшение образования сенсбилизированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов, снижение «атаки» иммунокомпетентными Ig (в первую очередь IgM) клеток печени. Взаимодействие с глюкокортикоидными рецепторами. Снижение синтеза аутоантител, провоспалительных интерлейкинов 1, 2, 4, 6 и ФНО. Уменьшение экспрессии антигенов гистосовместимости HLA1 на гепатоцитах и HLA2 на холангиоцитах.

9. Антиапоптотический эффект

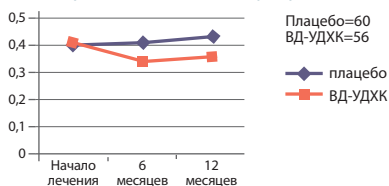
Улучшение лабораторных показателей¹

	УДХК 30 мг/кг/д	Плацебо	P
Уровень АЛТ	-28%	-2%	<0.001
Уровень АСТ	-8%	+9%	<0.001
Уровень ГГТП	-51%	+19%	<0.001

Нормализация липидограммы²



Подтверждается данными фибротеста³



Уменьшение синдрома холестаза:

- ↓ кожного зуда
- ↓ ЩФ, ГГТП
- ↓ билирубина

ВД-УДХК – высокие дозы УДХК

нормализация параметров углеводного обмена: индекса НОМА, уровня глюкозы, гликозилированного гемоглобина и инсулина в крови. Также при использовании высоких доз УДХК отмечалось уменьшение прогрессирования фиброзообразования в печени, по данным Fibrotest, по сравнению с группой плацебо.

Рисунок 17. Динамика индекса гистологической активности в процессе лечения НАСГ (по Dufour J.F. et al., 2006 [38])

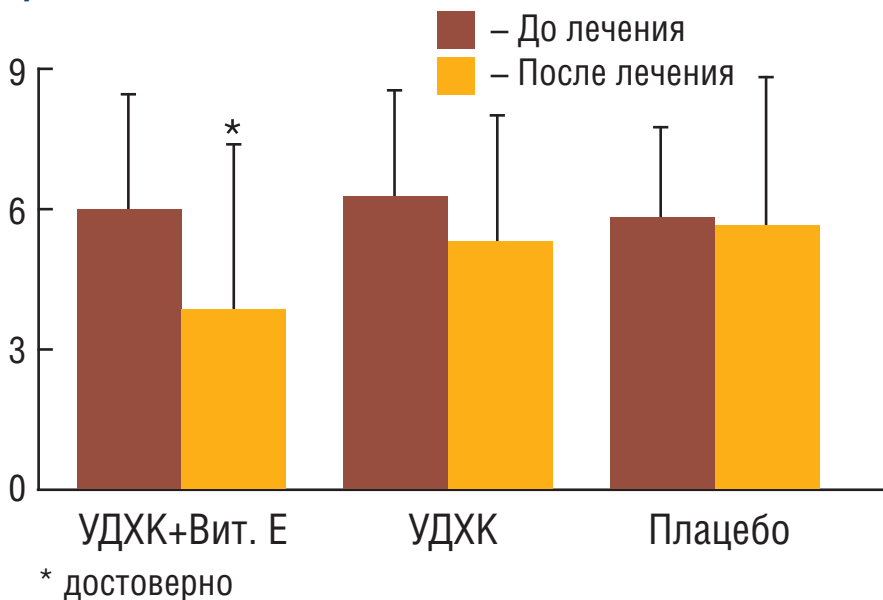
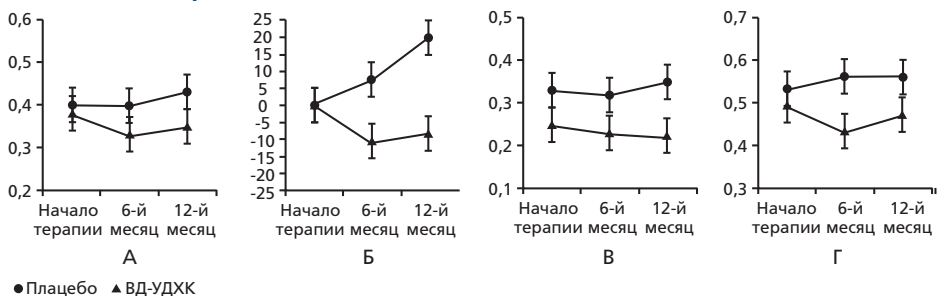


Рисунок 18. Динамика выраженности фиброза печени у пациентов с НАСГ на фоне терапии высокими дозами УДХК по сравнению с плацебо (по Ratziu V. et al., 2011 [72])



● Плацебо ▲ ВД-УДХК
 А – абсолютное среднее изменение; Б – относительное среднее изменение; В – абсолютное среднее изменение у пациентов с фиброзом на этапе отбора; Г – абсолютное среднее изменение у пациентов без фиброза на этапе отбора. ВД-УДХК – высокие дозы УДХК

В последнее время получены данные о необходимости увеличения дозы УДХК при НАСГ до 25-30 мг/кг. Высокие дозы УДХК обеспечивают достоверное снижение маркеров цитолиза и холестаза без увеличения риска побочных эффектов [71].

В случае дислипидемии УДХК можно комбинировать со статинами. Показано, что такая комбинация хорошо переносится и позволяет достичь более выраженного снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности при меньшей дозе симвастатина или аторвастатина. При первоначально повышенном уровне сывороточных трансаминаз присоединение к терапии статинами УДХК в дозе 15 мг/кг/сут нередко позволяет достичь нормализации уровня АЛТ и АСТ. Опубликованы данные о том, что при совместном назначении статинов и УДХК возможно снижение дозы статина при сохранении выраженного гипOLIпидемического эффекта у пациентов с дислипидемией на фоне НАСГ. Комбинация УДХК со статинами также оказывает благоприятный эффект на течение желчнокаменной болезни (ЖКБ) при НАЖБП [5, 51].

Недавно доказана способность УДХК оказывать положительное влияние при сахарном диабете 2-го типа, который ассоциируется с ожирением, НАЖБП и метаболическим синдромом.

Положительные изменения уровня гликемии, инсулинорезистентности на фоне приема УДХК зафиксированы в целом ряде исследований. Уменьшение выраженности инсулинорезистентности у мышей линии КК-Ау, страдавших сахарным диабетом 2-го типа, стеатозом печени и получавших с пищей большое количество жиров, отметили Tsuchida T. et al., 2012 [84]. Залогом таких благоприятных изменений стал пероральный прием УДХК в дозе 50, 150 и 450 мг/кг на протяжении 2-3 недель, который сопровождался снижением уровня гипергликемии, гиперинсулинемии, сокращением содержания триглицеридов и холестерина в печени, активным выведением жиров с фекалиями [84].

Относительно недавно японские ученые под руководством Shima K., 2018 [79], представили доказательства способности УДХК влиять на секрецию глюкагоноподобного пептида-1, а также подтвердили благоприятное воздействие этой желчной кислоты на уровень гликемии. Как известно, основным физиологическим эффектом глюкагоноподобного пептида-1 является стимуляция

секреции и синтеза инсулина β -клетками поджелудочной железы. Помимо этого, глюкагоноподобный пептид-1 ингибирует секрецию глюкагона, повышающего уровень гликемии, а также замедляет скорость опорожнения желудка, способствуя уменьшению колебаний постпрандиальной гликемии. В рассматриваемом исследовании приняли участие больные сахарным диабетом 2-го типа с сопутствующей НАЖБП ($n=16$). Пациентов поровну разделили на две группы: участникам первой группы рекомендовали сначала принимать только УДХК (900 мг/сут на протяжении 12 недель) с последующим добавлением ситаглиптина (50 мг/сут в течение последующих 12 недель). Представители второй группы исходно получали монотерапию ситаглиптином (50 мг/сут) на протяжении 12 недель с последующим включением в схему лечения УДХК (900 мг/сут) в течение 12 недель ($n=8$). В подгруппе пациентов, первоначально принимавших УДХК, исследователи отметили достоверное снижение массы тела (с $72,5 \pm 8,4$ кг до $70,6 \pm 8,6$ кг; $p=0,04$) и уровня гликозилированного гемоглобина (с $7,0 \pm 0,3\%$ до $6,4 \pm 0,5\%$; $p=0,01$). В группе исходного приема ситаглиптина введение УДХК сопровождалось статистически значимым снижением гликозилированного гемоглобина (с $7,1 \pm 1,1\%$ до $6,6 \pm 0,9\%$; $p=0,04$). Монотерапия УДХК ассоциировалась с активацией ранней фазы секреции глюкагоноподобного пептида-1 (увеличение площади под кривой на 0–30 минут после приема жидкой пищи с $115,4 \pm 47,2$ до $221,9 \pm 48,9$ пмоль \times мин/л; $p < 0,01$) [79].

Очень важно, что Урсофальк эффективен в лечении лекарственных поражений печени, особенно холестатического варианта [4, 10].

Эффективность Урсофалька при лекарственных поражениях печени продемонстрирована в ряде доказательных исследований. Назначение препарата больным сахарным диабетом, получавшим флуклоксациллин по поводу инфицированных язв диабетической стопы, способствовало нормализации уровня билирубина сыворотки крови на 16-21-й день [68]. Показана эффективность Урсофалька при холестазах, связанном с приемом амиодарона [73]. С помощью УДХК удается достичь разрешения холестаза, вызванного фенотиразином/прохлорперазином [66], иммунодепрессантами, назначенными после трансплантации сердца [50], анаболическими стероидами [44].

Урсофальк может применяться для профилактики лекарственных поражений печени при назначении гепатотоксических препаратов.

УДХК при псевдомембранозном колите в результате антибиотикотерапии препятствует выходу бактерий *Clostridium difficile* из спор, их росту и выработке бактериальных токсинов [90].

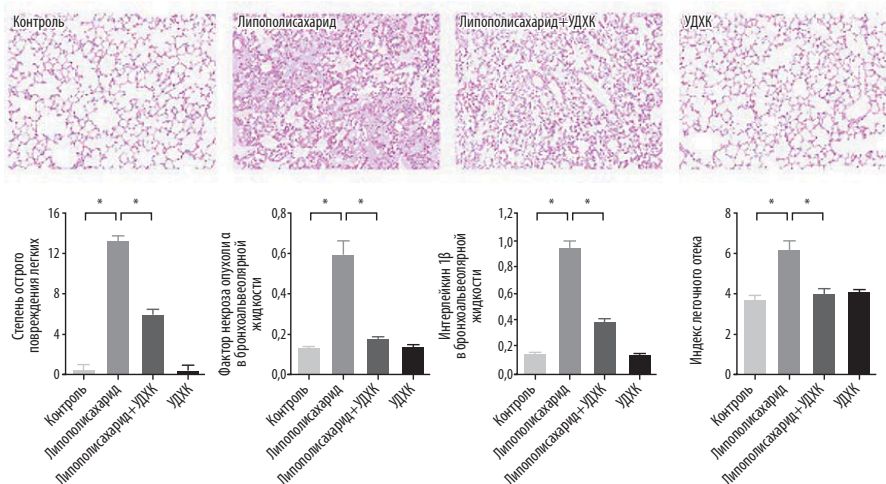
В марте 2020 года Национальная комиссия здравоохранения Китая выпустила руководство по лечению коронавирусной инфекции, в котором рекомендовано использовать «Тан Ре Цин» (Tan Re Qing) для лечения критически больных пациентов с коронавирусом. В директиву включено шесть продуктов традиционной китайской медицины, один из которых – порошок желчи медведя, содержащийся в рекомендованной инъекции «Тан Ре Цин» [6].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Бельгийские исследователи пришли к выводу, что УДХК «работает» не только в желудочно-кишечном тракте, но и в дыхательных путях: она подавляет эозинофильное воспаление путем ингибирования функции дендритных клеток через ядерный фарнезоидный X-рецептор. Ими также было установлено, что дендритные клетки, обработанные УДХК, обладают меньшей способностью индуцировать эозинофильное воспаление [6, 87].

Niu F. et al., 2019 и 2020, продемонстрировали, что УДХК оказывает положительный эффект на бронхолегочную систему: снижается липополисахарид-индуцированное повреждение, уменьшается соотношение сухого и влажного легкого и в результате происходит купирование отека и воспаления легких. Полученные данные дают основания для использования УДХК в качестве профилактики и терапии легочного отека разной этиологии. УДХК значительно уменьшает воспалительную клеточную инфильтрацию и разрушение альвеол, улучшает индекс оксигенации, исправляет соотношение сухости и влажности легочной ткани, способствует нормализации проницаемости альвеолярного капиллярного барьера и т.д. (рис. 19) [64, 65].

Рисунок 19. Уменьшение липополисахарид-индуцированного повреждения легких под влиянием УДХК (по Niu F. et al., 2019 [65])



Опубликованы результаты исследования, продемонстрировавшего положительное действие УДХК при респираторных заболеваниях. Работа показала, что все гистопатологические изменения, произошедшие в контексте ремоделирования дыхательных путей, были улучшены, т.к. под влиянием УДХК произошла эффективная модуляция Th-2 производных цитокинов и ингибирование апоптоза эпителиоцитов дыхательных путей [48].

КАКОЙ ПРЕПАРАТ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ ЯВЛЯЕТСЯ ОПТИМАЛЬНЫМ?

Как уже было сказано выше, оптимальным препаратом УДХК является Урсофальк, который производится на заводах в Германии с 1979 года – это старейший и самый надежный препарат УДХК в Европе. Субстанция для Урсофалька производится в Италии. Для производства Урсофалька не применяется субстанция, полученная в Индии, Китае или других странах, а изготовление финальных лекарственных форм осуществляется только в Германии.

Урсофальк производится в трех лекарственных формах:

- капсулы 250 мг, которые применяются в широкой клинической практике;

- таблетки 500 мг, которые более удобны для тучных людей, в т. ч. при лечении заболеваний печени и желчных путей, т. к. доза УДХК подбирается по массе тела: например, пациенту весом 100 кг нужно принять минимум 1000 мг в сутки, а иногда и больше, что составляет 4 и более капсул по 250 мг или 2–3 таблетки Урсофалька по 500 мг. При этом размер таблетки даже чуть меньше, чем размер стандартной капсулы;
- суспензия, содержащая 250 мг УДХК в 5 мл, общий объем флакона 250 мл; изначально суспензия Урсофалька была разработана для лечения грудных детей, страдающих тяжелыми заболеваниями печени, которые не могут проглотить капсулу, но она также прекрасно подходит для применения у тех пациентов, которые по тем или иным причинам не хотят или не любят, не могут глотать таблетки и капсулы.

Урсофальк обоснованно является референтным препаратом УДХК в странах Европы (EU Harmonised Birth Dates, related Data Lock Points, allocated P-RMSs, June 2009), Северной и Южной Америки (рис. 20), а также в России (http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7861a4e9-5b12-49cf-bdf1-48aadd866ce5&t=f1d0f80d-a505-4833-aab8-254211d346a4) (рис. 21).

Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе препарата, достижении максимального эффекта за оптимальные сроки (рис. 20). Для всех других препаратов УДХК при регистрации в соответствующих странах мира должны предоставляться доказательства о фармакологической и клинической эквивалентности Урсофальку. Аналоги препарата отличаются от Урсофалька по эффективности, безопасности и вероятности побочных эффектов.

Подавляющая часть исследований по эффективности и безопасности УДХК в Европе проведена с применением Урсофалька (более 4000 научных работ). Важно, что исследования по возможным новым областям применения Урсофалька продолжают [8].

Выбор Урсофалька среди препаратов УДХК различных производителей определяется также тем, что концентрация УДХК в желчи, по данным различных исследований с использованием одинаковых доз у пациентов, существенно отличалась (рис. 22). Самая высокая концентрация УДХК в желчи определяется при лечении именно Урсофальком.

Рисунок 20. Урсофальк – референтный препарат УДХК подавляющей части стран мира



Harmonisation of product birthdates and synchronisation of periodic safety update reports (PSURs) of products authorised through national or mutual recognition procedures in the EU

	Active substance name (IMN)	EU HBD	DLP (year and month)	Firm's name	Allocated P-RMS / Procedure number
489	urofollitropin	20040324	201203	Ferring	UK/H/PSUR/0059/002
490	ursodeoxycholic acid	19791127	201111	Dr. Falk Pharma	MT/H/PSUR/0001/002
491	valaciclovir	19941220	200912	GSK	CZ/H/PS UR/0018/001

Урсофальк® – лучшая субстанция по качеству и безопасности

Свойства	Препарат	Урсофальк®	УДХК Италия	УДХК Украина	УДХК Чехия
Стабильность субстанции, лет		5	3	2	4
Микрокристаллическая структура		+	–	–	–
Безопасность у детей (детская форма)		+	–	–	–
Мировое доверие		62 страны	?	–	Страны пост-советского пространства

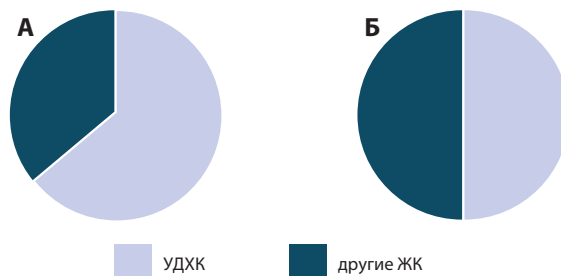
Урсофальк® – доказанная эффективность

Свойства	Препарат	Урсофальк®	УДХК Италия	УДХК Украина	УДХК Чехия
Доказательная база*		Более 4000 исследований	?	?	12 исследований

* – по данным сайта www.pubmed.gov/

Сравнение изменения состава билиарной желчи после приема оригинального препарата УДХК Урсофалька и японского препарата УДХК

(дозирование 10-15 мг/кг в сутки):



А – изменения состава желчи после приема Урсофалька (по A. Stiehl et al., 1980 [80])

Б – изменения состава желчи после приема японского препарата УДХК (по B. Angelin et al., 1986 [22])

Рисунок 21. Сведения о препарате Урсофальк капсулы в Государственном реестре лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7861a4e9-5b12-49cf-bdf1-48aadd866ce5&t=f1d0f80d-a505-4833-aab8-254211d346a4

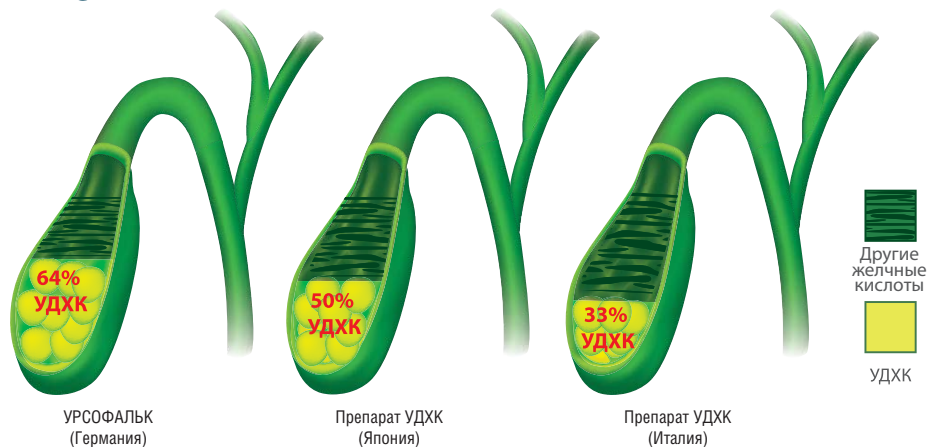
1	<p>Номер П N014714/01</p> <p>Дата регистрации 05.03.2009</p> <p>Дата переоформления 19.05.2015</p> <p>Срок введения в гражданский оборот Бессрочный</p>																																								
2	<p>Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения Д-р Фальк Фарма ГмбХ</p> <p>Страна Германия</p>																																								
3	<p>Торговое наименование лекарственного препарата Урсофальк</p>																																								
4	<p>Международное непатентованное или группировочное или химическое наименование Урсолезоксиполовая кислота</p>																																								
5	<p>Формы выпуска: капсулы</p> <p>Дозировка 250 мг</p> <p>Срок годности 5 лет</p> <p>Условия хранения При температуре не выше 25 Град.</p>																																								
6	<p>Сведения о стадиях производства:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>№ п/п</th> <th>Стадия производства</th> <th>Производитель</th> <th>Адрес производителя</th> <th>Страна</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Производитель (готовой ДФ)</td> <td>Алфрамед Фарбил Аршаймиттель ГмбХ</td> <td>Hildebrandstrasse 10-12, 37081 Göttingen, Germany</td> <td>Германия</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Производитель (готовой ДФ)</td> <td>Лозан Фарма ГмбХ</td> <td>Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg, Germany</td> <td>Германия</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Упаковщик/фасовщик (в первичную упаковку)</td> <td>Алфрамед Фарбил Аршаймиттель ГмбХ</td> <td>Hildebrandstrasse 10-12, 37081 Göttingen, Germany</td> <td>Германия</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Упаковщик/фасовщик (в первичную упаковку)</td> <td>Лозан Фарма ГмбХ</td> <td>Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg, Germany</td> <td>Германия</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Упаковщик/фасовщик (вторичная/третичная упаковка)</td> <td>Алфрамед Фарбил Аршаймиттель ГмбХ</td> <td>Hildebrandstrasse 10-12, 37081 Göttingen, Germany</td> <td>Германия</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Упаковщик/фасовщик (вторичная/третичная упаковка)</td> <td>Лозан Фарма ГмбХ</td> <td>Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg, Germany</td> <td>Германия</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>Выпускающий контроль качества</td> <td>Д-р Фальк Фарма ГмбХ</td> <td>Leinenweberstrasse 5, 79108 Freiburg, Germany</td> <td>Германия</td> </tr> </tbody> </table>	№ п/п	Стадия производства	Производитель	Адрес производителя	Страна	1	Производитель (готовой ДФ)	Алфрамед Фарбил Аршаймиттель ГмбХ	Hildebrandstrasse 10-12, 37081 Göttingen, Germany	Германия	2	Производитель (готовой ДФ)	Лозан Фарма ГмбХ	Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg, Germany	Германия	3	Упаковщик/фасовщик (в первичную упаковку)	Алфрамед Фарбил Аршаймиттель ГмбХ	Hildebrandstrasse 10-12, 37081 Göttingen, Germany	Германия	4	Упаковщик/фасовщик (в первичную упаковку)	Лозан Фарма ГмбХ	Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg, Germany	Германия	5	Упаковщик/фасовщик (вторичная/третичная упаковка)	Алфрамед Фарбил Аршаймиттель ГмбХ	Hildebrandstrasse 10-12, 37081 Göttingen, Germany	Германия	6	Упаковщик/фасовщик (вторичная/третичная упаковка)	Лозан Фарма ГмбХ	Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg, Germany	Германия	7	Выпускающий контроль качества	Д-р Фальк Фарма ГмбХ	Leinenweberstrasse 5, 79108 Freiburg, Germany	Германия
№ п/п	Стадия производства	Производитель	Адрес производителя	Страна																																					
1	Производитель (готовой ДФ)	Алфрамед Фарбил Аршаймиттель ГмбХ	Hildebrandstrasse 10-12, 37081 Göttingen, Germany	Германия																																					
2	Производитель (готовой ДФ)	Лозан Фарма ГмбХ	Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg, Germany	Германия																																					
3	Упаковщик/фасовщик (в первичную упаковку)	Алфрамед Фарбил Аршаймиттель ГмбХ	Hildebrandstrasse 10-12, 37081 Göttingen, Germany	Германия																																					
4	Упаковщик/фасовщик (в первичную упаковку)	Лозан Фарма ГмбХ	Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg, Germany	Германия																																					
5	Упаковщик/фасовщик (вторичная/третичная упаковка)	Алфрамед Фарбил Аршаймиттель ГмбХ	Hildebrandstrasse 10-12, 37081 Göttingen, Germany	Германия																																					
6	Упаковщик/фасовщик (вторичная/третичная упаковка)	Лозан Фарма ГмбХ	Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg, Germany	Германия																																					
7	Выпускающий контроль качества	Д-р Фальк Фарма ГмбХ	Leinenweberstrasse 5, 79108 Freiburg, Germany	Германия																																					

А. Сведения о странах, где осуществляются разные этапы производства.

Б. Сведения о происхождении лекарственной субстанции, наличии в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и референтности препарата.

Показать инструкции						
№ п/п	Номер НД	Год	№ изм	Наименование		
1	П N014714/01-050309	2009		УРСОФАЛЪК		
2	П N014714/01-050309	2011	1	Урсофальк		
3	П N014714/01-050309	2015	2	Урсофальк		
Фармако-терапевтическая группа						
гепатопротекторное средство						
Код АТХ						
A05AA02 Урсолезоэкохололевая кислота						
АТХ						
Международное непатентованное или группировочное или химическое наименование						
Урсолезоэкохололевая кислота						
Торг. наименование						
Продолти Климини эд Алимментари						
Производитель						
Basaluzzo (AL) - Via Novi 78, Italy						
Адрес						
Срок годности хранения						
Фармакол. статья / Номер НД						
Входит в перечень нарк. средств, псих. веществ и их прекурсоров						
Нет						
Наличие лекарственного препарата в Перечне ЖНВЛП						
Наличие в лекарственном препарате наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Единой конвенцией о наркотических средствах 1961 года и Конвенцией о психотропных веществах 1971 года						
Референтный						
Да <input type="checkbox"/>						
Нет <input type="checkbox"/>						
Да <input type="checkbox"/>						

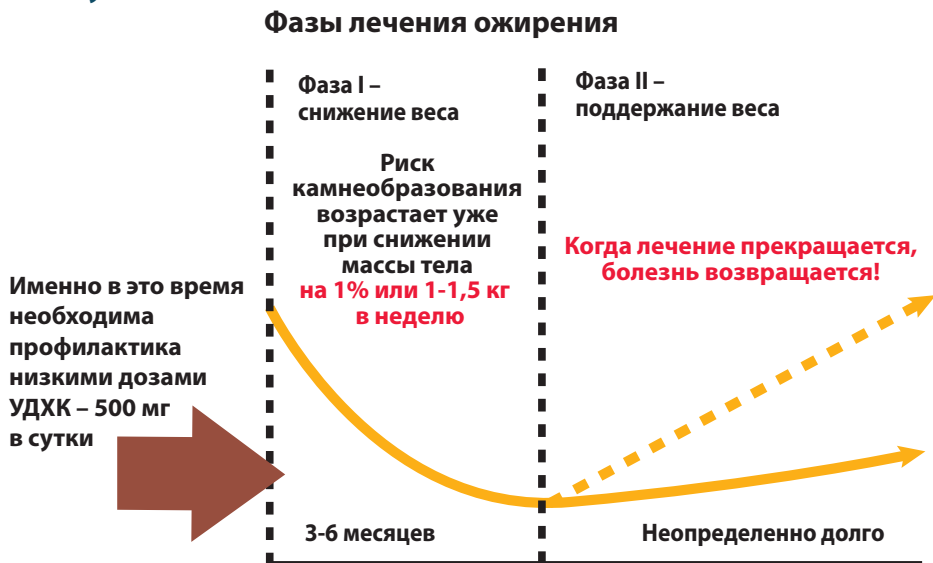
Рисунок 22. Применение препарата Урсофальк может ускорить достижение перорального литолиза за счет более высокого содержания УДХК в желчном пузыре по сравнению с другими препаратами УДХК (по Angelin B. et al., 1986 [22], Nakagawa M. et al., 1990 [63], Stiehl A. et al., 1980 [80])



В 2007 году Обществом по изучению расстройств пищеварения и нарушений метаболизма (Германия) и Обществом хирургии пищеварительного тракта (Германия) были приняты рекомендации по диагностике и лечению ЖКБ, в которых указано, что УДХК в дозе ≥ 500 мг в день в течение 3-6 месяцев достоверно снижает риск развития ЖКБ, связанной с быстрым снижением массы тела (более 1,5 кг в неделю), и должна назначаться до тех пор, пока масса тела пациента полностью не стабилизируется [52]. Но даже при целевом снижении массы тела на 1,0-1,5 кг в неделю риск образования камней увеличен (рис. 23).

Эффективность профилактики формирования конкрементов в желчном пузыре с помощью назначения УДХК у этой категории пациентов продемонстрирована в метаанализе Stokes C.S. et al., 2014 [81]. В метаанализ были включены 13 рандомизированных контролируемых исследований, в которых участвовало 1836 пациентов. В 8 исследованиях снижение массы тела больных достигалось путем соблюдения низкокалорийной диеты, в 5 исследованиях пациентам выполняли бариатрические оперативные вмешательства. Снижение массы тела было более выраженным у пациентов после бариатрической хирургии (медиана – 41 кг; диа-

Рисунок 23. На этапе снижения массы тела существенно возрастает риск поражения печени (развитие НАЖБП) и желчных путей



пазон – 25-51 кг) по сравнению с пациентами на низкокалорийной диете (медиана – 10 кг; диапазон – 6-25 кг). Однако профилактическое действие УДХК было более выраженным у пациентов на низкокалорийной диете. Так, назначение УДХК способствовало снижению частоты формирования конкрементов в желчном пузыре в группе диетических рекомендаций с 19% до 3%, а в группе бариатрической хирургии – с 28% до 9% [81]. Важно, что УДХК после бариатрической хирургии не только предотвращает образование камней в желчном пузыре, но и снижает частоту манифестации имеющейся ЖКБ, ставя под сомнение концепцию профилактической холецистэктомии у пациентов с бессимптомными камнями. 97% пациентов с желчными конкрементами, получавших терапию УДХК в течение 6 месяцев после бариатрической хирургии, оставались бессимптомными. Обычно у 20% пациентов с ЖКБ заболевание манифестирует сразу же после бариатрической хирургии, требуя лечения, в т. ч. хирургического [34, 60].

На основании результатов указанных выше исследований Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендует в ситуациях, которые связаны с быстрой потерей массы тела

(например, при очень низкокалорийной диете, бариатрической хирургии), временный прием УДХК (по крайней мере 500 мг/сут) до стабилизации массы тела [39].

Важно, что профилактика с помощью УДХК экономически выгодна и существенно снижает затраты на возможное в перспективе лечение ЖКБ [15].

Дозы УДХК и сроки лечения при профилактике ЖКБ существенно ниже лечебных при возникновении конкрементов/сладжа в желчных путях или активации стеатогепатита (рис. 24).

Рисунок 24. Примерный расчет дозы Урсофалька для профилактики формирования желчных конкрементов

Суточная доза 8-10 мг/кг

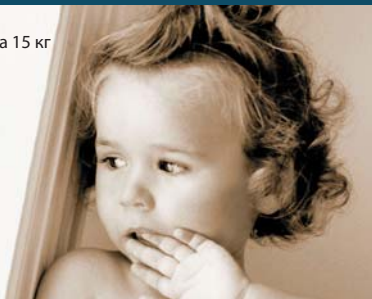


Взрослый,
масса тела 70 кг

Доза Урсофалька
500-750 мг –
2-3 капсулы в сутки



Ребенок,
масса тела 15 кг



Доза Урсофалька
120-150 мг –
1/2-2/3 мерной ложки (~2-3 мл)



Однократно на ночь!

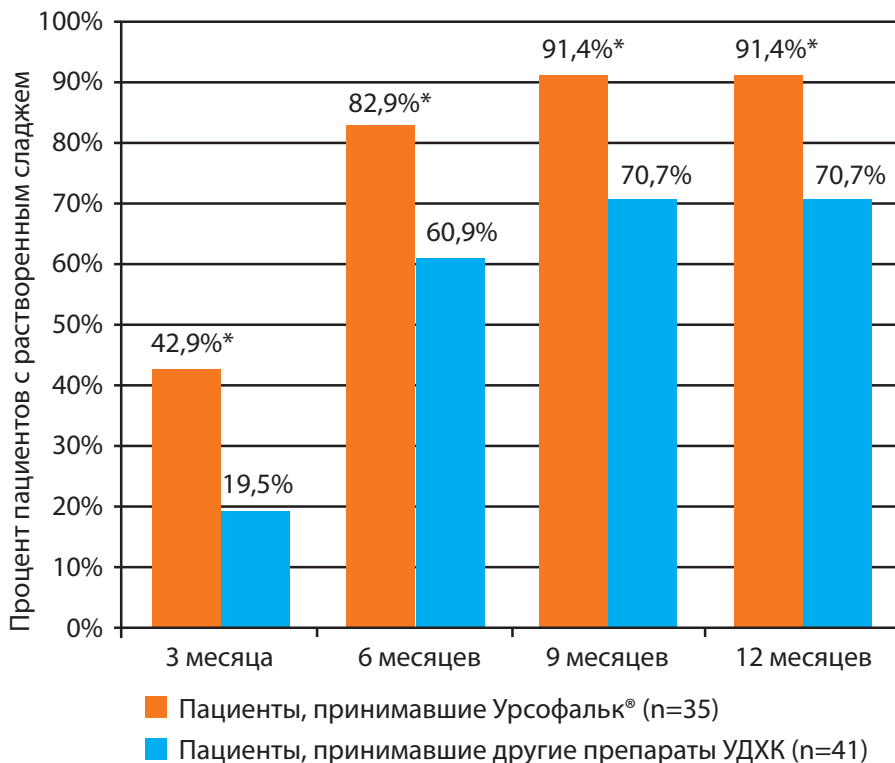
Для профилактики образования желчных конкрементов Урсофальк назначают в дозе 8-10 мг/кг массы тела в сутки (вся доза однократно на ночь) в течение 1-3 месяцев [14].

Благодаря своим литолитическим свойствам Урсофальк является высокоэффективным средством в профилактике формирования не только желчных камней, но и билиарного сладжа у больных, находящихся на низкокалорийной диете с целью снижения массы тела [29, 77, 78, 91]. Показано также, что у пациентов с идиопатическим панкреатитом, ассоциированным с билиарным сладжем, Урсофальк способствует исчезновению кристаллов холестерина в желчи, пре-

дотвращает рецидивы ЖКБ, панкреатита и прогрессирование билиарного сладжа [74, 75]. Сходные результаты получили Lee S.P. et al., 1992 [53]. Длительная терапия Урсофальком предотвращает панкреатические атаки при рецидивирующем панкреатите более чем в 75% случаев [83]. Чубенко С.С., 2004 [18], показал, что Урсофальк в дозе 10 мг/кг эффективен в лечении билиарного сладжа в 87% случаев.

Хлынов И.Б. и соавт., 2019 [17], продемонстрировали преимущества Урсофалька перед другими препаратами УДХК в растворении билиарного сладжа (рис. 25).

Рисунок 25. Эффективность референтного препарата Урсофальк в растворении билиарного сладжа (по Хлынову И.Б. с соавт., 2019 [17])



Через 3 месяца эффективность растворения сладжа на Урсофальке составила около 43% и была в 2 раза выше, чем на других препаратах УДХК; *статистически достоверная разница в эффективности между Урсофальком и другими препаратами УДХК сохранялась на протяжении всего времени наблюдения (12 месяцев). Максимальная эффективность на Урсофальке достигалась к 9-му месяцу терапии и составляла 91%, тогда как на других препаратах УДХК – только 71%.

Буторова Л.И. и соавт., 2020, доказали превосходство Урсофалька как в отношении растворения билиарного сладжа (рис. 26), так и в отношении уменьшения выраженности клинических проявлений билиарного сладжа (рис. 27) и оптимизации функции желчного пузыря [2].

При билиарном сладже Урсофальк назначают в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки (вся доза однократно на ночь). Длительность лечения – 3-6 месяцев; поддерживающая терапия – 5-8 мг/кг курсами по 3 месяца 1-2 раза в год [14].

Препарат Урсофальк обеспечивает создание максимальной и физиологически предельно возможной концентрации УДХК в желчном пузыре (содержание УДХК 64%) уже за 3 месяца терапии в стандартной дозе 10 мг/кг, что обуславливает быстрое начало действия и, соответственно, снижает риск принятия ложного решения о неэффективности самой литолитической терапии (рис. 28). Увеличение дозы до 15 мг/кг не приводит к увеличению концентрации УДХК в желчи по сравнению с дозой 10 мг/кг (рис. 29). Следовательно, доза Урсофалька 10 мг/кг обеспечивает максимальный эффект и считается оптимальной. Через 3 месяца проводится первичная оценка эффективности литолитической терапии [80]. Именно в этот срок оценивают эффективность медикаментозного литолиза и принимают решение о целесообразности его продолжения. Сопоставимый литолитический эффект к шестому месяцу терапии при приеме другого препарата УДХК можно достичь только при увеличении дозы до 15 мг/кг, что усложняет схему лечения и повышает его стоимость.

Принципиально важно, что существенная разница в эффективности между референтным препаратом УДХК Урсофальком и другими препаратами сохраняется и при оценке эффективности терапии не только через 6 [12] (рис. 30), но и 9, 12 месяцев. При использовании существенно более дешевого препарата УДХК (Индия) у больных со стеатогепатитом и билиарным сладжем в желчном пузыре не удалось добиться эффективного литолиза у 30% пациентов даже при использовании более высоких доз препарата, что, возможно, потребует хирургического лечения в перспективе (рис. 31).

Рисунок 26. Эффективность Урсофалька в сравнении с другими препаратами УДХК в отношении растворения билиарного сладжа (по Буторовой Л.И. с соавт., 2020 [2])

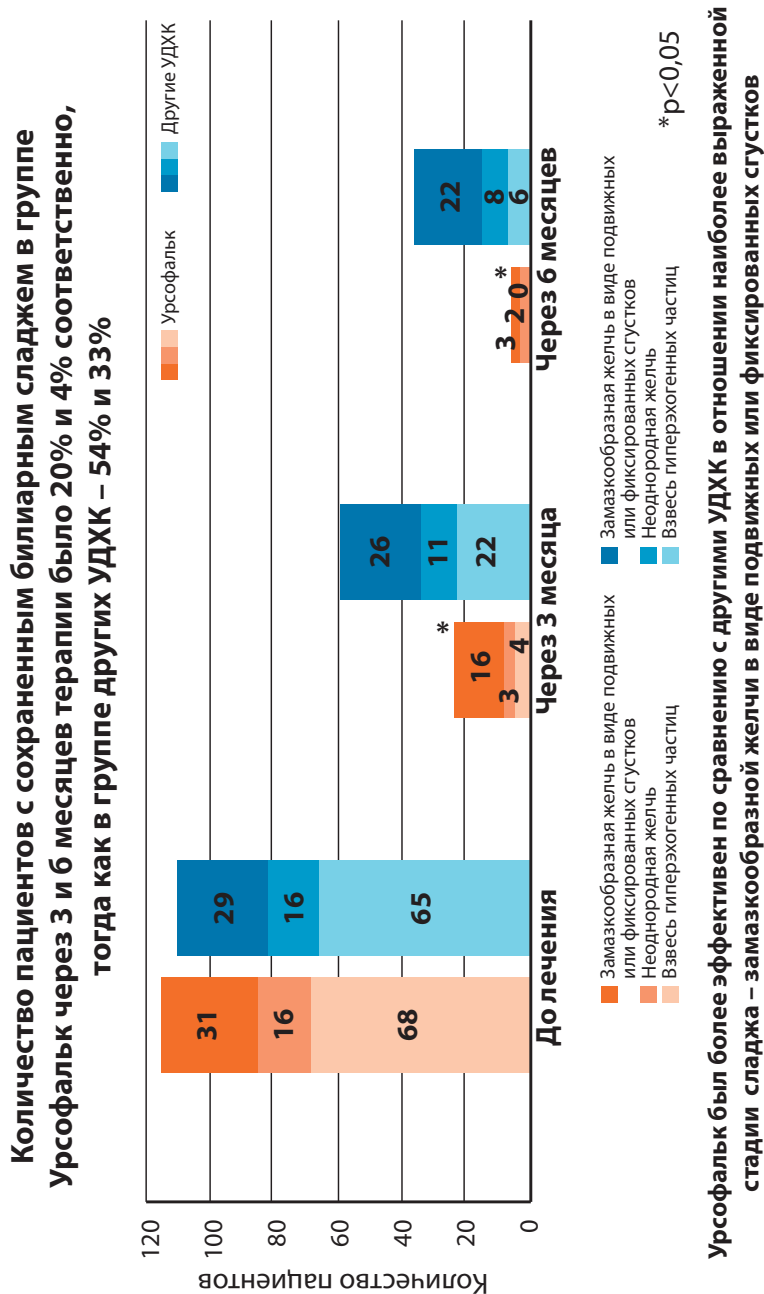
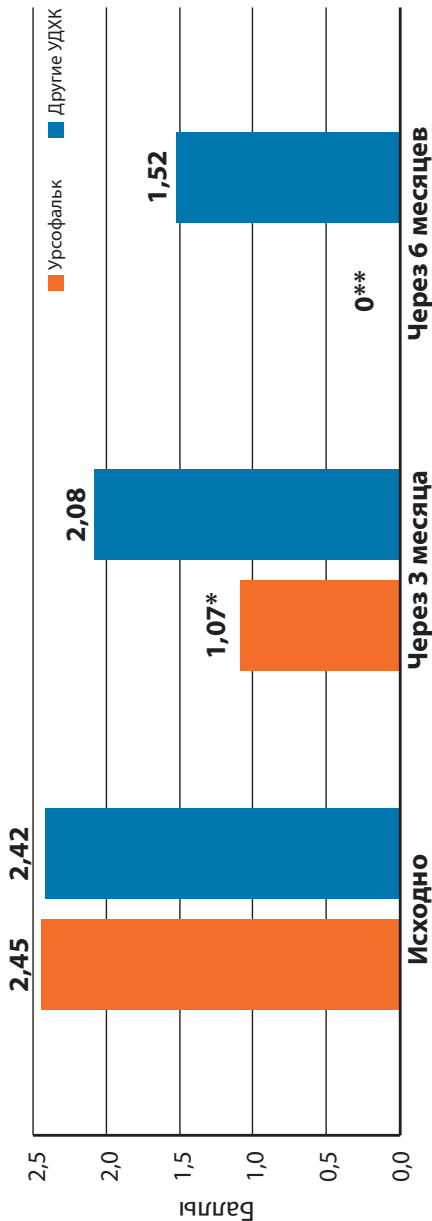


Рисунок 27. Эффективность Урсофалька в сравнении с другими препаратами УДХК в отношении уменьшения выраженности клинических проявлений билиарного сладжа (по Бутовой Л.И. с соавт., 2020 [2])

В группе Урсофальк через 3 месяца терапии выраженность билиарной боли уменьшалась в 2 раза, и боль прекращалась к 6-му месяцу терапии



Степень выраженности билиарной боли:

0 баллов – симптомов нет;

1 балл – симптом слабо выраженный, не требующий приема лекарственных средств;

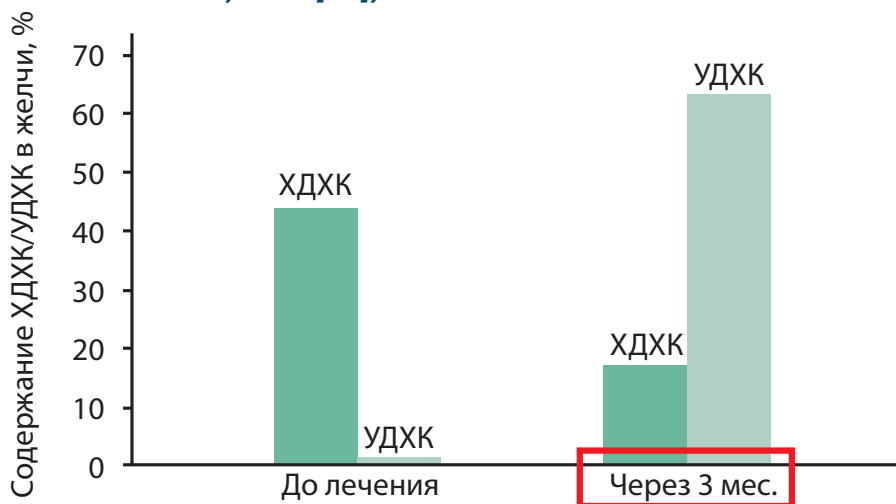
2 балла – симптом умеренно выраженный, существенно не нарушающий дневную активность больного, но заставляющий принимать лекарственные средства;

3 балла – симптом выраженный, делающий невозможным выполнение обычной деятельности и требующий обращения к врачу.

* $p < 0,05$

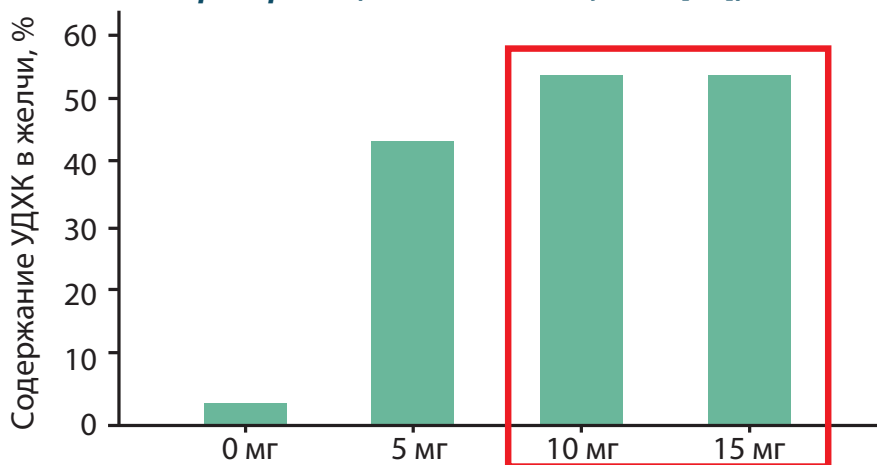
** $p < 0,01$

Рисунок 28. Максимальный уровень УДХК в желчи при приеме Урсофалька достигается уже к 3 месяцам, когда проводится первичная оценка эффективности литолитической терапии (по Stiehl A. et al., 1980 [80])



ХДХК – хенодезоксихолевая кислота

Рисунок 29. Зависимость содержания УДХК в желчи от принимаемой дозы препарата (по Stiehl A. et al., 1980 [80])



Суточная доза УДХК / кг массы тела

Влияние фармакокинетических свойств Урсофалька на эффективность медикаментозной литолитической терапии, оценка ее эффективности представлены на рисунке 32. Прогноз об эффек-

Рисунок 30. Урсофальк обеспечивает эффективное наступление литолиза в дозе 10 мг/кг уже к 3-му месяцу терапии (по Сарвилюной И.В., 2015 [12])

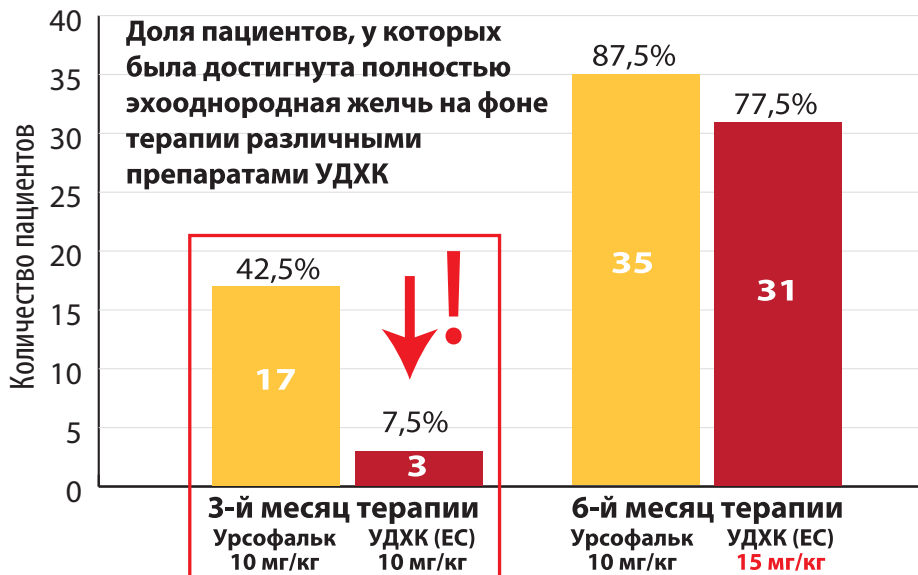


Рисунок 31. Недостаточная эффективность индийского препарата УДХК (по Яковлеву А.А. с соавт., 2015 [20])



тивности литолитической терапии у конкретного пациента зависит от выполнения следующих рекомендаций:

- провести все необходимые исследования (ультразвуковое исследование, оценка сократительной функции желчного пузыря, компьютерная томография);
- для исключения неэффективности лечения, связанной с недостаточной концентрацией УДХК в желчном пузыре, необходимо назначить препарат, создающий максимальную кон-

центрацию УДХК в желчи, – Урсофальк, особенно когда не проводятся дополнительные исследования по определению состава и кальцификации камней (компьютерная томография).

Через 3 месяца, когда проводится первичная оценка эффективности литолитической терапии, выполнение этих рекомендаций позволит:

- резко снизить вероятность принятия ложного решения о неэффективности самой литолитической терапии;
- получить более выраженную динамику литолиза у большего числа пациентов;
- легче убедить пациента продолжить дальше курс терапии;
- отсутствие необходимости корректировать дозу Урсофалька, пациент продолжает принимать препарат в дозе 10 мг/кг, что обеспечивает самую низкую стоимость курсовой терапии (рис. 32).

Урсофальк оказывает противовоспалительное действие на эпителий и мышечный слой желчных путей (снижает активность циклооксигеназы-2 и перекисного окисления липидов), что косвенно способствует нормализации нарушенной моторики и секреции. Так, в исследовании Carotti S. et al., 2010, показано, что лечение Урсофальком способствует отчетливому снижению инфильтрации провоспалительными агентами мышечного слоя желчного пузыря по сравнению с плацебо [31]. УДХК восстанавливает чувствительность рецепторов желчных путей к холецистокинину (рис. 33).

Уровень доказательности эффективности УДХК при лечении билиарных дисфункций – В [35, 42, 43]. УДХК принципиально важна в профилактике ЖКБ, ведь билиарные дисфункции являются первым этапом формирования желчных конкрементов. На фоне терапии УДХК у больных с микрохолелитиазом выявлено ускорение опорожнения желчного пузыря, замедление времени нуклеации холестерина кристаллов, снижение индекса насыщения желчи холестерином, причем выявлена корреляция между скоростью опорожнения желчного пузыря и составом желчи. Кристаллы в желчи ассоциированы не только с билиарным сладжем, но и с бескаменным холециститом, холестерозом желчного пузыря, идиопатическим панкреатитом, билиарными болями, дисфункцией сфинктера Одди, постхолецистэктомическим синдромом, что объясняют миотоксическим действием холестерина желчи [3, 85].

Рисунок 32. Влияние фармакокинетических свойств Урсофалька на эффективность медикаментозной литолитической терапии, оценка ее эффективности

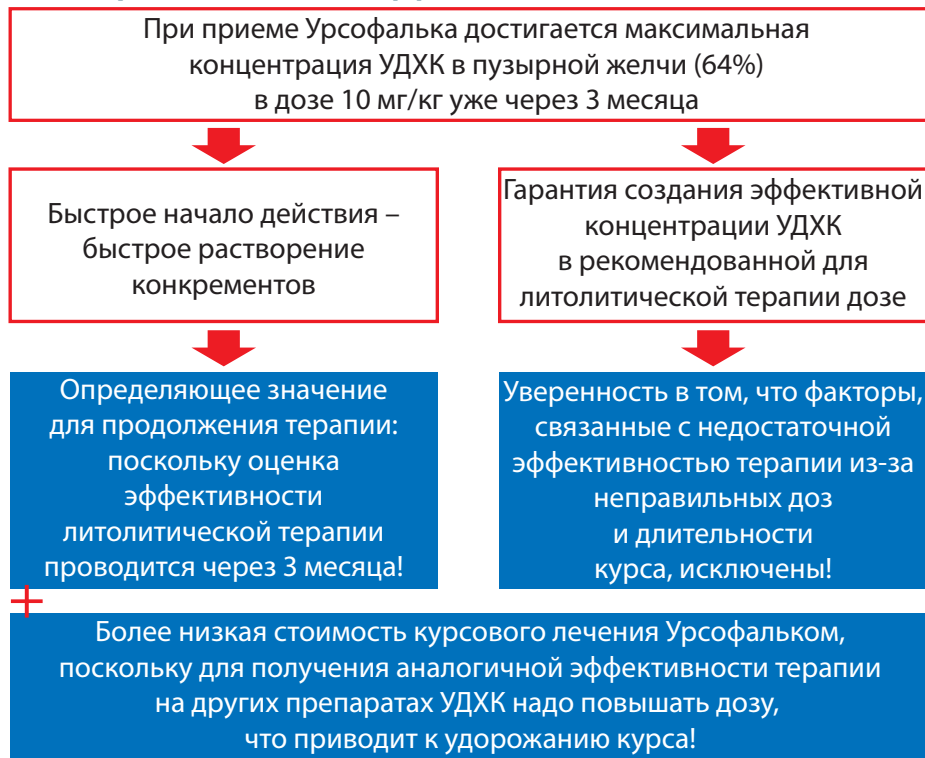


Рисунок 33. Механизм действия Урсофалька при билиарных дисфункциях



УДХК является одним из первых средств лечения идиопатического панкреатита, достоверно снижает частоту панкреатических атак [67, 82, 83]. Дозы Урсофалька для лечения различных заболеваний представлены на рисунке 34.

*– Не грусти, – сказала Алиса.
– Рано или поздно все станет понятно,
все станет на свои места и выстроится
в единую красивую схему, как кружева.
Станет понятно, зачем все было нужно,
потому что все будет правильно.*

Льюис Кэрролл, «Алиса в Зазеркалье»

Рисунок 34. Урсофальк при различных заболеваниях (дозы и сроки лечения) (по Скворцовой Т.Э. с соавт., 2014 [13], с изменениями и дополнениями Губергриц Н.Б.)

Дозы и длительность терапии Урсофальком



Дисфункция желчного пузыря

– 10 мг/кг массы тела в сутки в 2 приема
– курсами от 2 недель до 2 месяцев
(курсы рекомендуется повторять)



Первичный билиарный холангит

– 13-15 мг/кг массы тела в сутки
– постоянно



Хронический бескаменный холецистит

– 10 мг/кг массы тела в сутки
– курсами по 1-3 месяца



Первичный склерозирующий холангит

– 12-15 мг/кг массы тела в сутки, возможно до 20-30 мг/кг в 2-3 приема
– от 6 месяцев до нескольких лет



Билиарный сладж

– 10 мг/кг массы тела в сутки
– курсами по 3-6 месяцев



Алкогольная болезнь печени

– 10-15 мг/кг массы тела в сутки
– в 2-3 приема
– 6-12 месяцев и более



Холестероз желчного пузыря

– 10-15 мг/кг массы тела в сутки
– 6-12 месяцев и больше



Вирусный гепатит

– 10-15 мг/кг массы тела в сутки
– в 2-3 приема
– 6-12 месяцев и более



Желчнокаменная болезнь

– 10-15 мг/кг массы тела в сутки
– 6-18 месяцев



Неалкогольный стеатогепатит

– 10-15 мг/кг массы тела в сутки
– в 2-3 приема
– 6-12 месяцев и более



Постхолецистэктомический синдром

– 8 мг/кг массы тела в сутки
– курсами по 1-3 месяца



Поражение печени при муковисцидозе

– 12-15 мг/кг массы тела в сутки, возможно до 20-30 мг/кг в 2-3 приема
– от 6 месяцев до нескольких лет



Билиарный рефлюкс

– по 1 капсуле (0,5 табл.) 250 мг на ночь
– от 10-14 дней до 2 месяцев



Внутрипеченочный холестаз беременных

– 5-20 мг/кг массы тела в сутки
– на 1-3 приема
– 3 недели



Профилактика колоректального рака

– 8-15 мг/кг массы тела в сутки
– непрерывно длительное время



Профилактика гепатоцеллюлярной карциномы

– 250-750 мг/день
– непрерывно длительное время

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты. *Consilium Medicum*. 2005. Т. 7, № 6. С. 460-463.
2. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А., Дробышева А.Э., Загребина Е.А., Кадникова Н.Г., Калашникова М.А., Лукьянова Е.И., Павлова Л.Н., Плавник Р.Г., Саютина Е.В., Топчий Т.Б., Трунова С.Н., Туаева Е.М., Шустова Н.Ю. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2020. № 8. С. 60-65.
3. Григорьева И.Н. Урсодезоксихолевая кислота во внутренней медицине. Москва, 2012. 152 с.
4. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Ткаченко Е.И., Першко А.М., Педь В.И., Сас Е.И., Губонина И.В., Лазебник Л.Б., Стефанюк О.В. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020. Т. 176, № 4. С. 3-18.
5. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: метод. рекомендации для врачей / Под. ред. В.Т. Ивашкина. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 32 с.
6. Китайские ученые выяснили, что урсодезоксихолевая кислота (УДХК), традиционно используемая в лечении заболеваний печени, обладает способностью снижать воспаление дыхательных путей и служить средством профилактики воспаления и фиброза легких [Электронный ресурс] // *Con-Med.ru*. 2020. URL: <https://con-med.ru/news/kitayskie-uchenye-vuyasnili-chto-ursodezoksikholevaya-kislota-udkhk-traditsionno-ispolzuemaya-v-lech/> (дата обращения: 26.07.2021).
7. Лазебник Л.Б., Ильченко Л.Ю., Голованова Е.В. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения. *Consilium Medicum*. 2002. Вып. 2 (Прилож.). С. 10-14.
8. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт, 2011. 28 с.
9. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах. *Consilium Medicum*. 2003. Т. 5, № 6. С. 318-322.
10. Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Павлеева Е.Е., Романовский Р.Р. Антибиотик-ассоциированное лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом: актуализация проблемы в эпоху COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2021. № 1. С. 31-43.
11. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Хайменова Т.Ю., Бордин Д.С. Клинические аспекты повреждения печени при COVID-19. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология*. 2020. Т. 16, № 15. С. 18-23.
12. Сарвилина И.В. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью I стадии. *Лечащий врач*. 2015. № 2. С. 64-68.
13. Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ткаченко Е.И. Желчнокаменная болезнь: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике. М., 2014. 40 с.

14. Урсофальк – европейский эталон урсодезоксихолевой кислоты: схемы терапии при различных заболеваниях и синдромах. Freiburg (Germany). 22 с.
15. Урсофальк в клинической практике: эффективная терапия заболеваний печени и желчных путей / Под ред. С. Ситкина. Freiburg (Germany). 20 с.
16. Харченко Н.В., Анохіна С.В., Бойко С.В. Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом. Сучасна гастроентерологія. 2006. № 1. С. 36-39.
17. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., Лосева М.Э., Марченко О.Г. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. Лечащий врач. 2019. № 4. С. 2-5.
18. Чубенко С.С. Микрохолелитиаз. Doctor. 2004. № 3. С. 23-24.
19. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А. Патология пищеварительного тракта и печени при COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. № 4. С. 19-23.
20. Яковлев А.А., Волков А.С., Баштовая О.А., Столярова И.Г., Писковец В.А. Клиническая эффективность и безопасность курсовой литолитической терапии больных с хроническим холециститом и билиарным сладжем препаратом Ливодекса. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 3. С. 50-54.
21. AASLD COVID-19 Consensus Statement. June 25, 2020. Available at: <https://www.aasld.org/sites/default/files/2020-06/AASLD-COVID19-ExpertPanelConsensusStatement-June252020-v2-FINAL.pdf>.
22. Angelin B., Carlson L.A. Bile acids and plasma high density lipoproteins: biliary lipid metabolism in fish eye disease. Eur. J. Clin. Invest. 1986. Vol. 16, No 2. P. 157-162.
23. Balaphas A., Gkoufa K., Meyer J., Peloso A., Bornand A., McKee T.A., Toso C., Popeskou S.-G. COVID-19 can mimic acute cholecystitis and is associated with the presence of viral RNA in the gallbladder wall. J. Hepatol. 2020. Vol. 73, No 6. P. 1566-1568.
24. Balmer M.L., Siegrist K., Zimmermann A., Dufour J.F. Effects of ursodeoxycolic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Liver Int. 2009. Vol. 29, No 8. P. 1184-1188.
25. Bernal-Monterde V., Casas-Deza D., Letona-Gimenez L., de la Llama-Celis N., Calmarza P., Sierra-Gabarda O., Betore-Glaria E., Martinez-de Lagos M., Martinez-Barredo L., Espinosa-Perez M., Arbones-Mainar J.M. SARS-CoV-2 infection induces a dual response in liver function tests: association with mortality during hospitalization. Biomedicines. 2020. Vol. 8, No 9. P. 328.
26. Bhayana R., Som A., Li M.D., Carey D.E., Anderson M.A., Blake M.A., Catalano O., Gee M.S., Hahn P.F., Harisinghani M., Kilcoyne A., Lee S.I., Mojtahed A., Pandharipande P.V., Pierce T.T., Rosman D.A., Saini S., Samir A.E., Simeone J.F., Gervais D.A., Velmahos G., Misdraji J., Kambadakone A. Abdominal imaging findings in COVID-19 : preliminary observations. Radiology. 2020. Vol. 297, No 1. P. E207-E215.
27. Biquard L., Valla D., Rautou P.-E. No evidence for an increased liver uptake of SARS-CoV-2 in metabolic associated fatty liver disease. J. Hepatol. 2020. Vol. 73, No 3. P. 717-718.

28. Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U., Maticic M., Cordero E., Cornberg M., Berg T. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Reports*. 2020. Vol. 2, No 3. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100113.
29. Broomfield P.H., Chopra R., Sheinbaum R.C., Bonorris G.G., Silverman A., Schoenfeld L.J., Marks J.W. Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during loss of weight. *N. Engl. J. Med.* 1988. Vol. 319. P. 1567-1572.
30. Bruni A., Garofalo E., Zuccala V., Curro G., Torti C., Navarra G., De Sarro G., Navalesi P., Longhini F., Ammendola M. Histopathological findings in a COVID-19 patient affected by ischemic gangrenous cholecystitis. *World J. Emerg. Surg.* 2020. Vol. 15, No 1. P. 43.
31. Carotti S., Guarino M.P., Cicala M., Perrone G., Alloni R., Segreto F., Rabitti C., Morini S. Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010. Vol. 22, No 8. P. 866-873.
32. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A., Zhou J., Shi G., Fang N., Fan J., Cai J., Fan J., Lan F. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. 2020.02.03.931766. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>.
33. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 130, No 5. P. 2620-2629.
34. Della Penna A., Lange J., Hilbert J., Archid R., Konigsrainer 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. Vol. 29, No 4. P. 1216-1221.
35. Desai A.J., Dong M., Harikumar K.G., Miller L.J. Impact of ursodeoxycholic acid on a CCK1R cholesterolbinding site may contribute to its positive effects in digestive function. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2015. Vol. 309, No 5. P. G377-G386.
36. Deshmukh V., Motwani R., Kumar A., Kumari C., Raza K. Histopathological observations in COVID-19 : a systematic review. *J. Clin. Pathol.* 2021. Vol. 74, No 2. P. 76-83.
37. Diaz L.A., Idalsoaga F., Cannistra M., Candia R., Cabrera D., Barrera F., Soza A., Graham R., Riquelme A., Arrese M., Leise M.D., Pablo J. High prevalence of hepatic steatosis and vascular thrombosis in COVID-19 : a systematic review and meta-analysis of autopsy data. *Arab. World J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 26, No 48. P. 7693-7706.
38. Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J., Bihl F., Cerny A., Cereda J.-M., Zala J.-F., Helbling B., Steuerwald M., Zimmermann A. A randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 4, No 12. P. 1537-1543.
39. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *Hepatology*. 2016. Vol. 65, Is. 1. P. 146-181.

40. Fondevila M.F., Mercado-Gomez M., Rodriguez A., Gonzalez-Rellan M.J., Iruzu-bieta P., Valenti V., Escalada J., Schwaninger M., Prevot V., Dieguez C., Crespo J., Fruhbeck G., Martinez-Chantar M.L., Nogueiras R. Obese patients with NASH have increased hepatic expression of SARS-CoV-2 critical entry points. *J. Hepatol.* 2021. Vol. 74, No 2. P. 469-471.
41. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q. [et al.]. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, No 18. P. 1708-1720.
42. Guarino M.P., Carotti S., Morini S., Perrone G., Behar J., Altomare A., Alloni R., Caviglia R., Emerenziani S., Rabitti C., Cicala M. Decreased number of activated macrophages in gallbladder muscle layer of cholesterol gallstone patients following ursodeoxycholic acid. *Gut.* 2008. Vol. 57, No 12. P. 1740-1741.
43. 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. Vol. 56. P. 815-820.
44. Habscheid W., Abele U., Dahm H.H. Severe cholestasis with kidney failure from anabolic steroids in a body builder. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1999. Vol. 124, No 36. P. 1029-1032.
45. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G.J., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004. Vol. 203, No 2. P. 631-637.
46. Hellinger J.C., Sirous R., Hellinger R.L., Krauthamer A. Abdominal presentation of COVID-19. *Applied Radiology.* 2020. Vol. 49, No 3. P. 24-26.
47. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020. Vol. 395, No 10223. P. 497-506.
48. Isik S., Karaman M., Cilaker Micili S., Caglayan-Sozmen S., Bagriyanik H.A., Arkan-Ayyildiz Z., Uzuner N., Karaman O. Beneficial effects of ursodeoxycholic acid via inhibition of airway remodelling, apoptosis of airway epithelial cells, and Th2 immune response in murine model of chronic asthma. *Allergol. Immunopathol. (Madr).* 2017. Vol. 45, No 4. P. 339-349.
49. Ji D., Qin E., Xu J., Zhang D., Cheng G., Wang Y., Lau G. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19 : a retrospective study. *J. Hepatology.* 2020. Vol. 73, No 2. P. 451-453.
50. Kallinowski B., Theilmann L., Zimmermann R., Gams E., Kommerell B., Stiehl A. Effective treatment of cyclosporine-induced cholestasis in heart-transplanted patients treated with ursodeoxycholic acid. *Transplantation.* Vol. 51, No 5. P. 1128-1129.
51. Kiyici M., Gulten M., Gurel S., Nak S.G., Dolar E., Savci G., Adim S.B., Yerci O., Memik F. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 17, No 12. P. 713-718.
52. Lammert F., Neubrand M.W., Bittner R., Feussner H., Greiner L., Hagenmuller F., Kiehne K.H., Ludwig K., Neuhaus H., Paumgartner G., Riemann J.F., Sauerbruch T.

- S3-guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract. *Z. Gastroenterol.* 2007. Vol. 45, No 9. P. 971-1001.
53. Lee S.P., Nicholls J.F., Park H.Z. Biliary sludge as a cause of pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 326. P. 589-593.
 54. Li J., Fan J.G. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020. Vol. 8, No 1. P. 13.
 55. Li D., Ding X., Xie M., Tian D., Xia L. COVID-19-associated liver injury: from bedside to bench. *J. Gastroenterol.* 2021. Vol. 56, No 3. P. 218-230.
 56. Li Y., Xiao S. Hepatic involvement in COVID-19 patients: pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92, No 9. P. 1491-1494.
 57. Li J., Li R.J., Lv G.Y., Liu H.Q. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 19, No 11. P. 2036-2047.
 58. Liu W., Li H. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism // <http://pan.baidu.com/s/1v8k-P0zAyvACXm-vJHWJuQ>.
 59. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X. [et al.]. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020. Vol. 55. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.
 60. Magouliotis D.E., Tasiopoulou V.S., Svokos A.A., Svokos K.A., Chatedaki C., Sioka E., Zacharoulis D. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after bariatric surgery : an updated systematic review and meta-analysis. *Obes. Surg.* 2017. Vol. 27, No 11. P. 3021-3030.
 61. Marjot T., Moon A.M., Cook J.A., Abd-Elsalam S., Aloman C. [et al.]. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease : an international registry study. *J. Hepatol.* 2021. Vol. 74, No 3. P. 567-577.
 62. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020. Vol. 395, No 10229. P. 1033-1034.
 63. Nakagawa M., Colombo C., Setchell K.D. Comprehensive study of the biliary bile acid composition of patients with cystic fibrosis and associated liver disease before and after UDCA administration. *Hepatology.* 1990. Vol. 12. P. 322-334.
 64. Niu F., Li H., Xu X., Sun L., Gan N., Wang A. Ursodeoxycholic acid protects against lung injury induced by fat embolism syndrome. *J. Cell. Mol. Med.* 2020. Vol. 24, No 24. P. 14626-14632.
 65. Niu F., Xu X., Zhang R., Sun L., Gan N., Wang A. Ursodeoxycholic acid stimulates alveolar fluid clearance in LPS-induced pulmonary edema via ALX/cAMP/PI3K pathway. *J. Cell. Physiol.* 2019. Vol. 234, No 11. P. 20057-20065.
 66. O'Brien C.B., Shields D.S., Saul S.H., Reddy K.R. Drug-induced vanishing bile duct syndrome: response to ursodiol. *Am. J. Gastroenterol.* 1996. Vol. 91, No 7. P. 1456-1457.
 67. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery / Eds.: Beger H.G., Warshaw A.L., Hruban R.H., Buchler M.W., Lerch M.M., Neoptolemos J.P., Shimosegawa T., Whitcomb D.C. Oxford, 2018. 1173 p.

68. Piotrowicz A., Polkey M., Wilkinson M. Ursodeoxycholic acid for the treatment of flucloxacillin-associated cholestasis. *J. Hepatol.* 1995. Vol. 22, No 1. P. 119-120.
69. Prasad A., Prasad M. Single virus targeting multiple organs: what we know and where we are heading? *Front. Med. (Lausanne).* 2020. Vol. 7. P. 370.
70. Qi X., Liu C., Jiang Z., Gu Y., Zhang G. [et al.]. Multicenter analysis of clinical characteristics and outcome of COVID-19 patients with liver injury. *J. Hepatology.* 2020. Vol. 73, No 2. P. 455-458.
71. Ratzu V., Martin L., Fedchuk L., Poynard T. A proposal for current and future therapeutic strategies in NASH // EASL Special Conference "NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease". 2009. P. 29.
72. Ratzu V., de Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C., Sogni P., Maynard M., Larrey D., Serfaty L., Bonnefont-Rousselot D., Bastard J.-P., Riviere M., Spenard J. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2011. Vol. 54, No 5. P. 1011-1019.
73. Reshef R., Cohen I., Shiller M., Szvalb S., Loberant N. Does ursodeoxycholic acid have a place in the treatment of amiodarone-induced cholestasis? *J. Clin. Gastroenterol.* 1994. Vol. 18, No 2. P. 177-178.
74. Ros E., Navarro S., Bru C., Garcia-Puges A., Valderrama R. Occult microlithiasis in «idiopathic» acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology.* 1991. Vol. 101. P. 1701-1709.
75. Saraswat V.A., Sharma B.C., Agarwal D.K., Kumar R., Negi T.S., Tandon R.K. Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: response to therapy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. Vol. 19, No 10. P. 1206-1211.
76. Sharif-Askari N.S., Sharif-Askari F.S., Mdkhana B., Al Heialy S., Ratemi E., Alghamdi M., Abusnana S., Kashour T., Hamid Q., Halwani R. Effect of common medications on the expression of SARS-CoV-2 entry receptors in liver tissue. *Arch. Toxicol.* 2020. Vol. 94, No 12. P. 4037-4041.
77. Sharma B.C., Agarwal D.K., Dhiman R.K., Bajjal S.S., Choudhuri G., Saraswat V.A. Bile lithogenicity and gallbladder emptying in patients with microlithiasis: effect of bile acid therapy. *Gastroenterology.* 1998. Vol. 115. P. 124-128.
78. Shiffman M.L., Kaplan D., Brinkman-Kaplan V., Vickers F.F. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Ann. Intern. Med.* 1995. Vol. 122, No 12. P. 899-905.
79. Shima K.R., Ota T., Kato K.-I., Takeshita Y., Misu H., Kaneko S., Takamura T. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like 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. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000469.
80. Stiehl A., Raedsch R., Czygan P., Gotz R., Manner C., Walker S., Kommerell B. Effects of biliary bile acid composition of biliary cholesterol saturation in gallstone patients treated with chenodeoxycholic acid/or ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 1980. Vol. 79. P. 1192-1198.

81. Stokes C.S., Gluud L.L., Casper M., Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12, No 7. P. 1090-1100.
82. Testoni P.A. Acute recurrent pancreatitis: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, No 45. P. 16891-16901.
83. Testoni P.A., Caporuscio S., Bagnolo F., Lella F. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95, No 7. P. 1702-1707.
84. Tsuchida T., Shiraishi M., Ohta T., Sakai K., Ishii S. Ursodeoxycholic acid improves insulin sensitivity and hepatic steatosis by inducing the excretion of hepatic lipids in high-fat diet-fed KK-Ay mice. *Metabolism.* 2012. Vol. 61, No 7. P. 944-953.
85. Wallace M.B., Hawes R.H., Durkalski V., Chak A., Mallery S., Catalano M.F., Wiersma M.J., Bhutani M.S., Ciaccia D., Kochman M.L., Gress F.G., Van Velse A., Hoffman B.J. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest. Endosc.* 2001. Vol. 53. P. 294-299.
86. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. Vol. 323, No 11. P. 1061-1069.
87. Willart M.A., van Nimwegen M., Greffhorst A., Hammad H., Moons L., Hoogsteden H.C., Lambrecht B.N., Kleinjan A. Ursodeoxycholic acid suppresses eosinophilic airway inflammation by inhibiting the function of dendritic cells through the nuclear farnesoid X receptor. *Allergy.* 2012. Vol. 67, No 12. P. 1501-1510.
88. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C. [et al.]. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020. Vol. 584. P. 430-436.
89. Wingrove C., Ferrier L., James C., Wang S. The impact of COVID-19 on hepatitis elimination. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 5, No 9. P. 792-794.
90. Winston J.A., Rivera A.J., Cai J., Thanissery R., Montgomery S.A., Patterson A.D., Theriot C.M. Ursodeoxycholic acid (UDCA) mitigates the host inflammatory response during *Clostridioides difficile* infection by altering gut bile acids. *Infect. Immun.* 2020. Vol. 88, No 6. doi: 10.1128/IAI.00045-20.
91. Worobetz L.J., Inglis F.G., Shaffer E.A. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on gallstone formation in the morbidly obese during rapid weight loss. *Am. J. Gastroenterol.* 1993. Vol. 88. P. 1705-1710.
92. Xing Q.-Q., Dong X., Ren Y.-D., Chen W.-M., Zeng D.-Y., Cai Y.-Y., Hong M.-Z., Pan J.-S. Liver chemistries in patients with COVID-19 who were discharged alive or died: a meta-analysis. *Hepatol. Commun.* 2020. Vol. 5, No 1. P. 12-23.
93. Ying M., Lu B., Pan J., Lu G., Zhou S., Wang D., Li L., Shen J., Shu J. COVID-19 with acute cholecystitis : a case report. *BMC Infect. Dis.* 2020. Vol. 20, No 1. P. 437.

Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляева,
А.А. Зейналова, П.Г. Фоменко, А.А. Бурка

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Сдано в набор 23.09.2021
Подписано в печать 19.10.2021
Бумага мелованная, 115 г
Гарнитура Myriad Pro. Печать офсетная
Тираж 5000 экз. Заказ ДФ415

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

