

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА:

ВЗГЛЯД ТЕРАПЕВТА

В статье даны сведения о сфере применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), приведены наиболее доказательные позитивные эффекты терапии при желчнокаменной болезни (ЖКБ) и при первичном билиарном циррозе (ПБЦ). Обсуждена вероятность использования УДХК как средства профилактики ЖКБ при билиарном сладже (БС) и в группе риска – у лиц пожилого и старческого возраста. Представлены данные собственного исследования результатов применения УДХК у 34 больных с неалкогольной жировой болезнью печени, сочетающейся с дисформией желчного пузыря (ДЖП), БС и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Прием препарата УДХК Гринтерол продемонстрировал высокую клиническую эффективность, безопасность и отсутствие побочных эффектов.

Ключевые слова: УДХК, Гринтерол, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, стеатогепатит, первичный билиарный цирроз, желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, дисформия желчного пузыря, холестероз желчного пузыря.

V.M. MAKHOV, MD, Prof., L.N. UGRYUMOVA, PhD in medicine, A.A. BALAKHONOV, Z.A. MAMIEVA
Sechenov First Moscow State University
URSODEZOKSIHOLEVAJA ACID: THERAPIST'S VIEW

The article gives information on the scope of ursodeoxycholic acid (UDCA). The most evident positive effects of therapy for cholelithiasis (SCI) and in primary biliary cirrhosis (PBC). The probability of using UDCA as a means of preventing CLS in cases of biliary sludge (SB) and in the risk group in elderly and elderly people is discussed. The data of our own study of the results of UDCA in 34 patients with non-alcoholic fatty liver disease, combined with the dyskinesia of the gallbladder (BL), BS and gastroesophageal reflux disease (GERD) are presented. Admission UDCA Grinterol demonstrated high clinical efficacy, safety and the absence of side effects.

Keywords: UDCA, Grinterol, nonalcoholic fatty liver disease, steatosis of the liver, steatohepatitis, primary biliary cirrhosis, cholelithiasis, biliary sludge, gallbladder deformity, holsters gallbladder.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – широко используемое средство, позиционируемое как гепатопротектор и по настоящее время вызывающее разноречивые суждения о сфере ее применения.

Успешное применение УДХК как нехирургического подхода при желчнокаменной болезни (ЖКБ) для растворения холестериновых конкрементов объясняется воздействием УДХК на основные звенья механизмов литогенеза. Главным успехом УДХК при ЖКБ является изменение соотношения желчных кислот (ЖК) в пользу гидрофильной кислоты в пуле желчных кислот и, естественно, в желчном пузыре.

Желчь у здорового человека является стабильным коллоидным раствором. Ведущая роль в генезе камнеобразования принадлежит нарушению соотношения в желчи солей желчных кислот (в норме 12%), фосфолипидов (4%) и холестерина (0,7–1,6%). Стабильность коллоидного состояния обеспечивают сформированные мицеллы. Каждая мицелла состоит из 1 молекулы холестерина, 6 молекул желчных солей и 2 молекул лецитина (фосфолипидов).

Из общего количества желчных кислот 97–99% являются гидрофобными (липофильными). Липофильные свойства позволяют осуществить ведущую роль в процессе пищеварения: эмульгировании жиров, гидролизе жиров, активации панкреатических и кишечных ферментов.

УДХК – третичная желчная кислота, обладает наименьшей липофильностью и наибольшей гидрофильностью. В общем циркулирующем пуле желчных кислот на УДХК приходится 1–3%.

В основе холестеринового литогенеза лежат перенасыщение желчи холестерином, нуклеация и преципитация кристаллов холестерина, формирование микролитов и камней. Естественно, что без нарушения полноценности мицелл этот процесс не происходит. К их неполноценности приводит нарушение синтеза, секреции и рециркуляции ЖК и холестерина.

В основе воздействия на приостановление литогенеза и редуцирование желчных камней лежит «эффект замещения». Качественный состав циркулирующих ЖК и, естественно, ЖК в желчном пузыре возможно изменить, назначая пациенту УДХК. Известно, что ежедневный прием в сутки 10–15 мг/кг массы тела препаратов УДХК приводит к повышению ее доли в пуле ЖК с 1–3% до 40–50%, а хенодезоксихолевая кислота (ХДХК) снижает ее до 15% при исходном уровне 45%.

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

Внимание к УДХК как альтернативе холецистэктомии обусловлено эффективностью лизирующей терапии – растворение камней происходит в 30–60% случаев. Имеет значение и возрастание заболеваемости ЖКБ, особенно с возрастом, когда осложнения операции могут быть весьма существенными. Следует отметить, что распространенность ЖКБ увеличивается с возрастом (до 9,53–11,6% у женщин) [1]. При этом остаются и факторы риска ЖКБ у лиц пожилого и старческого возраста, это:

■ прогрессирующее нарушение липидного обмена, гиперхолестеринемия, повышение секреции холестерина в желчь,

■ нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот из-за атрофических изменений слизистой тонкой кишки и микробной контаминации,

■ нарастание ИМТ, абдоминальное ожирение,

■ «пищевые» барьеры, уменьшение потребления жиров,

■ гипотония и дискинезия желчного пузыря.

Прием УДХК при ЖКБ рекомендован Американским агентством по контролю пищевых продуктов (FDA) и Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА) [2].

К условиям успешности консервативной терапии ЖКБ препаратами УДХК относят:

■ полную проходимость внепеченочных желчных путей,

■ сохранность сократительной функции ЖП, нормальную концентрационную способность пузыря,

■ холестериновые камни диаметром не более 8 мм,

■ единичные камни, а если множественные, то они должны занимать менее 50% объема пузыря.

Во многом эффективность литолиза зависит от тщательности первичного обследования пациента. Необходимо убедиться, что камни в желчном пузыре рентгенонегативны и не дают при УЗИ «теневую дорожку». ЭГДС позволяет исключить патологию большого дуоденального сосочка. Рекомендован прием 2/3 суточной дозы УДХК перед сном для ночного накопления препарата в пузыре. Больного целесообразно подготовить к возможным ситуациям: эффект не стопроцентный, возможны рецидивы камнеобразования, повторные курсы и поддерживающая терапия. Следовательно, из трех стадий ЖКБ: первой – предкаменной, с возможным формированием билиарного сладжа, второй стадии – с формированием желчных камней и третьей стадии – с хроническим рецидивирующим калькулезным холециститом, а иногда и в стадии осложнений урсоллизису подлежат больные 1-й стадии и некоторые больные 2-й стадии. В то же время частота рецидивов камнеобразования после успешного растворения довольно высока. У 30–50% пациентов рецидив отмечается в течение 5 лет, при дальнейшем наблюдении частота рецидивов продолжает расти [3]. Рекомендуются дозы 10–15 мг/кг массы тела; увеличение суточной дозы не целесообразно, т.к. это может привести к увеличению в циркуляции токсичной литохолевой кислоты. Можно полагать, что рекомендации, касаемые консервативной терапии ЖКБ, следует отнести к другим состояниям, которые можно считать предрасполагающими к ЖКБ. При неэффективном растворении камней повторные более короткие курсы УДХК и в меньшей дозе могут предотвратить рост конкрементов, а также оптимизируют эвакуацию желчи, улучшают моторику кишечника и его микробный состав.

К группам риска ЖКБ можно отнести:

■ лиц с дисформией и дискинезией ЖП,

■ пациентов, соблюдающих диету без жиров,

■ желающих похудеть с ожирением и исповедующих лечебное голодание,

■ принимающих эстрогенсодержащие препараты.

Важной предстатией ЖКБ является билиарный сладж (БС). В различных популяциях частота выявления БС колеблется в широких пределах и составляет:

■ в общей популяции среди лиц, не страдающих ЖКБ, – 1,7–4%;

■ среди лиц, предъявляющих жалобы со стороны органов пищеварения, – 7–8%;

■ среди лиц, предъявляющих жалобы, характерные для диспепсии билиарного типа, – 24,4–55% [4]

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (ТУЗИ) примерно в 70% выявляет вариант БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц, определяемых точечными единичными или множественными гиперэхогенными частицами без акустической тени (в отличие от одномиллиметровых конкрементов). Частицы смещаются при изменении положения тела больного. ТУЗИ обладает чувствительностью при диагностике БС 55–65% и специфичностью 90% [5]. Можно считать, что консервативный литолитический лечебный подход, рекомендуемый для «каменной», неосложненной стадии ЖКБ, можно применить и к ранним по патогенезу стадиям – билиарному сладжу. Развитие осложнений при БС происходит в 10–15%. С ним связывают развитие т. н. криптогенного острого и хронического панкреатита. Считают, что прохождение микролитов сладжа может сопровождаться повреждениями слизистой дистального отдела ВЖП, спазмом сфинктера Одди с развитием желчной колики и повышением давления в панкреатической дуктальной системе. Папиллит и стенозирование отверстия большого дуоденального сосочка также могут быть обусловлены БС. О влиянии БС на функциональное состояние желчевыводящей системы и клиническую симптоматику говорят данные по выявляемости БС. Так, в общей популяции БС наблюдают в 1,7–4%, а среди обследованных по поводу жалоб, характерных для билиарной диспепсии, БС обнаруживают у 24–55% обследованных. Являются тревожными следующие данные: при естественном течении БС за 3 года исчез в 12,5%, сохранился у 44,3%, трансформировался в ЖКБ у 43,2% [6].

Единого положения по тактике ведения в отношении БС нет. Часто после констатации БС терапевтические действия не проводятся [5]. Так, предлагают начинать терапию, если БС персистирует 3 мес. По нашему мнению, ждать саморазрешения нецелесообразно, и подход должен быть идентичен терапии при лизисе желчных камней. Убедившись в проходимости внепеченочных желчевыводящих протоков и сохранной сократительной способности ЖП, следует начать терапию УДХК по 10–15 мг/кг на ночь с ежемесячным контролем. Эффективность терапии УДХК составляет за 3 мес. 75–85%. Отмечена целесообразность назначения миотропных спазмолитиков для снятия гипертонуса сфинктера Одди. Об эффективности приема УДХК при БС можно судить по результатам уже цитируемого источника [6], в отличие от «естественного» течения при терапии УДХК БС ни в одном наблюдении в камни не трансформировался. Целесообразность активного воздействия на билиарный сладж препаратами УДХК подтверждает трехлетнее наблюдение, продемонстрировавшее, что БС трансформировался в ЖКБ у 43,2%,

а исчез только у 12,5%. При терапии УДХК камни в ЖП не образовывались, а БС не трансформировался в камни. В поликлинической практике врачи чаще всего встречают следующие варианты, ассоциированные с ЖКБ:

- Пациенты с классическим болевым (желчные колики) вариантом.
- Больные с диспептическим вариантом.
- Вариант бессимптомного «немного» камненосительства.
- Пациенты с билиарным сладжем (БС).
- Лица, перенесшие холецистэктомию по поводу ЖКБ.
- Лица с высоким риском развития ЖКБ.

В основе литогенеза лежит главным образом нарушение липидного обмена, в первую очередь ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Так, при избыточной массе тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²) ЖКБ наблюдают у 64,7%, а при ожирении – у 100% [7]. УЗИ у больных метаболическим синдромом (МС) выявило холестероз ЖП и БС у 55,8% обследованных [8]. Актуальность проблемы состоит в постоянном возрастании лиц с ожирением и СД 2-го типа. Так, выборочные исследования, проведенные в России, показывают, что около 30% трудоспособного населения имеют избыточную массу тела, а у четверти диагностировано ожирение [9]. У 6,7% больных с избыточной массой тела и у 11,6% с ожирением имелись данные, указывающие на ЖКБ [10]. Ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия лежат в генезе НАЖБП. Показано, что при НАЖБП изменение гепатоцитов приводит к формированию неполноценных желчных мицелл с повышением холестерина и снижению фосфолипидов и желчных кислот [11]. О позитивной возможности патогенетического воздействия можно говорить исходя из того, что прием УДХК приводит к уменьшению в желчи холестерина, уменьшая всасывание его в кишечнике, при одновременном снижении синтеза в гепатоците и его секреции в желчь [12].

Терапевтический подход к ЖКБ – это компромисс мнения, что безопасных камней в желчном пузыре не бывает, и позиции, что холецистэктомию не избавляет от основной причины камнеобразования, то есть от нарушения обмена холестерина, фосфолипидов и желчных кислот. Одним из последствий холецистэктомии является постхолецистэктомический синдром (ПХЭС), или дисфункция сфинктера Одди (ДСО). Как следствие операции выключается синхронное с поступлением пищи в двенадцатиперстную кишку (ДПК) порционное выделение желчи, достаточное для эмульгирования жиров, активации панкреатических ферментов и гидролиза жиров. Выпадение накопительной и эвакуаторной функции ЖП уменьшает нейтрализацию соляной кислоты и пепсина в ДПК, ведет к снижению моторики кишечника и нарушению его микробиотного характера. Холецистэктомию нередко сопровождается клиническими проявлениями желчной диспепсии и болями по билиарному типу. Без воздействия на нормализацию липидного обмена холецистэктомию не устраняет факторов литогенеза. Поэтому применение УДХК после операции – профилактика холедохолитиаза. Так, прием УДХК уменьшает образование камней в холедохе в 3 раза [13]. Эффект УДХК при ПХЭС – результат улучшения реологических свойств

желчи и предотвращения формирования микролитов. Один из моментов успешного использования УДХК при ПХЭС – заместительная терапия при наличии билиарной недостаточности [13]. Прием УДХК также при ПХЭС приводит к ускорению перистальтики, позитивному влиянию на биосферу кишечника, активизации ферментов.

Самым эффективным является применение УДХК при первичном билиарном циррозе (ПБЦ). РГА рекомендует применение УДХК при ПБЦ как обязательный компонент лечения [14]. В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению холестаза EASL–2009 и РГА/РОПИП–2013 пациенты с ПБЦ, включая больных с бессимптомным течением заболевания, должны получать терапию УДХК из расчета 13–15 мг/кг/день (I/A1) длительно (II–2/B1). Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению болезней печени прием препаратов УДХК в дозе 13–15 мг/кг/день показан всем пациентам с ПБЦ с измененным уровнем печеночных ферментов независимо от гистологической стадии заболевания (IA) [15]. Заболевание, при лечении которого также активно применяют УДХК, – первичный склерозирующий холангит (ПСХ). При всех заболеваниях печени, протекающих с холестазом, лечебный эффект УДХК отмечен как положительный.

Применение препаратов УДХК в лечении острых и хронических вирусных гепатитов продемонстрировало положительное воздействие на клинические и биохимические показатели, но на уровень вирусной нагрузки терапия не влияла [16–18]. Прием УДХК при вирусных гепатитах сопровождался еще и улучшением сопутствующих болезней – ДЖВП, холецистита, ГЭРБ [19].

Отмечен позитивный эффект УДХК при внутрипеченочном холестаза беременных – относительно доброкачественном заболевании, которое развивается в III триместре беременности. Клиническая картина проявляется кожным зудом, желтухой и лабораторными признаками холестаза, которые самостоятельно разрешаются через несколько дней после родов и часто рецидивируют при последующих беременностях. По данным метаанализа 11 РКИ по применению УДХК для лечения внутрипеченочного холестаза беременных, у 73% женщин отмечено уменьшение зуда, а у 82% – улучшение печеночных проб на фоне терапии УДХК [20]. Клинические рекомендации по лечению холестаза EASL–2009 и РГА/РОПИП–2013 для лечения клинически манифестных холестатических заболеваний печени у беременных разрешают использовать УДХК во втором и третьем триместрах.

Определенную роль в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и пищевода Баррета могут играть гидрофобные желчные кислоты, попадающие при рефлюксе в пищевод, стимулируя выработку провоспалительных цитокинов эпителиальными клетками пищевода, усиливая апоптоз, а также способствуя экспрессии генов, связанных с развитием метаплазии эпителия. В связи с потенциальной возможностью изменения состава ЖК в желудочном соке на фоне приема препаратов УДХК обсуждается возможность их применения для лечения ГЭРБ и пищевода Баррета [21]. Подключать УДХК к терапии ГЭРБ следует, когда не эффективен прием двойных

доз ИПП. Продемонстрировано, что прием УДХК в дозе 13–15 мг/кг в течение полугода приводит к увеличению доли УДХК среди желчных кислот желудочного сока до 98%, однако это не сопровождается достоверными изменениями показателей оксидативного повреждения ДНК, пролиферации и апоптоза эпителия пищевода [22].

Если применение УДХК при ЖКБ и ПБЦ подтверждено позитивными результатами и санкционировано рекомендациями европейских и российских гастроэнтерологических и гепатологических научных сообществ, то вопрос о использовании урсотерапии при НАЖБП, в частности при НАСГ, при вирусных и алкогольных гепатитах остается открытым. В российских литературных источниках преобладает мнение о позитивном опыте применения УДХК при НАЖБП. В рекомендациях Российского общества по изучению печени 2016 г. приводятся убедительные литературные данные о позитивных результатах применения УДХК в лечении НАЖБП на стадии стеатогепатита. Рекомендации констатируют, что УДХК обладает плейотропными свойствами, определяющими ее эффективность в терапии НАЖБП, цитопротективным, антиоксидантным и антифибротическим действием [2]. Согласно Рекомендациям по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) 2012 г. в лечении НАЖБП используются такие эффекты УДХК, как противовоспалительный, антиоксидантный, антиапоптотический и антифибротический. Ожидаемый результат – снижение активности сывороточных трансаминаз и выраженности жировой дистрофии [23]. Курсовое лечение может длиться от нескольких месяцев до 2 лет. УДХК при лечении НАЖБП успешно сочетают с другими лекарствами. Так, методические рекомендации МЗ РФ (2014) предлагают схему, сочетающую прием УДХК и статинов, пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, дислипидемией и сопутствующей патологией печени [24]. Сообщается, что препараты УДХК оказывают комплексное позитивное воздействие на липидный обмен. Прием УДХК сопровождается увеличением концентрации ЛПВП и снижением ЛПНП [25]. Подчеркивается, что прием УДХК при НАЖБП позволяет не только снизить уровень АЛТ, АСТ, ГГТ, но и уменьшить степень стеатоза и фиброза печени [2]. В 1991 г. впервые продемонстрировано улучшение биохимических показателей и клинических проявлений вследствие приема УДХК при алкогольной болезни печени в стадии цирроза [26]. Позитивно оценивая результаты применения УДХК при алкогольных гепатитах, авторы дозу УДХК и длительность курса определяют этапом заболевания: аутоиммунные и фиброзные изменения требуют курса в 6–12 и более месяцев [27]. В дальнейшем было показано, что многообразие физиологических и иммунологических воздействий УДХК позволяет использовать ее при любых формах АБП [28]. Весьма показательны выводы при сравнительном анализе результатов монотерапии хронического гепатита УДХК и эссенциальными фосфолипидами (ЭФЛ): исследование показало, что эффект применения УДХК, проявившийся в уменьшении холестаза, цитолиза, а также суммарного среднего показателя ЭХО-плотности печени при УЗ-эластометрии, превысил эффект ЭФЛ [29]. Наиболее

понятен эффект «вытеснения», когда принимаемая УДХК повышает концентрацию в пуле желчных кислот и при этом уменьшается негативное воздействие липофильных ЖК на структуры гепатоцитов, холангиоцитов и эпителия желудочно-кишечного тракта. Цитопротективное влияние на клетки билиарного эпителия реализуется через предотвращение выхода цитохрома С из митохондрий, что блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов [12].

УДХК становится все более часто назначаемым препаратом. Круг пациентов, нуждающихся в терапии УДХК, расширяется, и актуальной становится проблема выбора из присутствующих на рынке лекарств, содержащих УДХК. Нами было проведено изучение эффективности и безопасности курсового лечения препаратом УДХК Гринтерол (производитель АО «Гриндекс») у пациентов с НАЖБП.

В открытое несравнительное исследование было включено 24 женщины и 12 мужчин. Возрастной диапазон от 18 до 74 лет, средний возраст $38,4 \pm 9,6$ лет. НАЖБП диагностирована при исключении ежедневного употребления алкоголя в гепатотоксических дозах, при выявленной с помощью УЗИ гепатомегалии, при исключении вирусной, аутоиммунной причины гепатомегалии. Этиологическими факторами НАЖБП были ожирение (ИМТ по группе $31,5 \pm 4,2$ кг/м²). Сахарный диабет 2-го типа был диагностирован у 11 больных. Неалкогольный стеатогепатит определен у 12 больных (35,3%). В этой группе отмечено повышение АЛТ от 89 до 169 ед/л, АСТ от 72 до 116 ед/л, ГГТП от 124 до 174 ед/л. В группе больных НАСГ отмечено повышение уровня холестерина $6,12 \pm 1,23$ ммоль/л, повышение ИМТ $32,1 \pm 3,69$ кг/м². Клиническое и инструментальное исследование позволило определить сопутствующие заболевания: дисморфию ЖП у 30 (88,2%), БС – у 18 (52,9%), ЖКБ – у 3 (8,8%), ГЭРБ – у 19 (55,9%) пациентов. Жалобы на ноющие боли в правом подреберье, не связанные с приемом и характером пищи, предъявили 11 человек, острые боли в правом подреберье и эпигастрии после еды – 19 человек. Горечь во рту беспокоила 14 больных, изжога – 12. Вздутие живота, урчание, отхождение газов беспокоило 21 больного. Запор (стул реже, чем 1 раз в 48 часов, твердый кал) – у 18 человек. Острые боли в правом подреберье были у больных с БС (12 человек), у 1 пациента с мелкими конкрементами в ЖП и у 5 больных с перегибом ЖП в области шейки пузыря.

Все больные получали препарат УДХК Гринтерол в дозе 10 мг/кг/день в два приема. Курс приема Гринтерола составил 45 дней. Случаев отказа от приема препарата, побочных эффектов, осложнений лекарственной терапии не было. Динамика жалоб и лабораторных показателей представлена в *таблице*.

Как видно из таблицы, прием Гринтерола заметно ослабил боли, связанные с ЖП (дисморфия, БС), значительно позитивно повлиял на ДГЭР и улучшил моторику кишечника. Прием Гринтерола сопровождался улучшением клинической картины – уменьшением выраженности жалоб, улучшением показателей биохимического обследования и данных инструментального исследования. В группе больных НАСГ курс терапии Гринтеролом привел к снижению уровня ГГТП с $142 \pm 12,6$ ед/л до $96 \pm 10,6$ ед/л, нормали-

зации активности АЛТ, АСТ в крови. Значимых изменений показателей холестерина не отмечено. Прием Гринтерола привел к исчезновению БС у 11 (61,1%) человек.

ВЫВОДЫ

1. Курсовое лечение препаратом УДХК Гринтерол 34 больных с НАЖБП (стеатоз у 22 человек, стеатогепатит – у 12) в течение 45 дней в дозе 10 мг/кг/день привело к улучшению клинической картины: к уменьшению болей, ассоциированных с ЖП и гепатомегалией, нормализации стула и уменьшению дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. БС исчез на терапии Гринтеролом у 61% больных.
2. Прием Гринтерола не сопровождался появлением побочных эффектов и осложнений.
3. Препарат Гринтерол находится в доступном ценовом диапазоне в сравнении с другими УДХК-содержащими препаратами.

Гринтерол при НАЖБП показал высокую эффективность, продемонстрировав позитивное влияние на клиническую картину и инструментально-лабораторные показатели. Гринтерол является препаратом полного цикла производства – предприятие АО «Гриндекс» само производит субстанцию УДХК из экологически чистого, сертифицированного сырья, подвергает ее микронизации и использует для выпуска готовой формы (капсулы 250 мг). Препарат УДХК АО «Гриндекс» имеет европейский сертификат исследования биоэквивалентности. Терапевтическая эффективность препарата Гринтерол, хорошая переносимость и выгодные ценовые характеристики позволяют рекомендовать его широкое применение при НАЖБП, сочетающейся с дисформией ЖП, БС и ГЭРБ.

Таблица. Динамика жалоб/симптомов при приеме Гринтерола у больных НАЖБП

Жалобы/симптомы	До лечения, n = 34		После лечения, n = 34	
	n	%	n	%
Ноющие боли в правом подреберье	11	32,3	8	23,5
Острые боли в эпигастрии и правом подреберье	19	55,9	3	8,8
Горечь во рту	14	41,2	3	8,8
Изжога	12	35,3	4	11,7
Метеоризм	12	35,3	2	5,8
Запор	12	35,3	2	5,8

фицированного сырья, подвергает ее микронизации и использует для выпуска готовой формы (капсулы 250 мг). Препарат УДХК АО «Гриндекс» имеет европейский сертификат исследования биоэквивалентности. Терапевтическая эффективность препарата Гринтерол, хорошая переносимость и выгодные ценовые характеристики позволяют рекомендовать его широкое применение при НАЖБП, сочетающейся с дисформией ЖП, БС и ГЭРБ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова Е.В., Козлова И.В., Волков С.В., Мещеряков В.Л. Патология органов пищеварения при ожирении (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*, 2011, 7(4): 851-856.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. [и др.]. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *РЖГТК*, 2016, 2: 24-42.
3. Guarino MPL, Cossa S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol*, 2013 Aug 21, 19(31): 5029-5034.
4. Ильченко А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*, 2010, 28: 1707-1713.
5. Ильченко А.А. Билиарный сладж: причины формирования, диагностика, лечение. *Consilium medicum (гастроэнтерология)*, 2012, 2: 14-18.
6. Абгаджва Э.З., Тельных Ю.В. Патогенетическая терапия и исходы сладжа желчного пузыря. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2016, 128(4): 67-71.
7. Анисимова Е.В., Козлова И.В., Волков С.В., Мещеряков В.Л. Патология органов пищеварения при ожирении (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*, 2011, 7(4): 851-856.
8. Звенигородская Л.А., Овсянникова О.Н. Стеатогепатит и холестероз желчного пузыря у больных с метаболическим синдромом. *Трудный пациент*, 2010, 8(3): 54-58.
9. Демидова Т.Ю. Ожирение и инсулинорезистентность. *Трудный пациент*, 2006, 7: 87-93.
10. Попова И.Р., Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Распространенность заболеваний печени и желчного пузыря у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. *Клиническая медицина*, 2012, 10: 38-43.
11. Буторова Л.И., Калашникова М.А., Крайникова Н.Г., Осадчук М.А., Плавник Т.Э., Токмулина Г.М. Гепатопротективная терапия жировой болезни печени неалкогольного и алкогольного генеза. *Эффективная фармакотерапия*, 2016, 34: 12-21.
12. Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: Прима принт, 2015, с. 56.
13. Yamamoto R, Tazuma S, Kanno K, Igarashi Y et al. Ursodeoxycholic acid after bile duct stone removal and risk factors for recurrence: a randomized trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2016 Feb, 23(2): 132-6.
14. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российской общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2015, 2: 41-57.
15. Lindor KD, M Gershwin E, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*, 2009, 50(1): 291-308.
16. Wijaya I. The Role of Ursodeoxycholic Acid in Acute Viral Hepatitis: an Evidence-based Case Report. *Acta Med Indones.*, 2015 Oct, 47(4): 352-7.
17. Oh B, Choi WS, Park SB, Cho B, Yang YI, Lee ES, Lee JH. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid composite on fatigued patients with elevated liver function and/or fatty liver: a multi-centre, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract.*, 2016 Apr, 70(4): 302-11.
18. Guo T, Chang L, Xiao Y, Liu Q. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2015 Mar 16, 10(3): e0122124.
19. Рейзис А.Р., Матанина Н.В., Никитина Т.С. и др. Применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (урсосана) в лечении острых и хронических вирусных гепатитов. Информационное письмо ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, 2006 г.
20. Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. *J Obstet Gynaecol Can.*, 2014 Jul, 36(7): 632-41.
21. McQuaid KR, Laine L, Fennerty MB, Souza R, Spechler SJ. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2011 Jul, 34(2): 146-65.
22. Banerjee B, Shaheen NJ, Martinez JA et al. Clinical Study of Ursodeoxycholic Acid in Barrett's Esophagus Patients. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2016 Feb 23. pii: canprevres.0276.2015.
23. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. 2-е изд., 2012.
24. Диспансерное наблюдение больных хроническими инфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации. Под ред. Бойцова С.А., Чучалина А.Г. М., 2014, 112 с. Интернет-ресурс: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru>.
25. Овчинников О.М. Холестероз желчного пузыря и атерогенная дислипидемия: патогенез, клиника, лечение. Автореф. ... дисс. кандидата медицинских наук. М., 2007.
26. Plevris JN, Hayes PC, Bouchier IAD. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1991, 3: 653-656.
27. Мехтиев С.Н., Кравчук Ю.А., Ганчо В.Ю., Карпов С.В. Современный взгляд на проблему диагностики, прогноза и лечения алкогольного гепатита. *Лечащий врач*, 2009, 8: 57-64.
28. Федосина Е.А., Маевская М.В. Применение урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном стеатогепатите. *РЖГТК*, 2010, 3: 29-36.
29. Маев И.В., Еремин М.Н., Каракозов А.Г. [и др.]. Динамика фиброгенеза печени у больных хроническим алкогольным гепатитом при длительной монотерапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты или эссенциальными фосфолипидами. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2013, 4: 3-14.