

**Ю.В. Марушко, О.А. Дмитришин, Б.Я. Дмитришин,
О.А. Бовкун, Т.В. Іовіца**

Роль урсодезоксихолевої кислоти в терапії захворювань гепатобіліарного тракту в дітей

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 84-92. doi 10.15574/SP.2022.125.84

For citation: Marushko YuV, Dmytryshyn OA, Dmytryshyn BYa, Bovkun OA, Iovitsa TV. (2022). The role of ursodeoxycholic acid in the treatment of hepatobiliary diseases in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 84-92. doi 10.15574/SP.2022.125.84.

Відомо, що значну частку в структурі захворювань органів травлення в дітей становлять розлади біліарного тракту, в основі яких лежить порушення регуляції жовчоутворення і жовчовиділення.

Актуальним питанням є пошук безпечних і ефективних препаратів, що можуть запобігати трансформації біліарних розладів в органічну патологію, зокрема холецистит, жовчнокам'яну хворобу. Одним із таких лікарських засобів є урсодезоксихолева кислота (УДХК), яка активно використовується в педіатрії завдяки її гепатопротекторним, імуномодуляторним, холеретичним, антихолестатичним та іншим властивостям.

Результати огляду літератури свідчать про те, що терапія УДХК забезпечує різноманітні клінічні ефекти: поліпшує функцію печінки за рахунок зниження рівня печінкових ферментів, запобігає прогресуванню захворювань печінки, трансформації функціональних змін в органічну патологію, особливо в пацієнтів із холестатичними захворюваннями гепатобіліарного тракту, і є альтернативним варіантом для лікування хронічних захворювань печінки.

Доведена терапевтична ефективність, висока якість та безпека УДХК створюють перспективу доцільності введення цього препарату до схеми лікування дітей з функціональними та органічними захворюваннями печінки і біліарного тракту.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: урсодезоксихолева кислота, первинний біліарний холангіт, холестаза, біліарні дисфункції, медикаментозне ураження печінки, гепатопротектор, жовчнокам'яна хвороба.

The role of ursodeoxycholic acid in the treatment of hepatobiliary diseases in children

Yu. V. Marushko, O. A. Dmytryshyn, B. Ya. Dmytryshyn, O. A. Bovkun, T. V. Iovitsa

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

It is a well-known that a significant part in the structure of the digestive system diseases in children compounds disorders of the biliary tract, which are based on violations of the regulation of bile production and bile secretion.

The topical issue is the search for safe and effective drugs that can prevent the transformation of biliary disorders into organic pathology, including cholecystitis, gallstone disease. One of such drugs is ursodeoxycholic acid (UDCA), which is actively use in pediatrics due to its hepatoprotective, immunomodulatory, choleric, anticholestatic and other properties.

The results of the literature review indicate that UDCA therapy provides various clinical effects: it improves liver function by lowering the level of liver enzymes, prevents the progression of liver diseases. In addition, its influence on the transformation of functional changes into organic pathology, especially in patients with diseases of the hepatobiliary tract associate with cholestasis, and is an alternative option for the treatment of chronic liver disease.

Proven therapeutic efficacy, high quality and safety of UDCA create the prospect of including this drug in the treatment of children with functional and organic diseases of the liver and biliary tract.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: ursodeoxycholic acid, primary biliary cholangitis, cholestasis, biliary dysfunction, drug-induced liver disease, hepatoprotector, gallstone disease.

Відомо, що гепатобіліарній системі належить провідна роль у процесах біотрансформації поживних речовин (харчових інгредієнтів) і лікарських засобів. У структурі поширеності захворювань у дітей віком 0–17 років хвороби органів травлення посідають друге місце [4]. Серед них одне із провідних місць займають розлади біліарного тракту. Значна поширеність функціональних розладів має місце в ранньому й дошкільному віці.

Найчастіше біліарні дисфункції обумовлені порушенням регуляції жовчоутворення і жовчовиділення завдяки їхнім анатомо-фізіологічним особливостям у дітей [17]. Тому

первинна діагностика, своєчасна терапія та реабілітація хворих із функціональними розладами біліарного тракту набувають особливого значення в запобіганні їх трансформації в органічну патологію, зокрема холецистит, жовчнокам'яну хворобу.

Зміну фізико-хімічних властивостей жовчі, формування біліарного сладжу та холелітіаза в дітей дослідники все частіше пов'язують із медикаментозним ураженням печінки, при якому на перший план виходять такі часто застосовувані в педіатрії лікарські середники, як парацетамол, цефтріаксон, біологічно активні добавки [3].

Поряд із тим у терапії будь-яких захворювань у дітей широко застосовується медикаментозна терапія. У разі призначення комбінації препаратів необхідно враховувати можливий ризик медикаментозного ураження печінки, яке є досить частим ускладненням фармакотерапії [26]. Враховуючи потенційну гепатотоксичність значної кількості лікарських засобів, у процесі лікування будь-якого основного захворювання слід пам'ятати про печінку - орган, що завжди знаходиться «під прицілом» чужорідних речовин природного й синтетичного походження.

Тому так важливо поряд із протокольним лікуванням основного захворювання знайти безпечний ефективний лікарський середник для забезпечення раціонального функціонування гепатобіліарного тракту в дітей. Одним із таких середників вважаються препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), яка активно застосовується в педіатрії завдяки її гепатопротекторним, імуномодуляторним, холеретичним та іншим властивостям. Препарати УДХК відзначаються високою ефективністю, доброю переносимістю, високим профілем безпеки [44].

Перша згадка про застосування УДХК у лікуванні захворювань печінки датується 369 роком н.е., періодом правління китайської династії Танг. У ті часи УДХК отримували з жовчі дорослого гімалайського ведмеда, і препарат під однойменною назвою «суха ведмежа жовч» застосовували для лікування захворювань печінки, м'язів, нервової системи та навіть геморою [8].

У 1902 р. шведський біохімік Олоф Хаммарстен виділив УДХК із жовчі полярного ведмеда; згодом, через півстоліття, японський вчений Канасава вперше синтезував УДХК з холевої кислоти. Це стало поштовхом для випуску першого медикаментозного препарату УДХК на фармацевтичний ринок. Біохімічні властивості УДХК описані у 1986 р., і саме ці знання стали остаточним поштовхом до застосування препаратів УДХК у практичній медицині, зокрема в педіатрії [8].

Урсодезоксихолева кислота є вторинною жовчною кислотою (ЖК), що синтезується в організмі людини в дуже незначній кількості. ЖК — це група стероїдних кислот, що входять до складу жовчі [39]. Циклічне перетворення ЖК у травному тракті називається «ентерогепатична циркуляція ЖК», і під час цього

процесу утворюються первинні та вторинні ЖК [18].

До первинних належать холева і хеноксидезоксиколева (ХДХК) кислоти, що синтезуються в гепатоцитах із холестерину, і їх вміст становить лівову частку пулу ЖК. Так, вміст ХДХК становить 38–54% серед усіх ЖК, холевої — 26–39%. Вторинні ЖК (дезоксиколева, літохолева, урсодезоксиколева, алохолева) утворюються з первинних ЖК у товстому кишечнику під дією кишкової мікрофлори. Наприклад, УДХК є продуктом бактеріального окислення ХДХК [48].

Вторинні ЖК реабсорбуються в кишечнику і потрапляють назад у печінку, де формують кон'югати з гліцином і таурином та надходять спочатку в жовч, потім у кишку. Та частина вторинних ЖК, яка не взяла участі у травленні, знову всмоктується і через портальну систему потрапляє назад у печінку, що завершує коло «ентерогепатичної циркуляції» [13]. Вміст вторинних ЖК становить: дезоксиколева — 16–33%, літохолева і УДХК — 0,1–5%.

Жовчні кислоти відіграють важливу роль у забезпеченні нормального процесу травлення. Вони емульгують жири, що спрощує перетравлювання та сприяє всмоктуванню ліпідів і жиророзчинних вітамінів з їжі; підвищують активність усіх ферментів, особливо ліпаз, стимулюють секрецію білірубину, впливають на зменшення вмісту холестерину в жовчі, поліпшують перистальтику кишечника. Також посилюють виділення панкреатичного соку і в комбінації з ним нейтралізують кислоту реакцію хімусу, що надходить зі шлунка. Крім цього, ЖК володіють значними антибактеріальними властивостями, впливаючи на склад мікрофлори кишечника та підтримуючи стерильність жовчовивідних шляхів [39].

Проте, крім позитивних впливів на функціонування гепатобіліарної системи, ЖК є цитотоксичними. Ступінь прояву їхньої цитотоксичності залежить від здатності до перекисного окислення ліпідів і рівня ліпофільності та гідрофобності різних молекул ЖК [39]. Саме ліпофільність зумовлює здатність ЖК проникати в мембрани клітин та мітохондрій, що призводить до загибелі клітини. Встановлено, що найбільш токсичною та гідрофобною є літохолева кислота, а найменш токсичною і гідрофільною — УДХК [13].

У разі перорального застосування УДХК всмоктується в порожній кишці за рахунок па-

сивної дифузії, а в клубовій кишці — за допомогою активного транспортування. У печінці молекула УДХК зв'язується з гліцином і таурином, як і її ендогенний аналог. Кон'югати, що утворюються, секретуються в жовч, кислота включається в систему печінково-кишкової циркуляції. За систематичного застосування УДХК стає основною ЖК у сироватці крові. У разі регулярного застосування відбувається дозозалежне збільшення її частки в пулі ЖК до 50–75%. При цьому частка так званих «шкідливих» ЖК пропорційно зменшується. Такий перерозподіл здійснюється за рахунок пригнічення всмоктування ендогенних ЖК клубовою кишкою і допускає реалізацію властивостей та вплив УДХК на роботу травної системи [18].

Молекула УДХК діє на печінку за допомогою різних складних і взаємодоповнюючих механізмів, володіє низкою властивостей, що пояснює її широке застосування в гепатології. Це холеретичні, літолітичні, гіпохолестеринемічні, цитопротективні, антиапоптичні, протизапальні, антиоксидантні та імуномодулюючі ефекти УДХК [44].

Добре виражені холеретичні та антихолестатичні властивості дають змогу включити УДХК до патогенетичного лікування хвороб печінки, які супроводжуються холестазом, таких як первинний біліарний холангіт (ПБХ), дитячі холестатичні захворювання, муковісцидоз [9].

Жовчогінний ефект УДХК пояснюється її здатністю індукувати секрецію ЖК без потенційної токсичності останніх, що робить застосування УДХК корисним для лікування холестатичних розладів. УДХК індукує везикулярний екзоцитоз у холестатичних гепатоцитах шляхом опосередкованого підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію. Інший вивчений механізм холерезу, спричиненого УДХК, включає модуляцію мембранних транспортних білків, таких як хлорид-бікарбонатний аніонообмінник, який, як виявили дослідження, зменшується в клітинах епітелію жовчних шляхів пацієнтів із холестазом [9]. Крім цього, антихолестатичний вплив УДХК реалізовується шляхом зниження лужної фосфатази (ЛФ) та гамма-глутаміл-транспептидази (ГГТП) і активації фарнезоїд-Х-рецептора α , який регулює проліферацію, диференціацію та секреторну активність холангіоцитів [32].

Урсодезоксихолева кислота є найбільш детально дослідженим та дещо дискусійним варіантом медикаментозного лікування первинного біліарного холангіту. Існує ряд досліджень, проведених на початку ХХІ ст., які показали зниження рівня печінкових ферментів і білірубину в пацієнтів з ПБХ на тлі застосування УДХК. Зокрема, одне з таких досліджень, проведене у Франції у 2000 р. науковцями С. Corpechot, F. Carrat, показало, що в пацієнтів, які вживали УДХК, швидкість прогресування хвороби від ранньої стадії захворювання до значного фіброзу або цирозу була в 5 разів нижчою (7% на рік із застосуванням УДХК проти 34% на рік за умови використання плацебо) [10]. Поряд із цим одне зі спільних досліджень британських та канадських вчених 2014 р. вказало, що навіть у разі застосування УДХК приблизно у 40% пацієнтів з ПБХ все ж розвинувся цироз протягом 10 років спостереження [45].

Проте аналіз літератури останніх років показав інші дані, що засвідчили ефективність застосування УДХК при ПБХ. Зокрема, згідно з дослідженнями 2017 р., УДХК може значно затримувати прогресування цирозу печінки в пацієнтів із ранніми стадіями ПБХ [6]. Ще в одному експерименті ймовірність відсутності розвитку фіброзу або цирозу після лікування УДХК становила 76% і 61% відповідно після лікування протягом 4 і 8 років [36]. Подібні результати спостерігалися і в інших дослідженнях випадок-контроль. На сьогодні триває ряд клінічних випробувань, що тестують доцільність призначення УДХК при ПБХ [28].

Урсодезоксихолева кислота — препарат, схвалений Управлінням із контролю за продуктами і ліками США (FDA) для лікування первинного біліарного холангіту з 2016 р. [15]. Таке рішення FDA пов'язано з тим, що при ПБХ відсутнє будь-яке доказове лікування, окрім трансплантації печінки, і застосування УДХК є чи не єдиною альтернативною терапією та поліпшення прогнозу перебігу ПБХ. Крім цього, застосування УДХК рекомендовано в оптимально безпечній дозі, що не створює негативних наслідків і проявів побічних дій [28].

З 2017 р. УДХК визнано препаратом першої лінії терапії пацієнтів з ПБХ за клінічно-практичним гайдлайном EASL «Діагностика та ведення пацієнтів з ПБХ» [14]. Ця рекомендація зберігається і в оновленому гайдлайні 2021 р. [20].

Згідно з цією настановою, рекомендована безпечна доза УДХК становить 13–15 мг/кг/добу [20]. Цю загальну рекомендацію підтверджено результатами багатоцентрового когортного довгострокового спостереження, проведеного групою вчених у 8 країнах Європи та Північної Америки в 2019 р. У цьому дослідженні обґрунтовано терапевтичну користь УДХК, оскільки 10-річне виживання без трансплантації печінки пацієнтів, які отримували УДХК, було помітно вищим порівняно з таким у популяції хворих, що не вживали УДХК (79,7% проти 60,7%, $p < 0,001$). Цей зв'язок між застосуванням УДХК та кращою виживаністю без трансплантації печінки виявлено у всіх пацієнтів, незалежно від початкової стадії або ступеня захворювання [19]. Окрім цього, відмічалось значне поліпшення показників печінкових маркерів у пацієнтів з ПБХ, що вживали УДХК.

Доцільність застосування УДХК при ПБХ також можна пояснити її імуномодуючим впливом на гепатоцити. Імовірно, це відбувається через взаємодію з мембранним рецептором ЖК, пов'язаним із білком G (GPBAR) [30].

Імуномодуючий ефект доведено в нижченаведеному експерименті. У щурів із позапечінковою обструкцією, спричиненою перев'язкою жовчних протоків, дослідники спостерігали підвищену печінкову експресію антигенів I класу головного комплексу гістосумісності (МНС I). Відомо, що пацієнти з ПБХ мають аберантну експресію антигенів МНС I на гепатоцитах і клітинах жовчних протоків. Експресія цих антигенів може призвести до імуноопосередкованого руйнування активованими лімфоцитами, що спричиняє ураження печінки. Показано, що УДХК знижує експресію антигенів МНС I при захворюваннях печінки, що супроводжуються холестазом [25].

Стосовно педіатричних холестатичних захворювань печінки, таких як біліарна атрезія, синдром Алажиля, прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз, спадковий фіброз печінки, первинний склерозуючий холангіт, — УДХК теж є чи не єдиним варіантом лікування за рахунок властивостей [25]. Ретроспективні дослідження в дітей з первинним склерозуючим холангітом показали поліпшення біохімічних показників після лікування стандартним дозуванням УДХК. І хоча в жодному з цих досліджень не виявле-

но покращення довгострокових результатів, у пацієнтів, які лікувалися УДХК, частіше спостерігалася нормалізація біохімічних маркерів, що вважається предиктором поліпшення довгострокових результатів [12].

Захворювання печінки, асоційоване з муковісцидозом (ЗПАМ), є одним з основних показань до застосування УДХК. Рекомендована доза становить 20 мг/кг/добу, поділена на 2 рази на добу і збільшена до 30 мг/кг/добу [46]. Кокранівський огляд [7] показав, що проведено лише кілька досліджень, які оцінювали і доводили ефективність застосування УДХК при ЗПАМ. Проте немає опублікованих даних про вплив УДХК на довгострокові результати, включаючи потребу в трансплантації печінки або смертність. Отже, рішення щодо тривалого застосування УДХК при ЗПАМ слід розглядати в індивідуальному порядку [46]. Водночас мультицентрове когортне дослідження, проведене в 2021 р., показало, що пацієнти зі ЗПАМ, які застосовували УДХК, не показали нижчої частоти розвитку портальної гіпертензії порівняно з пацієнтами, які не використовували УДХК. Ці результати ставлять під сумнів корисність УДХК для зниження частоти розвитку печінкових ускладнень при муковісцидозі [9]. Отже, дані щодо призначення УДХК при муковісцидозі є суперечливими і потребують додаткових досліджень.

Профілактичне застосування УДХК дає змогу запобігати розвитку холестазу, асоційованого з повним парентеральним харчуванням у недоношених новонароджених дітей. Такий висновок зроблено в рандомізованому контрольованому дослідженні, проведеному у 2021 р. Проаналізовано показники біохімічного аналізу крові 102 недоношених новонароджених. Максимальний рівень прямого білірубину в сироватці крові (13,0 (12–16) проти 15,2 (12,5–19,6) мкмоль/л, $P < 0,05$) був значно нижчим у групі дітей, які отримували УДХК, ніж у контрольній групі. Піковий рівень загального білірубину в сироватці крові (101,1±34 проти 116,5±28,7 мкмоль/л, $P < 0,05$) також був значно нижчим у групі дітей, які отримували УДХК, ніж у контрольній групі [29].

Гепатопротекторну функцію УДХК доведено численними результатами когортних досліджень і метааналізами попередніх років [38]. Зокрема, дані метааналізу 2020 р. показали, що пероральне застосування УДХК значно знижувало рівень аланінамінотрансфера-

зи (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), ГГТП, ЛФ та фракцій білірубину. При цьому звернуто увагу на тривалість застосування УДХК. Показники АСТ та ЛФ були значно нижчими в разі тривалості застосування УДХК ≥ 1 року порівняно з терапією протягом < 1 року [41].

Припускається, що гепатопротекторна дія УДХК може бути пов'язана з її антиоксидантними, протизапальними, антиапоптичними та цитопротекторними властивостями. УДХК зменшує окислювальний стрес у гепатоцитах через підвищені концентрації глутатіону і тіолвмісних білків, а також може перешкоджати клітинам Купфера, резидентним макрофагам у печінці, генерувати активні форми кисню, таким чином знижуючи рівень оксидного стресу в гепатоцитах [41].

Урсодезоксихолева кислота запобігає апоптозу клітин печінки шляхом інгібування деполяризації мітохондріальних мембран і зниження вироблення ЖК активних форм кисню. Вона забезпечує цитозахист в епітелії печінки, при збереженні клітинних структур, включаючи плазматичні мембрани та мітохондрії, пригнічує NF- κ B-залежну транскрипцію шляхом активації глюкокортикоїдних рецепторів, що призводить до протизапальної активності в печінці [41].

Також цитопротекторний ефект полягає у здатності зменшувати внутрішньопечінкове накопичення цитотоксичних ЖК. УДХК конкурентно витісняє ендogenous ЖК на рівні всмоктування клубової кишки або на рівні гепатоцитів, таким чином знижуючи концентрацію токсичних гідрофобних ЖК і водночас збільшуючи всмоктування гідрофільних ЖК [44].

Результати багатьох досліджень показали, що УДХК може інгібувати прозапальні цитокини, такі як TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4 та IL-6 на рівнях мРНК і білка [24]. Так, встановлено, що УДХК є головним активатором генерації мікро-РНК 21, взаємодія якої з різними мРНК супроводжується такими клінічними ефектами, як інгібування запалення та регенерація гепатоцитів. Тому вважається, що активація генерації мікро-РНК 21b на тлі терапії УДХК може сприяти попередженню розвитку та прогресуванню запальних захворювань, пов'язаних із порушенням моторики жовчовивідних шляхів, а також репарації паренхіми печінки [1].

Гепатопротекторна функція УДХК дає змогу застосовувати цей препарат як допоміжну

терапію при вірусних гепатитах у дітей. Доведено, що УДХК прискорює нормалізацію рівня печінкових ферментів у дітей з вірусним гепатитом А [42], неонатальними гепатитами [50], хронічними вірусними гепатитами В і С у дорослих [23,43].

Гепатопротекторні властивості УДХК особливо важливі в аспекті токсичних (післямедикаментозних) уражень печінки. Огляд клініко-практичного гайдлайну, виданого Європейською асоціацією з вивчення печінки (EASL) у 2019 р., щодо медикаментозно-індукованих ушкоджень печінки показав, що ураження печінки, викликане застосуванням ліків, варіюється від легких біохімічних відхилень до токсичних, медикаментіндукованих аутоімунних, гранулематозних гепатитів, вторинних склерозуючих холангітів, жирової інфільтрації печінки, гострої та хронічної печінкової недостатності [35].

Виділяють дві групи медикаментозних уражень печінки залежно від фармакологічного впливу: перша — індуковані прямим токсичним впливом лікарського засобу на тканину печінки, наприклад при передозуванні; друга — ідіосинкратичні, не пов'язані з дозою препарату, належать до непередбачуваних реакцій, зумовлених індивідуальними особливостями організму пацієнта [26].

Власне більшість побічних реакцій з боку печінки є саме ідіосинкратичними і виникають у більшості випадків за 5–90 днів після останнього застосування ліків, що викликали захворювання [3].

Найчастіше токсичні пошкодження печінки в дітей розвиваються на тлі антибіотиків (амоксцилін-клавуланат, ампіцилін, еритроміцин, ципрофлоксацин, левофлоксацин), протитуберкульозних препаратів (ізоніазид, рифампіцин), антипіретичних ліків (ацетамінофен, парацетамол), протипухлинних і цитостатичних препаратів (метотрексат, азатіопірин), глюкокортикоїдів, протиепілептичних медикаментозних засобів (вальпроати) [27,40].

Доцільним є призначення УДХК для лікування токсичного гепатиту або профілактики медикаментозного ураження печінки на тлі необхідного застосування умовно гепатотоксичного препарату [35]. Аналіз результатів опублікованого дослідження, в якому вивчали токсичний вплив препаратів хіміотерапії на функцію печінки в дітей з лейкозами,

показав, що у 75% дітей, які застосовували УДХК протягом 10 діб, відмічалось зменшення АЛТ за 1 місяць після завершення застосування порівняно з 20% дітей, які УДХК не вживали [47]. Подібні результати отримані і в дослідженнях, що вивчали вплив метотрексату і ніволумабу. В обох випадках УДХК впливала на швидкість нормалізації печінкових проб (АЛТ, АСТ, ЛФ) та поліпшення функцій печінки в дітей, які застосовували ці препарати у зв'язку з основним захворюванням [5,16].

Також необхідно пам'ятати про потенційну гепатотоксичність фітопрепаратів і харчових добавок [26]. У 2021 р. у журналі «Клінічна та експериментальна гематологія» вийшла публікація з описом серії випадків токсичного ураження печінки на тлі імунomodulatorів рослинного походження в дорослих, хворих на COVID-19. Відмічено, що в протокол лікування пацієнтів включено глюкокортикоїди та УДХК у дозі 15 мг/кг. Зазначено, що нормалізація печінкових проб відбулася за 10–12 тижнів від початку лікування [33].

Ще однією, добре дослідженою та апробованою на досвіді, є літолітична властивість УДХК і здатність зменшувати літогенність жовчі. Це пов'язано з антихолестатичним, цитопротективним та гіпохолестеринемічним ефектом. Останній пояснюється здатністю УДХК помітно знижувати насичення жовчовивідних шляхів холестерином шляхом інгібування всмоктування холестерину в кишечнику та його секреції в жовч, про що свідчить знижена фракція холестерину в жовчних ліпідах і, таким чином, зменшувати формування холестеринових каменів. Така властивість формує ще ряд терапевтичних мішеней для УДХК – біліарна дисфункція, синдром біліарного сладжа, жовчнокам'яна хвороба [17].

Ефективність УДХК при цих патологіях підтверджено результатами різних досліджень. Автори одного з досліджень вивчали вплив УДХК на колоїдний склад жовчі в дітей. Діти з основної групи застосовували УДХК у дозі 10 мг/кг/д протягом 1 місяця, діти з контрольної групи УДХК не отримували. Згодом установлено, що в пацієнтів основної групи протягом місяця відбувся повний регрес ультразвукових симптомів, пов'язаних із холестазом. Нормалізувався фізико-хімічний склад жовчі, поліпшився стан стінки жовчного міхура [31].

Дані щодо ефективності застосування УДХК при терапії ЖКХ серед дітей є обмеже-

ними у зв'язку з нечисленністю досліджень. Проте в дорослій популяції такі дослідження проводилися неодноразово і в більшості випадків давали позитивні результати. Перші дані щодо розчинення жовчних каменів за допомогою УДХК опубліковано в 1998 р., і цей метод запропоновано як альтернативу холецистектомії. У подальшому проведено ще ряд досліджень, що підтверджували результати попереднього. Повідомлено, що швидкість розчинення становить 30–60% (зменшення діаметра каменя приблизно на 1 мм за місяць); при цьому показано, що початковий діаметр жовчного каменя є найважливішим фактором, що впливає на швидкість розчинення. Інше клінічне дослідження показало повне зникнення дрібних каменів (<5 мм) у лікуванні УДХК у дозі 8–10 мг/кг/добу через 6 місяців (90% зменшення діаметра каменя приблизно на 1 мм за місяць майже в 90% випадків). Водночас показано, що шанс зменшити за допомогою розчинення розміру великих (діаметром >20 мм) або множинних каменів дуже низький (менше 40–50% після 1 року лікування) [37].

Незважаючи на те, що за десятки років існування та застосування УДХК більшість властивостей та показань є добре вивченими та застосовані на практиці, і досі тривають інтенсивні пошуки нових фармакологічних властивостей цієї молекули та сфер застосування.

Завдяки здатності ЖК зменшувати апоптоз клітин, окислювальний стрес і запалення, нещодавно науковці почали вивчати вплив УДХК на згадані вище механізми в контексті неврологічних, нейродегенеративних і нервово-психічних розладів [21]. Наприклад, в одному з останніх досліджень вивчено вплив УДХК на процес дегенерації сітківки ока в людей, що перенесли відшарування сітківки. Встановлено, що після перорального застосування УДХК певний її рівень визначався в очних середовищах. Це відбувалося за рахунок проникнення УДХК через гематоенцефалічний бар'єр. За 6 місяців після оперативного втручання темп відновлення зору був кращим у пацієнтів із вищим рівнем УДХК в очному середовищі. Це пояснюється захистом фоторецепторів сітківки від апоптозу та некрозу і доводить нейропротекторну функцію УДХК [11].

У певних дослідженнях попередніх років виявлено сприятливу дію УДХК при захво-

рюваннях органів дихання. Показано значне поліпшення всіх гістопатологічних змін, що виникали в контексті ремодельовання дихальних шляхів. Ці сприятливі ефекти можна пояснити ефективною модуляцією цитокінів, що походять від Th-2 лімфоцитів, та інгібуванням апоптозу епітеліальних клітин дихальних шляхів [22]. В іншому дослідженні доведено, що УДХК стимулює кліренс альвеолярної рідини при набряку легень, спричиненому ліпополісахаридами, через шлях ALX/сАМР/РІЗК, що призводить до поліпшення динаміки перебігу гострого респіраторного дистрес-синдрому [34]. Аналіз протизапальних, антиоксидатних, імуномодулюючих властивостей УДХК та даних досліджень вказує на те, що УДХК може мати багатообіцяючий терапевтичний ефект при пневмонії, спричиненій COVID-19, та пов'язаному з нею набряку легень. Ця гіпотеза заслуговує на додаткове вивчення та клінічні випробування [2].

Отже, результати огляду літератури свідчать про те, що терапія УДХК забезпечує різноманітні клінічні ефекти, зокрема, поліпшує функцію печінки за рахунок зниження рівня печінкових ферментів, запобігає прогресуванню захворювань печінки, трансформації функціональних змін в органічну патологію,

особливо в пацієнтів із холестатичними захворюваннями гепатобіліарного тракту, і є альтернативним варіантом для лікування хронічних захворювань печінки [41].

Вказані дані дають змогу визначити такі показання до застосування препарату, як захворювання печінки, що супроводжуються синдромом холестази, у тому числі ПБХ, муковісцидоз; біліарна дисфункція, синдром біліарного сладжа, ЖКХ; гострі та хронічні вірусні гепатити, медикаментозне ураження печінки. Рекомендована доза 10–15 мг/кг на добу розділена на 2 прийоми. Протипоказаннями до призначення УДХК є визначена гіперчутливість до препарату, гострий холецистит, гострий холангіт, обтурація жовчовивідних шляхів, відсутність адекватного жовчного відтоку в дітей з атрезією жовчних шляхів. Високий профіль безпеки УДХК дає змогу застосовувати препарати з місячного віку.

Отже, доведена терапевтична ефективність, висока якість і безпечність УДХК створює перспективу доцільності введення цього препарату до схеми лікування дітей з функціональними та органічними захворюваннями печінки і біліарного тракту.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abaturov AE. (2017). Vliyanye ursodezoksykholevoi kysloty na ekspresiyu mykro-RNK pry zaboлевaniyakh bylyarnoi systemy u detei. Zdorovia Ukrainy. Tematychnyi nomer «Pediatriia». 4: 3–3. [Абатуров, АЕ. (2017). Влияние урсодезоксихолевой кислоты на экспрессию микро-РНК при заболеваниях билиарной системы у детей. Здоров'я України. Тематичний номер «Педіатрія». 4: 3–3].
- Abdulrab S, Al-Maweri S, Halboub E. (2020). Ursodeoxycholic acid as a candidate therapeutic to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm. Medical Hypotheses. 143: 109897.
- Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA et al. (2019). Drug-induced liver injury. Nature Reviews Disease Primers. 5 (1): 1–22.
- Antypkin YuH, Volosovets OP, Maidannyk VH, Berezenko VS, Moiseienko RO et al. (2018). Stanzdoroviadytiachoho naseleння — maibutnie krainy. Zdorove rebenka. 1: 1–11. [Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моїсеєнко РО та інш. (2018). Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни. Здоров'я реbenка. 1: 1–11].
- Bordbar M, Shakibzad N, Fattahi M, Haghpanah S, Honar N. (2018). Effect of ursodeoxycholic acid and vitamin E in the prevention of liver injury from methotrexate in pediatric leukemia. The Turkish Journal of Gastroenterology. 29 (2): 203.
- Chascsa D, Carey EJ, Lindor KD. (2017, Apr). Old and new treatments for primary biliary cholangitis. Liver Int. 37 (4): 490–499. doi: 10.1111/liv.13294. PMID: 28371104.
- Cheng K, Ashby D, Smyth RL. (2017). Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cochrane Database of Systematic Reviews: 9.
- Chernobroviy VM, Melashchenko SH. (2014). Ursodezoksykholeva kyslota: klinichna praktyka (mynule ta sohodennia). Suchasna hastroenterolohiia. 1: 99–109. [Чернобровий ВМ, Мелашченко СГ. (2014). Урсодезоксихолева кислота: клінічна практика (минуле та сьогодні). Сучасна гастроентерологія. 1: 99–109].
- Colombo C, Alicandro G, Oliver M, Lewindon PJ, Ramm GA et al. (2022). Ursodeoxycholic acid and liver disease associated with cystic fibrosis: A multicenter cohort study. Journal of Cystic Fibrosis. 21 (2): 220–226.
- Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, Poupon RE, Poupon R. (2000). The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. Hepatology. 32 (6): 1196–1199.
- Daruich A, Jaworski T, Henry H, Zola M, Youale J et al. (2021). Oral Ursodeoxycholic Acid Crosses the Blood Retinal Barrier in Patients with Retinal Detachment and Protects Against Retinal Degeneration in an Ex Vivo Model. Neurotherapeutics. 18 (2): 1325–1338.

12. Deneau M, Perito E, Ricciuto A, Gupta N, Kamath BM et al. (2019). Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric primary sclerosing cholangitis: predictors of gamma glutamyltransferase normalization and favorable clinical course. *The Journal of pediatrics*: 209: 92–96.
13. Enright EF, Griffin BT, Gahan CG, Joyce SA. (2018). Microbiome-mediated bile acid modification: role in intestinal drug absorption and metabolism. *Pharmacological Research*. 133: 170–186.
14. European Association for the Study of the Liver. (2017). EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of hepatology*. 67 (1): 145–172.
15. Food and Drug Administration. (2016). Summary minutes of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee (GIDAC). URL: http://www.sefap.it/farmacovigilanza_news_201102/UCM242264.pdf.
16. Gelsomino F, Vitale G, D'Errico A, Bertuzzi C, Andreone P, Ardizzoni A. (2017). Nivolumab-induced cholangitic liver disease: a novel form of serious liver injury. *Annals of Oncology*. 28 (3): 671–672.
17. Guarino MPL, Cocca S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. (2013). Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World Journal of Gastroenterology*: WJG. 19 (31): 5029.
18. Hanafi NI, Mohamed AS, Sheikh Abdul Kadir SH, Othman MHD. (2018). Overview of bile acids signaling and perspective on the signal of ursodeoxycholic acid, the most hydrophilic bile acid, in the heart. *Biomolecules*. 8 (4): 159.
19. Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HL et al. (2019). Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology*. 71 (2): 357–365.
20. Hirschfield GM, Chazouillères O, Cortez-Pinto H, Macedo G, de Lédinghen V et al. (2021). A consensus integrated care pathway for patients with primary biliary cholangitis: a guideline-based approach to clinical care of patients. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 15 (8): 929–939.
21. Huang F, Pariante CM, Borsini A. (2022). From dried bear bile to molecular investigation: A systematic review of the effect of bile acids on cell apoptosis, oxidative stress and inflammation in the brain, across pre-clinical models of neurological, neurodegenerative and neuropsychiatric disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*. 99: 132–146.
22. Işık S, Karaman M, Micili SÇ, Çağlayan-Sözmen Ş, Bağrıyanık HA et al. (2017). 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. *Allergologia et immunopathologia*. 45 (4): 339–349.
23. Kim HY, Kim SU, Kwon JH, Lee JH, Yim HJ, Cheong JY. (2020). PE-028: An Exploratory, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tenofovir with and without Ursodeoxycholic Acid in Patients with Hepatitis B Virus. *춘·추계 학술대회 (KASL)*. 1: 179–179.
24. Ko WK, Kim SJ, Jo MJ, Choi H, Lee D et al. (2019). Ursodeoxycholic acid inhibits inflammatory responses and promotes functional recovery after spinal cord injury in rats. *Molecular Neurobiology*. 56 (1): 267–277.
25. Kriegermeier A, Green R. (2020). Pediatric cholestatic liver disease: review of bile acid metabolism and discussion of current and emerging therapies. *Frontiers in Medicine*. 7: 149.
26. Kushnir IE. (2020). Medykamentozne urazhennia pechinky: epidemiolohiia, klinichni proiavy, diahnostychni kryterii ta pryntsyupy likuvannia. *Zdorovia Ukrainy. «Hastroenterolohiia. Hepatolohiia. Koloproktolohiia*. 1 (55): 10–12. [Кушнір ІЕ. (2020). Медикаментозне ураження печінки: епідеміологія, клінічні прояви, діагностичні критерії та принципи лікування. *Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія*. 1 (55): 10–12].
27. Lang SM, Ortmann J, Rostig S, Schiff H. (2019). Ursodeoxycholic acid attenuates hepatotoxicity of multidrug treatment of mycobacterial infections: A prospective pilot study. *International journal of mycobacteriology*. 8 (1): 89.
28. Laschtowitz A, de Veer RC, Van der Meer AJ, Schramm C. (2020). Diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. *United European gastroenterology journal*. 8 (6): 667–674.
29. Liu SY, Chang LW, Wang J, Xie M, Chen LL, Liu W. (2022). Ursodeoxycholic acid prevention on cholestasis associated with total parenteral nutrition in preterm infants: a randomized trial. *World Journal of Pediatrics*. 8 (2): 100–108. doi: 10.1007/s12519-021-00487-0. Epub 2022 Jan 6.
30. Lu R, Yan X, Fang G, Zhuang Y, Guo Let al. (2022). A molecular mechanism of UDCA engagement with GPBAR and subsequent G protein interaction revealed by scattered alanine scanning. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 600: 14–21.
31. Marushko YuV, Todyka YuY. (2014). Experience using ursodeoxycholic acid in children with disorders of the colloidal composition of bile. *Sovremennaya pedyatriya*. 5 (61): 135–139. [Марушко ЮВ, Тодька ЮІ. (2014). Опыт использования урсодезоксихолевой кислоты у детей с нарушением коллоидного состава желчи. *Современная педиатрия*. 5 (61): 135–139]. doi: 10.15574/SP.2014.61.135.
32. Mueller M, Thorell A, Claudel T, Jha P, Koefeler H et al. (2015). Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *Journal of hepatology*. 62 (6): 1398–1404.
33. Nagral A, Adhyaru K, Rudra OS, Gharat A, Bhandare S. (2021). Herbal immune booster-induced liver injury in the COVID-19 pandemic—a case series. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 11 (6): 732–738.
34. Niu F, Xu X, Zhang R, Sun L, Gan N, Wang A. (2019). Ursodeoxycholic acid stimulates alveolar fluid clearance in LPS-induced pulmonary edema via ALX/cAMP/PI3K pathway. *Journal of Cellular Physiology*. 234 (11): 20057–20065.
35. Panel CPG, European Association for the Study of the Liver. (2019). EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *Journal of hepatology*. 70 (6): 1222–1261.
36. Patel A, Seetharam A. (2016, Dec). Primary Biliary Cholangitis: Disease Pathogenesis and Implications for Established and Novel Therapeutics. *J Clin Exp Hepatol*. 6 (4): 311–318.
37. Portincasa P, Di Ciaula A, Bonfrate L, Wang DQ. (2012). Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. 3 (2): 7.
38. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Glud C. (2012). Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis.

- The Cochrane database of systematic reviews. 12 (12): CD000551. doi: 10.1002/14651858.CD000551.pub3.
39. Šarenac TM, Mikov M. (2018). Bile acid synthesis: from nature to the chemical modification and synthesis and their applications as drugs and nutrients. *Frontiers in Pharmacology*. 9: 939.
 40. Shi Q, Yang X, Greenhaw JJ, Salminen AT, Russotti GM, Salminen WF. (2017). Drug-induced liver injury in children: clinical observations, animal models, and regulatory status. *International Journal of Toxicology*. 36 (5): 365–379.
 41. Simental—Mendía M, Sánchez—García A, Simenta—Mendía LE. (2020). Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *British journal of clinical pharmacology*. 86 (8): 1476–1488.
 42. Tabrizian K, Shahramian I, Bazi A, Afshari M, Ghaemi A. (2019). Alleviating Effects of Ursodeoxycholic Acid in Children with Acute Hepatitis A Infection: A Randomized Clinical Trial. *Hepatitis Monthly*. 19: 7.
 43. Takeyama Y, Sakisaka S. (2017). Bile Acids and Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. In: *Bile Acids in Gastroenterology*. Tokyo: Springer: 157–168.
 44. Tonin F, Arends IW. (2018). Latest development in the synthesis of ursodeoxycholic acid (UDCA): a critical review. *Beilstein journal of organic chemistry*. 14 (1): 470–483.
 45. Trivedi PJ, Bruns T, Cheung A, Li KK, Kittler C, Kumagi T et al. (2014). Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response. *Journal of hepatology*. 60 (6): 1249–1258.
 46. Valampampil JJ, Gupte GL. (2021). Cystic fibrosis associated liver disease in children. *World Journal of Hepatology*. 13 (11): 1727.
 47. Wohab M, Selimuzzaman M, Chowdhury NAB. (2019). Protective effects of ursodeoxycholic acid on chemotherapy induced hepatic injury in acute leukemia patients: A study in Dhaka Shishu (Children) Hospital, Dhaka, Bangladesh. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 18: 74–78.
 48. Xiong J, Hu H, Xu C, Yin J, Liu M, Zhang L et al. (2022). Development of gut microbiota along with its metabolites of preschool children. *BMC pediatrics*. 22 (1): 1–11.
 49. Yan T, Yan N, Wang H, Yagai T, Luo Y, Takahashi S et al. (2021). FXR-Deoxycholic Acid-TNF- α Axis Modulates Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity. *Toxicological Sciences*. 181 (2): 273–284.
 50. Zhu L, Zhu J, Niu M, HU D, QI B. (2015). Effects of ursodeoxycholic acid on proinflammatory cytokines in children with infantile hepatitis syndrome. *Chinese Journal of Pathophysiology*: 1142–1144.

Відомості про авторів:

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н, проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

Дмитришин Ольга Андріївна — асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-5550-7234>.

Дмитришин Богдана Ярославівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-2360-6609>.

Бовкун Оксана Анатоліївна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-7091-4025>.

Іовіца Тетяна Володимирівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-7952-2650>.

Стаття надійшла до редакції 18.06.2022 р., прийнята до друку 20.09.2022 р.