

# ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ ГРИНТЕРОЛ® НА КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ БОЛЬНЫХ С ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В 2016–2017

Орешко Л. С.<sup>1</sup>, Махов В. М.<sup>2</sup>, Балахонов А. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия)

<sup>2</sup> ФГАУ ВО Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

## EFFECT OF THERAPY WITH URSODEOXYCHOLIC ACID PREPARATION GRINTEROL® ON THE CLINICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS OF PATIENTS WITH HEPATOBILIARY PATHOLOGY. RESULTS OF THE OBSERVATIONAL STUDY IN 2016–2017

Oreshko L. S.<sup>1</sup>, Makhov V. M.<sup>2</sup>, Balakhonov A. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> North-western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

**Для цитирования:** Орешко Л. С., Махов В. М., Балахонов А. А. Влияние терапии препаратом урсодезоксихолевой кислоты Гринтерол® на клинико-биохимические параметры больных с гепатобилиарной патологией. Результаты наблюдательного исследования в 2016–2017. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;154(6): 150–159.

**For citation:** Oreshko L. S., Makhov V. M., Balakhonov A. A. Effect of therapy with ursodeoxycholic acid preparation Grinterol® on the clinical and biochemical parameters of patients with hepatobiliary pathology. Results of the observational study in 2016–2017. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;154(6): 150–159.

**Орешко  
Людмила Саварбековна**  
Oreshko Ludmila S.

**Л. С. Орешко** — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней

**В. М. Махов** — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней

**А. А. Балахонов** — Аспирант кафедры внутренних болезней

### Резюме

Изучено влияние терапии препаратом урсодезоксихолевой кислоты Гринтерол® на клинико-биохимические параметры больных с гепатобилиарной патологией в условиях реальной поликлинической практики. В исследовании приняли участие 300 центров в 25 городах Российской Федерации. Число участников составило 10213 пациентов. Исследование включало пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, алкогольной болезнью печени, хроническим вирусным гепатитом, лекарственным поражением печени, циррозом печени, хроническим холециститом с билиарным сладжем. Оценка динамики клинических симптомов и биохимических маркеров печеночного цитолиза и холестаза продемонстрировала высокую клиническую эффективность терапии Гринтеролом, безопасность и минимум побочных эффектов во всех обследованных группах. По результатам исследования использование лекарственного препарата Гринтерол® представляется весьма целесообразным для лечения заболеваний гепатобилиарной системы.

**Ключевые слова:** урсодезоксихолевая кислота, Гринтерол®, синдром цитолиза, синдром холестаза

### Summary

The influence of therapy with ursodeoxycholic acid Grinterol® on the clinical and biochemical parameters of patients with hepatobiliary pathology under conditions of real polyclinic practice was studied. The study involved 300 centers in 25 cities of the Russian Federation. The number of participants was 10213 patients. The study included patients with non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, chronic viral hepatitis, drug damage to the liver, cirrhosis, cholecystitis with biliary sludge. An assessment of the dynamics of clinical symptoms and biochemical markers of hepatic cytolysis and cholestasis demonstrated the high clinical effectiveness of therapy with Grinterol®, safety and the minimum side effects in all the examined groups. According to the results of the study, the use of the medicinal preparation Grinterol® seems very appropriate for the treatment of diseases of the hepatobiliary system.

**Key words:** ursodeoxycholic acid, Grinterol®, cytolysis syndrome, cholestasis syndrome

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – активно используемое средство, позиционируемое как гепатопротектор, и по настоящее время вызывающее дискуссионные суждения об эффективности и специфичности её применения.

Из общего количества желчных кислот 97–99% являются гидрофобными (липофильными). Липофильные свойства позволяют осуществить ведущую роль в процессе пищеварения – в эмульгировании жиров, гидролизе жиров, активации панкреатических и кишечных ферментов. Липофильность желчных кислот возрастает от УДХК и хенодесоксихолевой кислоты (её не смогли использовать для лизиса камней из-за токсичности) к дезоксихолевой и литохолевой – самой токсичной [1]. Липофильность желчных кислот, столь необходимая для пищеварения, может быть причиной ряда патологических процессов. Так, при дуоденогастральном рефлюксе воздействие желчных кислот приводит к рефлюкс-гастриту, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс приводит к «желчному, щелочному» эзофагиту [2,3,4,5].

Вирусы, алкоголь, аутоантитела, лекарства, оксидантный стресс могут изменить реакцию гепатоцитов и холангиоцитов на липофильные желчные кислоты, что ведет к апоптозу, воспалению, гепатиту и внутрипеченочному холестазу.

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

Единственный способ снизить токсичные эффекты липофильных желчных кислот – изменить спектр желчных кислот, увеличив в крови концентрацию гидрофильной УДХК. Прием 10–15 мг/кг массы тела снижает содержание ХДХК в крови с 45% до 15% и повышает концентрацию УДХК до 45–50%.

Впервые УДХК была применена как средство нехирургической альтернативы при желчнокаменной болезни. Использование УДХК для растворения холестериновых конкрементов объясняется воздействием УДХК на основные звенья механизмов литогенеза. Эффект растворения холестериновых камней обусловлен изменением соотношения состава желчных кислот в желчном пузыре [6].

УДХК обладает широким спектром терапевтических возможностей – от химической литотрипсии до приоритетной гепатопротекции. Клиническое применение препаратов УДХК обеспечивает также антифибротический, антихолестатический, корригирующий физические свойства желчи, гипохолестеринемический, стимулирующий гепатобилиарную секрецию, иммуномодулирующий, антиапоптотический эффекты. Многочисленные точки приложения УДХК определяют разнообразие нозологических форм, при которых это вещество находит свое применение. УДХК уменьшает синтез холестерина (ХС) в печени, всасывание его в кишечнике и концентрацию в желчи, повышает растворимость ХС в желчевыводящей системе, стимулирует образование и выделение желчи. Препарат снижает литогенность желчи, вызывает усиление желудочной и панкреатической секреции,

усиливает активность липазы, оказывает гипогликемическое действие.

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 [7,8]. Прием УДХК при вирусных гепатитах сопровождался еще и улучшением течения сопутствующих болезней – ДЖВП, холецистита, ГЭРБ [8, 12]. УДХК успешно использована при рефлюкс-гастрите [9], функциональных расстройствах билиарного тракта [10] и билиарном сладже [11].

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, остается открытым. В российских литературных источниках преобладает мнение о позитивном опыте применения УДХК при НАЖБП. В рекомендациях РНОГ 2017 г. [12] приводятся убедительные литературные данные о позитивных результатах применения УДХК в лечении НАЖБП на стадии стеатогепатита. Рекомендации констатируют, что УДХК обладает плеiotропными свойствами, определяющими ее эффективность в терапии НАЖБП, цитопротективным, антиоксидантным и антифибротическим действием. Ожидаемый результат – снижение активности сывороточных трансаминаз и выраженности жировой дистрофии. 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. [13] Сообщается, что препараты УДХК оказывают комплексное позитивное воздействие на липидный обмен. Прием УДХК сопровождается увеличением концентрации ЛПВП и снижением ЛПНП. УДХК – патогенетическое средство при лечении НАЖБП, т.к. внутрипеченочный холестаз (ВПХ), являющийся основным объектом воздействия УДХК, возрастает при этом от стеатоза к стеатогепатиту и циррозу печени [14]. УДХК рассматривают как средство первичной и вторичной профилактики НАЖБП [15].

Подчеркивается, что прием УДХК при НАЖБП позволяет не только снизить уровень АЛТ, АСТ, ГГТ, но и уменьшить степень стеатоза и фиброза печени [16]. В 1991 году впервые продемонстрировано улучшение биохимических показателей и клинических проявлений вследствие приема УДХК при алкогольной болезни печени в стадии цирроза [17]. Позитивно оценивая результаты применения УДХК при алкогольных гепатитах, авторы дозы УДХК и длительность курса определяют этапом заболевания, так, аутоимунные и фиброзные изменения требуют курса в 6–12 и более месяцев. В дальнейшем было показано, что многообразие физиологических и иммунологических воздействий УДХК позволяет использовать ее при любых формах АБП [18, 19].

УДХК – активно используемый лекарственный препарат, количество нуждающихся в приеме УДХК возрастает и проблема выбора из имеющихся лекарств, содержащих эту кислоту, становится актуальной. Содержащий УДХК препарат Гринтерол® разрешен к применению в России с 2015 года. За этот период лекарственный препарат отмечен рядом исследований, свидетельствующих о позитивном эффекте Гринтерол® при различной патологии.

Гринтерол® успешно был применен при НАЖБП, билиарном сладже [20], при алкогольно-ассоциированных состояниях [21], при билиарном рефлюкс-эзофагите [22], дискинезии желчевыводящих путей [23].

Масштабное изучение полинозологического применения Гринтерола проведено в 2016–2017 годах.

Существенным моментом, влияющим на эффект лечебного препарата УДХК, является качество субстанции. Стоимость субстанции составляет примерно половину себестоимости лекарства. АО «Гриндекс» – крупнейший производитель субстанции УДХК и лекарственного препарата УДХК – Гринтерол®. Отличительной особенностью этого производства является полный цикл создания лекарства: от работы с экологически чистой желчью крупного рогатого скота и получения холевой кислоты до создания субстанции УДХК, микронизирования субстанции и наполнения капсул. Это гарантирует тщательный контроль – от качества сырья и субстанции до готовой лекарственной формы. Компания экспортирует субстанцию УДХК в страны ЕС, Японию, Россию. Производство системой автоматического управления обеспечивается современным и мощным технологическим оборудованием и соответствует самым высоким стандартам качества, сертифицировано и признано соответствующим правилам (НПП, GMP) ведущими мировыми фармацевтическими агентствами (ЕС, США, Япония, Австралия, Россия и др.: ISO 9001, ISO 14001, ISO 17025, ГОСТ9001–2011). Гринтерол® в настоящее время зарегистрирован в 22 странах, в том числе в России, Великобритании, Австралии, 11 странах ЕС. Имеет сертификат соответствия Европейской Фармакопее.

В 2016–2017 гг. проведено мультицентровое наблюдательное исследование «Оценка влияния терапии препаратом Гринтерол® на клинические симптомы и биохимические маркеры синдромов печеночного цитолиза и холестаза у пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей».

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, протокол исследования одобрен Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований России 13 мая 2016 года.

Целью данного проспективного, наблюдательного, неинтервенционного исследования была оценка эффективности и безопасности влияния терапии препаратом УДХК Гринтерол® на клинические симптомы и биохимические показатели синдромов цитолиза и холестаза у амбулаторных пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей (ЖВП).

В исследовании было предложено принять участие врачам-терапевтам и гастроэнтерологам, постоянно оказывающим амбулаторную помощь больным с заболеваниями гепатобилиарной системы.

Все формы регистрации результатов, заполняемые врачами и пациентами, были полностью анонимными.

Врачам не предоставляли бесплатно исследуемый препарат и не выдавали материалы рекламного или обучающего содержания, чтобы не оказывать влияние на включение больных в исследование.

Препарат Гринтерол® должен был быть назначен до включения в исследование, но не ранее чем за 2 недели. Базовую терапию продолжали в соответствии с нозологическими стандартами. Единственным ограничением для включения в исследование было отсутствие в схеме лечения других препаратов группы гепатопротекторных средств.

Динамика клинических данных и биохимических маркеров цитолиза и холестаза, оценка переносимости терапии проводилась трижды: исходная точка – визит 1 (включение в исследование), визит 2 и визит 3. Визит 2 происходил через 1 месяц  $\pm$  7 дней после визита 1, визит 3 происходил через 1 месяц  $\pm$  7 дней после визита 2. Таким образом, длительность исследования одного пациента составила 2 месяца.

Исследование проведено в 25 городах Российской Федерации. Всего в исследовании приняли участие 300 центров. Было проанализировано 10213 индивидуальных регистрационных карт. Для анализа отобрано 5615 информационно-регистрационных карт согласно выбранному списку нозологий.

#### Критерии включения в исследование:

- амбулаторные пациенты с гепатобилиарной патологией с повышением при биохимическом анализе крови активности одного или нескольких ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ), общего билирубина. Пациентам с выявленными биохимическими показателями холестаза (повышение ГГТП и ЩФ) Гринтерол® назначали по схеме 15 мг/кг/сут с разделением дозы на 2–3 приема. Пациентам без признаков холестаза Гринтерол® назначался по схеме 10 мг/кг/сут;

#### К критериям исключения из исследования отнесены:

- возраст менее 18 лет и более 65 лет;
- беременность, лактация;
- калькулезные холециститы, цирроз печени в стадии декомпенсации, выраженная печеночная/почечная недостаточность;
- пациенты, не подписавшие форму информированного согласия.

**Конечными точками являлись:** динамика показателей биохимического исследования крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, ГГТП, холестерин), основных клинических симптомов (боль и тяжесть в правом подреберье, горечь во рту, желтуха, запор, послабление стула/диарея) и оценка переносимости терапии.



**Рисунок 1.**  
Распределение обследованных по нозологическим формам

**Схема визитов и процедур.** Соответствие критериям включения/невключения оценивалось по результатам физикального обследования и лабораторных исследований, полученным во время визитов 1, 2 и 3.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи набора прикладных программ MS Excel 2007 и Statistica 6.0 (StatSoftInc, USA). Для сравнения групп по количественным признакам применялся U-критерий Манна-Уитни (для независимых групп), для сравнения показателей в динамике внутри групп – критерий Вилкоксона, для сравнения по бинарным признакам – Cochran Q test. Различия между несколькими группами показателей изучали с помощью метода ANOVA Краскела-Уоллиса. Полученные различия считали достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

Исследование включало 207 пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП), 172 пациента с лекарственным поражением печени (ЛПП), 774 пациента с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), 641 пациент с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ), 226 пациентов с циррозом печени (ЦП), 3625 пациентов с хроническим холециститом и билиарным сладжем (ХХБС) (рис. 1).

Средний возраст пациентов с АБП составил  $48,5 \pm 11,09$  лет, ЛПП –  $48,1 \pm 11,86$  год, НАЖБП –  $49,0 \pm 10,58$  лет, ХВГ –  $41,9 \pm 11,48$  лет, ЦП –  $52,7 \pm 10,03$  года, ХХБС –  $47,9 \pm 12,59$  лет.

При АБП в 2,86 раз преобладали лица мужского пола, при ЛПП, НАЖБП и ХХБС в 2 раза чаще – женского пола, ХВГ и ЦП мужчины и женщины были в равных долях.

## Результаты применения Гринтерола в лечении алкогольной болезни печени

В наблюдение было принято 207 пациентов с АБП. На визите 1 предъявляли жалобы на боль и тяжесть в правом подреберье 86,4% пациентов группы, горечь во рту – 57,0% пациентов, желтуху – 39,1% пациентов, запор – 22,2% пациентов, диарею – 38,1% пациентов, другие жалобы были у 28% пациентов. На фоне лечения отмечено значительное уменьшение выраженности всех симптомов заболевания.

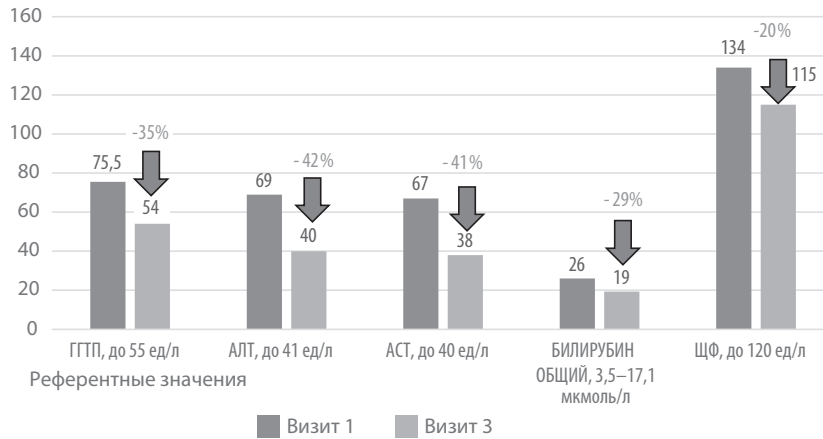
**Маркеры цитолиза и холестаза:** на визите 1 (табл. 1) медианы ГГТП были выше нормы у 78,4% пациентов группы, АЛТ – у 89,8% пациентов,

АСТ – у 90,8% пациентов, билирубина – у 34,9% пациентов, ЩФ – у 64,7% пациентов. К концу исследования на визите 3 отмечено снижение значений медиан АЛТ, АСТ (69,00 и 39,60  $p < 0,001$  и 67,00, 38,00  $p < 0,0001$ ) соответственно на визитах 1 и 3. На фоне терапии отмечалось снижение ЩФ (134,00 и 114,00,  $p < 0,001$ ). Средние значения билирубина были исходно повышенными и составили  $34,94 \pm 28,013$ . На фоне терапии на визитах 2 и 3 отмечалось снижение медиан между начальной и конечной точками (26,00 и 19,10),  $p < 0,001$ .

Симптом	Количество больных n		Снижение выраженности симптомов между 1 и 3 визитами
	Визит 1	Визит 3	
Боль и тяжесть в правом подреберье	179	16	-91%
Горечь во рту	118	20	-83%
Желтуха	81	3	-96%
Запор	46	5	-89%
Послабление стула/диарея	79	6	-92%

**Таблица 1.**  
Динамика клинических симптомов у пациентов с АБП

**Рисунок 2.**  
Динамика медиан биохимических показателей в группе АБП



## Результаты применения Гринтерола в лечении лекарственных поражений печени

Под наблюдением было 172 пациента с ЛПП. На Визите 1 пациенты в группе ЛПП предъявляли жалобы на боль и тяжесть в правом подреберье – 76,7% пациентов, горечь во рту – 57,5% пациентов, желтуху – 29,1% пациентов, запор 24,4% пациентов,

диарею 23,2% пациентов, другие жалобы были у 23,8% пациентов. Как видно из таблицы 2, при оценке динамики клинической симптоматики наблюдалось снижение выраженности симптомов заболевания.

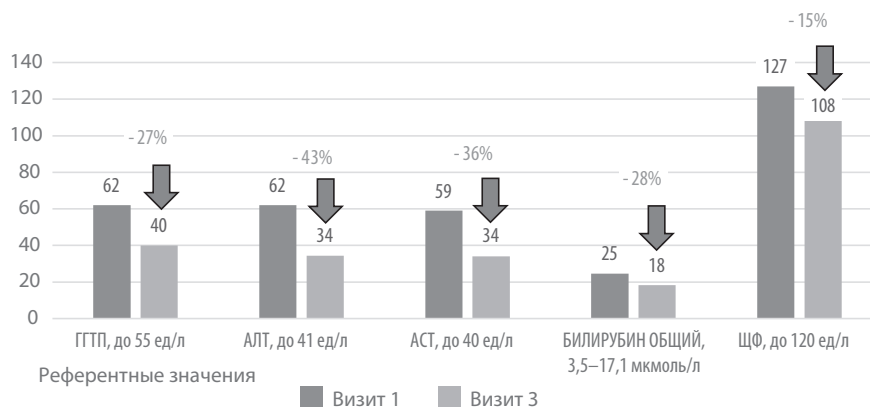
**Таблица 2.**  
Динамика симптомов у пациентов с ЛПП

Симптом	Количество больных n		Снижение выраженности симптомов между 1 и 3 визитами
	Визит 1	Визит 3	
Боль и тяжесть в правом подреберье	131	9	-93%
Горечь во рту	99	9	-91%
Желтуха	50	4	-92%
Запор	42	6	-86%
Послабление стула/диарея	40	11	-73%

**Маркеры цитолиза и холестаза:** на визите 1 были повышенными значения ГГТП у 70,9% пациентов, АЛТ был выше нормы у 91,8% пациентов, АСТ – у 90,1% пациентов, билирубина – у 34,9% пациентов и ЩФ – у 46,7% пациентов. На фоне терапии положительная динамика показателей отражена на рисунке 3. По результатам терапии на визите 3 отмечалось снижение значений медиан ГГТП (63,50 и 40,00). Отличие между значениями этих лабораторных маркеров на визитах 1

и 3 было достоверным ( $p < 0,001$ ). Также в этой группе отмечалось достоверное снижение значений медиан АЛТ (62,00 и 35,00,  $p < 0,001$ ) и АСТ (58,00 и 34,00),  $p < 0,0001$ , относительно визита 1. На фоне терапии отмечалось снижение медианы ЩФ (125,50 и 110,00),  $p < 0,001$  и снижение медианы билирубина между визитами 1 и 3 (24,00 и 18,00),  $p < 0,001$ . Холестерин находился в пределах референтных значений и практически не изменился (5,80 и 5,50).

**Рисунок 3.**  
Динамика медиан биохимических показателей в группе ЛПП к визиту 3



## Результаты применения Гринтерола в лечении неалкогольной жировой болезни печени

Под наблюдением находилось 774 пациента. На визите 1 пациенты с НАЖБП предъявляли жалобы на боль и тяжесть в правом подреберье – 87,0% пациентов, горечь во рту – 57,3% пациентов, желтуху – 13,7% пациентов, запор – 27,3% пациентов,

диарею – 23,5% пациентов. На визите 3 уменьшение болевого синдрома наблюдалось у 95% пациентов, горечи во рту – у 93% пациентов, желтухи – у 93% пациентов, запора – у 85% пациентов, диареи – у 87% пациентов.

Симптом	Количество больных n		Снижение выраженности симптомов между 1 и 3 визитами
	Визит 1	Визит 3	
Боль и тяжесть в правом подреберье	673	34	-95%
Горечь во рту	444	31	-93%
Желтуха	106	7	-93%
Запор	211	32	-85%
Послабление стула/диарея	182	24	-87%

Таблица 3. Динамика выраженности клинических симптомов у пациентов с НАЖБ

**Маркеры цитолиза и холестаза:** исходно на визите 1 значение показателей ГГТП был выше нормы у 67,4% пациентов группы, АЛТ – у 92,1% пациентов, АСТ – у 88,1% пациентов и ЩФ – у 52,9% пациентов.

На фоне терапии отмечалось снижение медиан ГГТП (55,50 и 39,00) и ЩФ (124,00 и 102,00),  $p < 0,001$ . Холестерин находился в пределах референтных значений и практически не изменился

между начальной и конечной точками в процессе терапии (5,80 и 5,50). Средние значения билирубина были исходно повышенными. Как показано на рисунке 4, на фоне терапии также отмечалось достоверное снижение медиан билирубина между начальной и конечной точками (20,50 и 17,00,  $p < 0,001$ ), АЛТ (68,00 и 36,00,  $p < 0,001$ ) и АСТ (56,00 и 34,00,  $p < 0,0001$ ).

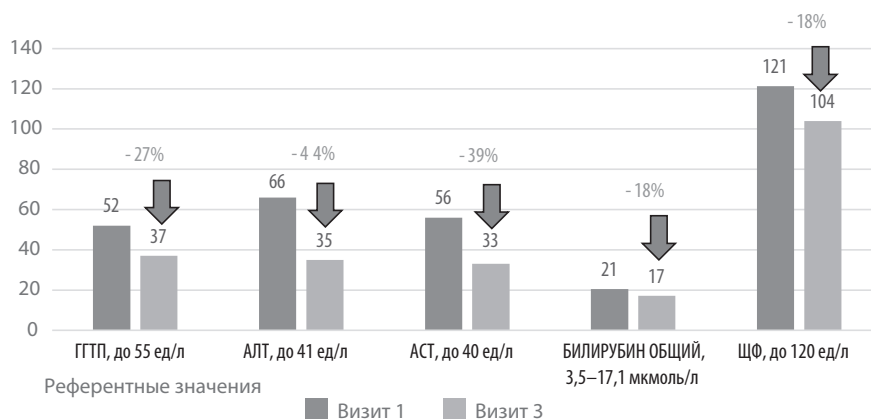


Рисунок 4. Динамика медиан биохимических показателей в группе НАЖБ к визиту 3

## Результаты применения Гринтерола в лечении хронических вирусных гепатитов

На визите 1 пациенты с ХВГ (641 человек) предъявляли жалобы на боль и тяжесть в правом подреберье – 83,1% пациентов, горечь во рту – 42,1% пациентов, желтуху – 12,6% пациентов, запор – 29,8% пациентов, диарею – 14,5% пациентов, другие

жалобы были у 36,4% пациентов. В ходе проводимой терапии на визите 3 зарегистрировано уменьшение болевого синдрома у 91% пациентов, горечи во рту – у 90,0% пациентов, желтухи – у 91% пациентов, запора – у 74% пациентов, диареи – у 76% пациентов.

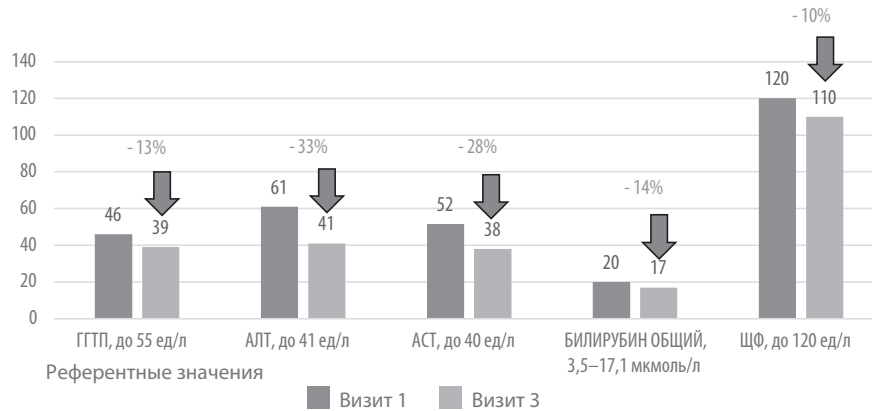
Симптом	Количество больных n		Снижение выраженности симптомов между 1 и 3 визитами
	Визит 1	Визит 3	
Боль и тяжесть в правом подреберье	533	48	-91%
Горечь во рту	270	27	-90%
Желтуха	81	7	-91%
Запор	191	50	-74%
Послабление стула/диарея	93	22	-76%

Таблица 4. Динамика клинических симптомов у пациентов с ХВГ

**Маркеры цитолиза и холестаза:** на визите 1 у пациентов этой группы наблюдалось повышение показателей цитолиза и холестаза. Уровень ГГТП был выше нормы у 51,7% пациентов, АЛТ – у 88,1% пациентов, АСТ – у 86,4% пациентов. Средние значения билирубина и холестерина были в пределах референтного значения. ЩФ исходно была выше нормы у 51,3% пациентов. К концу исследования у пациентов этой группы наблюдалось снижение значений медианы ГГТП (68,00 и 52,00), имеющих достоверные отличия между значениями, полученными на

визитах 1 и 3 ( $p < 0,001$ ). Отмечено снижение значений медиан АЛТ (60,00 и 41,00,  $p < 0,001$ ), АСТ (51,30 и 37,00,  $p < 0,0001$ ) от первого визита к третьему. На фоне терапии также отмечалось снижение медианы ЩФ к третьему визиту (124,00 и 102,00),  $p < 0,001$ . Холестерин находился в пределах референтных значений и практически не изменился между начальной и конечной точками в процессе терапии (5,90 и 5,40). Средние значения билирубина имели тенденцию к снижению медианы между начальной и конечной точками исследования (20,00 и 17,00),  $p < 0,001$ .

**Рисунок 5.**  
Динамика медиан биохимических показателей в группе ХВГ к визиту 3



### Результаты применения Гринтерола в лечении цирроза печени

Наблюдалось 256 пациентов данной группы. Пациенты с ЦП предъявляли жалобы на боль и тяжесть в правом подреберье – 90,0% пациентов, горечь во рту – 71,8% пациентов, желтуху – 46,8% пациентов, запор – 42,9% пациентов, диарею – 19,5% пациентов.

В таблице 5 представлена динамика снижения выраженности симптомов заболевания. На Визите 3 уменьшение болевого синдрома было у 87% пациентов, горечи во рту – у 89% пациентов, желтухи – у 98% пациентов, запора – у 96% пациентов.

**Таблица 5.**  
Динамика клинических симптомов у пациентов с ЦП

Симптом	Количество больных n		Снижение выраженности симптомов между 1 и 3 визитами
	Визит 1	Визит 3	
Боль и тяжесть в правом подреберье	230	30	-87%
Горечь во рту	184	20	-89%
Желтуха	120	2	-98%
Запор	110	4	-96%

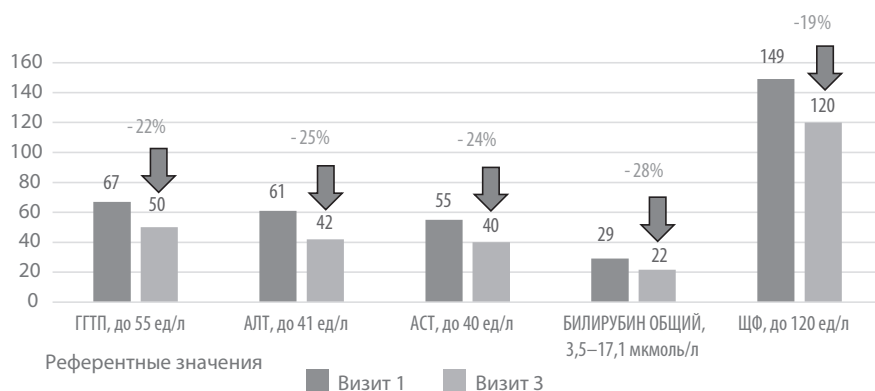
**Маркеры цитолиза и холестаза:** на визите 1 показатели ГГТП были выше нормы у 76,1% пациентов группы, АЛТ – у 88,6% пациентов, АСТ – у 89,8% пациентов, билирубина – у 85,7%, ЩФ – у 77,7% пациентов.

На терапии к визиту 3 отмечено достоверное снижение значений медиан ГГТП (68,00 и 52,00), АЛТ (62,90 и 42,00),  $p < 0,001$ , АСТ (60,00 и 41,00),  $p < 0,0001$  и билирубина (29,00 и 21,20). На фоне терапии отмечалось также достоверное снижение медианы ЩФ (150,00 и 120,00,  $p < 0,001$ ) (рис. 6).

### Результаты применения Гринтерола в лечении больных хроническим холециститом, билиарным сладжем (ХХБС)

Наблюдали 3625 пациентов группы. Предъявляли жалобы на боль и тяжесть в правом подреберье 91,7% пациентов, горечь во рту – 80,3% пациентов, желтуху – 6,8% пациентов, запор 46,9% пациентов, диарею –

15,7% пациентов. В ходе проводимой терапии на визите 3 уменьшение болевого синдрома отмечали 90% пациентов, уменьшение горечи во рту – у 88% пациентов, нормализация стула наблюдалась у 95% пациентов.



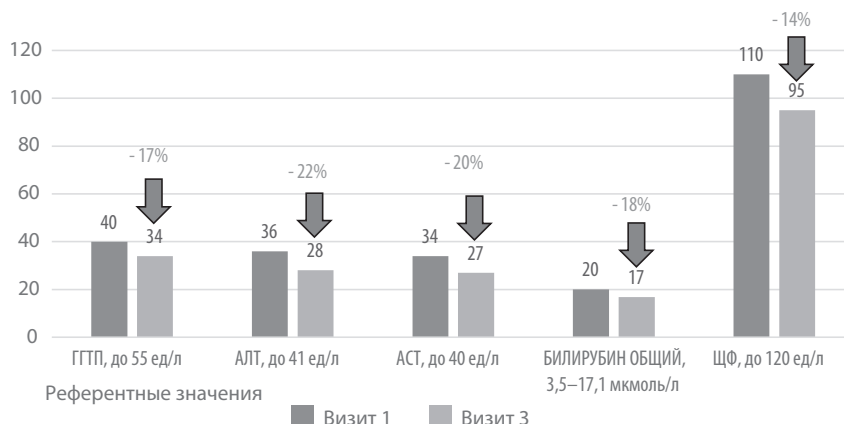
**Рисунок 6.**  
Динамика медиан биохимических показателей в группе ЦП к визиту 3

Симптом	Количество больных n		Снижение выраженности симптомов между 1 и 3 визитами
	Визит 1	Визит 3	
Боль и тяжесть в правом подреберье	3324	332	-90%
Горечь во рту	2911	349	-88%
Запор	1700	255	-85%
Послабление стула/диарея	569	28	-95%

**Таблица 6.**  
Динамика клинических симптомов больных ХХБС

**Маркеры цитолиза и холестаза:** исходно на визите 1 были повышены показатели ГГТП у 43% пациентов группы, АЛТ – у 51,6% пациентов, АСТ – у 51,8% пациентов, ЩФ – у 35,6% пациентов. На терапии к визиту 3 отмечено снижение значений медиан

ГГТП (40,00 и 34,00), АЛТ (35,40 и 28,00) относительно медиан, полученных на визите 1. Отмечены достоверные отличия между значениями медианы АСТ (34,00 и 27,10). На фоне терапии также отмечалось снижение медианы ЩФ (110,00 и 95,00),  $p < 0,001$ .



**Рисунок 7.**  
Динамика медиан биохимических показателей в группе ХХБС к визиту 3

## Побочные эффекты приема Гринтерола

В результате анализа параметров безопасности Гринтерола в наблюдательном исследовании у 57 пациентов наблюдались нежелательные реакции легкой степени тяжести, не требующие отмены препарата. Из них у 11 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, хроническими вирусными гепатитами на визите 3

нежелательные реакции сохранялись. Основным нежелательным явлением была диарея, не требовавшая отмены препарата, а только коррекции диеты. Пациенты с алкогольной болезнью печени, лекарственными поражениями печени и циррозом к визиту 3 нежелательные реакции не отмечали.

Сообщения о нежелательных эффектах, связанных с приемом Гринтерола*			
Нежелательный эффект	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Да	0,36%	0,27%	0,22%



## Заключение

Проведенное на большом объеме наблюдений изучение эффекта приема препарата УДХК Гринтерол® продемонстрировало позитивное влияние на клиническую картину и сывороточные маркеры печеночного цитолиза и холестаза. Включенные в обследование группы соответствовали профилю повседневной поликлинической практики. Во всех группах прием Гринтерола приводил к уменьшению болей, а также симптомов желудочной, желчной и кишечной диспепсии. Улучшение клинического статуса сопровождалось уменьшением активности сывороточных маркеров внутрипеченочного холестаза – ГГТП и ЩФ, печеночного цитолиза – АЛТ, АСТ, а также концентрации билирубина. Степень снижения достигла уровня нормальных значений, так что можно говорить

об отсутствии у лиц, принимающих Гринтерол®, биохимических признаков холестаза и печеночного цитолиза после проведенного курса Гринтерола.

Оценка безопасности терапии Гринтеролом продемонстрировала минимальные нежелательные явления, не приводящие к отмене препарата.

Целесообразно, опираясь на успешный опыт проведенного исследования, продолжить изучение результатов применения Гринтерола, включить пациентов старше 65 лет в группах с билиарным сладжем и хроническим холециститом, а при НАЖБП включить группу лиц, принимающих статины и женщин, принимающих ЗГТ. По результатам исследования использование лекарственного препарата Гринтерол® представляется весьма целесообразным для лечения заболеваний гепатобилиарной системы.

## Литература | Reference

1. *Гриневиц В.Б., Сас Е.И.* Физиологические эффекты желчных кислот // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2017. – № 2. – С. 87–91.  
*Grinevich V.B., Sas E.I.* Physiological effects of bile acids. RMJ. Medical review. 2017. No. 2, Pp. 87–91. (in Russian)
2. *Лапина Т.Л., Картавенко И.М.* Урсодезоксихолевая кислота: влияние на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 6. – С. 51.  
*Lapina TL, Kartavenko IM.* Ursodeoxycholic acid: effect on the mucosa of the upper gastrointestinal tract. Ros Zhurn Gastroenterologii i Gepatologii Koloproktologii. 2007; no. 17(6), pp. 51–7. (In Russian)
3. *Чукаева И. И., Орлова Н.В.* Ведение пациента с рефрактерным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2. – № 34. – С. 22–27.  
*I. I. Chukaeva, N. V. Orlova.* Clinical management of patient with refractory gastroesophageal reflux disease. Medicinskij alfavit 2017, vol. 2 no. 34 pp 22–27 (In Russian)
4. *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.
5. *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.
6. *Ильченко А.А.* Болезни желчного пузыря и желчных путей: Рук-во для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 880 с.  
*Ilchenko A.A.* Bolezni zhelchnogo puzyrya i zhelchnykh putej [Diseases of the gallbladder and biliary tracts], Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011, p. 880 (in Russian)
7. *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.
8. *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.  
*Rejzis A.R., Matanina N. V., Nikitina T. S., et al.* Primene- nie preparatov ursodezoksikholevoj kisloty (Ursosana) v lechenii ostrykh i khronicheskikh virusnykh gepatitov [The use of drugs ursodeoxycholic acid (ursosan) in the treatment of acute and chronic viral hepatitis], informat- sionnoe pis'mo FGUN CNIIE Rospotrebнадзора, 2006, pp. 1–19 (in Russian)
9. *Лапина Т.Л., Картавенко И.М., Ивашкин В.Т.* Пато- генетическое и терапевтическое значение желчных кислот при рефлюкс-гастрите // РЖГТК. – 2015. – № 1. – С. 86–93.  
*T.L. Lapina, I.M. Kartavenko, V.T. Ivashkin* Pathogen- ic and therapeutic role of bile acids at reflux-gastritis, Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Col- oproctology, 2016 vol. 25, no. 1, pp. 86–93 (in Russian)
10. *Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А.* Алгоритм ведения пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта // Лечащий врач. – 2013. – № 4. – С. 52–59.  
*Mehtiyev S.N., Mehtiyev O.A.* Algorithm for the man- agement of patients with functional disorders of the biliary tract. Lechaschiy Vrach, 2013, no. 4, pp. 52–59. (in Russian)
11. *Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Еременко О.А., Шапошникова О. Ф., Макарова М. С.* Билиарный сладж как начальная стадия желчнокаменной бо- лезни возможности терапии и профилактики. // Медицинский совет. – 2017. – № 5. – С. 65–69.  
*O. N. Minushkin, L. V. Maslovsky, O. A. Eremenko, O. F. Shaposhnikova, M. S. Makarova.* Biliary sludge as the initial stage of cholelithiasis. Therapy and prevention, Meditsinskiy Sovet, 2017, no. 5, pp. 65–69 (in Russian).
12. *Лазебник Л.Б. и др.* Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомен- дации для терапевтов, 2-я версия) // Эксперимен- тальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 2. – С. 22–37.  
*Lazebnik L.B. et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: clinic, diagnostics, treatment, Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 138 (2), pp. 22–37 (in Russian)
13. Диспансерное наблюдение больных хронически- ми неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические ре- комендации. Под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина.

- М.: 2014–112 с. Интернет-ресурс: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.gpniz.ru>
- Bojtsov S. A., Chuchalin A. G.* Dispersernoe nablyudenie bol'nykh khronicheskimi neinfektsionnymi zabolevaniyami i patsientov s vysokim riskom ikh razvitiya [Clinical follow-up of patients with chronic non-infectious diseases and patients at high risk of their development], Moscow, 2014, p. 112 (In Russian)
14. *Шиповская А. А., Дуданова О. П.* Внутрипеченочный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени //Терапевтический архив.– 2018.– Т. 90.– № 2.– С. 69–74. *A. A. Shipovskaya, O. P. Dudanova.* Intrahepatic cholestasis in nonalcoholic fatty liver disease. Therapeutic Archive, 2018, vol. 90, no. 2, pp. 69–74 (in Russian)
  15. *Казюлин А. Н.* Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз //РМЖ.– 2017.– Т. 25.– № 17.– С. 1248–1257. *Kazyulin A. N.* Place of ursodeoxycholic acid in the therapy of non-alcoholic fatty liver disease at different stages: steatosis, steatohepatitis, fibrosis / cirrhosis, RMJ. 2017. No. 17. pp. 1248–1257 (in Russian)
  16. *Oh B, Choi WS, Park SB, Cho B, Yang YJ, 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.
  17. *Plevris J. N., Hayes P. C., Bouchier I. A. D.* Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease. Gastroenterol // Hepatol. 1991; 3: 6536–6541.
  18. *Roma M.G., Toledo F.D., Boaglio A. C. et al.* Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications // Clin. Sci. (Lond.). 2011. Vol. 121. № 12. P. 523–544.
  19. *Ландарь Л. Н., Чудаков Н. В.* Терапевтическое лечение алкогольной болезни печени //Наука и образование: сохраняя прошлое, создаём будущее.– 2018.– С. 210–214. *Landar' L. N., CHudakov N. V.* Alcoholic liver disease, therapeutic treatment, Nauka i obrazovanie: sokhranaya proshloe, sozdayom budushhee, 2018, pp. 210–214. (in Russian)
  20. *Махов В. М., Угрюмова Л. Н., Балахонов А. А., Мамиева З. А.* Урсодезоксихолевая кислота: взгляд терапевта // Медицинский совет. 2017. № 5. С. 112–116 *V. M. Makhov, L. N. Ugryumova, A. A. Balakhonov, Z. A. Mamieva* Ursodezoksiholevaja kislota: vzglyad terapevta // Meditsinskiy совет. 2017. № 5. С. 112–116 (in Russian)
  21. *Вёрткин А. Л., Торубаров С. Ф.* Алкоголь-ассоциированные состояния в клинике внутренних болезней. Определение, диагностика, тактика ведения // Амбулаторный прием.– 2017.– Т. 3.– № 1.– С. 57–62. *Vertkin A. L., Torubarov S. F.* Alkogol'-assotsiirovannyye sostoiianiia v klinike vnutrennikh boleznei. Opredelenie, taktika vedeniia. Ambulatornyi priem. 2017; 1 (3): 57–62. (in Russian)
  22. *Минушкин О. Н., Зверков И. В., Скибина Ю. С.* Некоторые подходы к лечению больных хроническим (билиарным) рефлюкс-гастритом //Медицинский алфавит.– 2017.– Т. 2.– № 19.– С. 28–31. *O. N. Minushkin, I. V. Zverkov, Yu. S. Skibina.* Some approaches to treatment of patients with chronic (biliary) reflux gastritis, Medical Alphabet, 2017, vol. 2, no. 19, pp. 28–31. (in Russian)
  23. *Полунина Т. Е.* Дискинезия желчевыводящих путей. Римский консенсус IV //Терапия.– 2017.– № 6.– С. 100–112. *Polunina T. E.* Biliary dysfunction. Rome Consensus IV. Therapy. 2017;6(16), pp. 100–112. (in Russian)