

Профилактика билиарной патологии на фоне терапии агонистами глюкагоноподобного пептида-1

Е. А. Лялюкова

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, lyalykova@rambler.ru,

<https://orcid.org/0000-0003-4878-0838>

Резюме

Введение. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в последние годы стали важными препаратами в лечении пациентов с метаболическими расстройствами, в частности сахарным диабетом 2-го типа и ожирением, благодаря их свойствам улучшать гликемический профиль и приводить к снижению веса за счет усиления секреции инсулина, снижения высвобождения глюкагона и замедления моторики желудка, способствуя длительному чувству насыщения и снижая аппетит. Однако несмотря на их клиническую эффективность применение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 связано с повышенным риском заболеваний желчного пузыря, особенно при длительном использовании и высоких дозах.

Цель работы. Представить современные клинические данные о частоте и тяжести побочных эффектов со стороны желчного пузыря и желчевыводящих путей у пациентов, получающих терапию агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, возможностях профилактики, эффективности применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у данной категории больных. В обзоре рассматриваются потенциальные механизмы, посредством которых агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 могут способствовать развитию заболеваний желчевыводящих путей. Результаты систематических обзоров и метаанализов, рандомизированных клинических исследований последних лет свидетельствуют о повышении риска заболеваний желчного пузыря и билиарной системы на фоне терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. Риск наиболее высок при использовании высоких доз, длительной терапии и у пациентов, принимающих препараты для снижения веса и лечения сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Лялюкова Е. А. Профилактика билиарной патологии на фоне терапии агонистами глюкагоноподобного пептида-1. Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 101-108. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.014>

Конфликт интересов. Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Prevention of biliary diseases associated with GLP-1 receptor agonist therapy

Elena A. Ljaljukova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia, lyalykova@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4878-0838>

Abstract

Background. In recent years, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1a) have emerged as pivotal therapeutic agents in the management of metabolic disorders, particularly type 2 diabetes mellitus and obesity. This is due to their ability to improve glycemic control and facilitate weight loss by enhancing insulin secretion, suppressing glucagon release and delaying gastric emptying by promoting prolonged satiety and reducing appetite. However, despite their clinical efficacy, therapy with GLP-1RAs has been associated with an increased risk of gallbladder disease, especially with prolonged use and higher doses.

Objective. The aim of this study is to evaluate current clinical data regarding the incidence and severity of adverse effects involving gallbladder and biliary tract in patients receiving GLP-1 α therapy, to evaluate potential prevention strategies and to assess the efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) in this patient population. The objective of this review is to examine the potential mechanisms through which GLP-1 receptor agonists may contribute to the development of biliary tract diseases. Recent systematic reviews, meta-analyses and Randomized Controlled Trials (RCTs) indicate an increased risk of gallbladder and biliary tract diseases with GLP-1 receptor agonist therapy. The risk is highest with high-dose and long-term therapy, as well as in patients treated for weight loss and type 2 diabetes mellitus (T2DM). The increased risk of gallbladder diseases associated with GLP-1 receptor agonists therapy has important clinical implications necessitating careful monitoring of the gallbladder and biliary tract before initiation, as well as of patients receiving GLP-1 receptor agonist

therapy. UDCA positively affects cholestasis, reduces the inflammation and improves metabolic parameters; therefore, it is recommended for the prevention and treatment of adverse events associated with GLP-1 receptor agonist therapy.

Keywords: cholelithiasis, GLP-1 receptor agonists, ursodeoxycholic acid

For citation: Ljaljukova E. A. Prevention of biliary diseases associated with GLP-1 receptor agonist therapy. *Lechaschi Vrach*. 2026; 4 (29): 101-108. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.014>

Conflict of interests. Not declared.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ар-ГПП-1) представляют собой синтетически произведенные рекомбинантные полипептиды, разработанные для имитации эффектов природного ГПП-1, но с более длительным действием. В отличие от природного ГПП-1, который быстро расщепляется дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4), ар-ГПП-1 структурно модифицированы и сохраняют устойчивость к деградации под действием ДПП-4. Эта модификация позволяет им оставаться активными в течение более длительного времени, обеспечивая пролонгированный терапевтический эффект [1].

Ар-ГПП-1 оказывают системное действие на органы и ткани: через механизмы центральной регуляции эти препараты способствуют снижению потребления пищи и воды и нормализуют поведение, связанное с насыщением, одновременно способствуя нейропротекции. В печени агонисты рецепторов ГПП-1 снижают глюконеогенез и стеатоз, одновременно усиливая гликолиз и синтез гликогена [2].

Воздействие на мышцы включает повышение чувствительности к инсулину и поглощения глюкозы. Ар-ГПП-1 улучшают сократительную способность миокарда, увеличивают сердечный выброс, поглощение глюкозы, усиливают вазодилатацию и защищают миоциты от апоптоза [2]. Препараты способствуют также диурезу и натрийурезу, улучшая функцию почек [2], снижают моторику и замедляют опорожнение желудка, что способствует улучшению гликемического контроля и продлению чувства сытости [2].

В поджелудочной железе ар-ГПП-1 увеличивают синтез и секрецию инсулина, а также пролиферацию и выживаемость β -клеток, одновременно снижая секрецию глюкагона и апоптоз. Наконец, в костной ткани данные препараты стимулируют костеобразование и увеличивают кост-

ную массу. Перечисленные эффекты демонстрируют многогранный терапевтический потенциал ар-ГПП-1 в лечении метаболических расстройств с особым акцентом на необходимость мониторинга осложнений, связанных с желчным пузырем, моторика и сократительная способность которого снижаются [2].

Учитывая влияние на снижение веса, моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сократительную способность желчного пузыря, применение ар-ГПП-1 может усиливать риски развития желчнокаменной болезни (ЖКБ) [2]. Механизмы, посредством которых ар-ГПП-1 способствуют формированию заболеваний желчного пузыря, не полностью изучены.

Целью данного обзора было представить современные клинические данные о частоте и тяжести побочных эффектов со стороны желчного пузыря и желчевыводящих путей (ЖВП) у пациентов, получающих терапию ар-ГПП-1, в возможностях профилактики и эффективности применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) у данной категории пациентов. В обзоре рассматриваются потенциальные механизмы, посредством которых ар-ГПП-1 могут способствовать развитию заболеваний ЖВП с акцентом на роль подавления холецистокинина, сигнализации рецепторов желчных кислот (ЖК) и др. В обзоре представлен алгоритм снижения риска развития заболеваний ЖВП у пациентов, получающих ар-ГПП-1.

Недавно проведенные метаанализы и систематические обзоры подтвердили связь между применением ар-ГПП-1 и повышенным риском заболеваний ЖВП и желчного пузыря, особенно ЖКБ [1-5].

Анализ данных FAERS за 2005-2021 гг. выявил 36 случаев острого холецистита, связанных с применением ар-ГПП-1, причем почти половина случаев возникла в течение 90 дней после начала терапии [2].

Проведены систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых в общей сложности было включено 76 исследований при участии 103 371 пациента (средний возраст $57,8 \pm 6,2$ года; 40,5% женщин). Во всех включенных исследованиях рандомизация к лечению ар-ГПП-1 была связана с повышенным риском заболеваний желчного пузыря или ЖВП (относительный риск, ОР, равнялся 1,37; 95% доверительного интервала, ДИ, составили 1,23-1,52), в частности ЖКБ (ОР 1,27; 95% ДИ 1,10-1,47), холецистита (ОР 1,36; 95% ДИ 1,14-1,62) и заболевания ЖВП (ОР 1,55; 95% ДИ 1,08-2,22).

Применение ар-ГПП-1 также было связано с повышенным риском заболеваний желчного пузыря или ЖВП в исследованиях, посвященных снижению веса ($n = 13$; ОР 2,29; 95% ДИ 1,64-3,18) и сахарному диабету (СД) 2-го типа ($n = 63$; ОР 1,27; 95% ДИ 1,14-1,43; $p < 0,001$ для взаимодействия). В ходе всех включенных исследований применение ар-ГПП-1 было связано с более высоким риском заболеваний желчного пузыря или ЖВП при более высоких дозах (ОР 1,56; 95% ДИ 1,36-1,78) по сравнению с более низкими дозами (ОР 0,99; 95% ДИ 0,73-1,33; $p = 0,006$ для взаимодействия) и с более длительным применением (ОР 1,40; 95% ДИ 1,26-1,56) по сравнению с более коротким применением (ОР 0,79; 95% ДИ 0,48-1,31; $p = 0,03$ для взаимодействия) [3].

Исследование взаимосвязи между ар-ГПП-1 и ингибиторами ДПП-4 и заболеваниями ЖВП в формате анализа фармаконадзора Китая опубликовано в 2025 году [1]. Выявлено 2215 сообщений о побочных эффектах со стороны ЖВП, 1709 из которых были связаны с ар-ГПП-1 и 506 — с ингибиторами ДПП-4. Ингибиторы ДПП-4 показали значительную связь с заболеваниями ЖВП (отношение шансов, ОШ, 3,09; 95% ДИ 2,83-3,37), особенно ситаглиптин (ОШ 3,46; 95% ДИ 3,13-

3,83). Хотя общая связь для ар-ГПП-1 (ОШ 1,60; 95% ДИ 1,52-1,68) не была статистически значимой, семаглутид (ОШ 4,06; 95% ДИ 3,76-4,39) и лираглутид (ОШ 3,88; 95% ДИ 3,50-4,29) показали существенный риск. Авторами сделан вывод, что применение ингибиторов ДПП-4 потенциально связано с заболеваниями ЖВП, что требует контроля за терапией. Хотя общая связь с ар-ГПП-1 не была статистически значимой, в отношении отдельных препаратов были выявлены факторы, указывающие на необходимость повышения осведомленности врачей о риске побочных эффектов со стороны ЖВП [1].

С. Тао и соавт. (2025) опубликовали данные о нежелательных явлениях, связанных с холециститом и ЖКБ, вызванных ар-ГПП-1, из базы данных Системы отчетности о нежелательных явлениях FDA (англ. Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств Министерства здравоохранения и социальных служб США) с первого по второй квартал 2024 года. Выявлено 1829 сообщений, в которых ар-ГПП-1 были указаны в качестве основного препарата, вызвавшего развитие патологии желчного пузыря и ЖВП у 1651 пациента. Большинство случаев наблюдалось у пациентов в возрасте 45 лет и старше, при этом значительно более высокая распространенность отмечалась у женщин. Медианное время начала холецистита и ЖКБ, вызванных ар-ГПП-1, составило 182 дня, при этом наблюдались вариации в зависимости от препарата, пола и возрастной группы [4].

Эти и некоторые другие клинические данные свидетельствуют об острой необходимости изучения основных механизмов, посредством которых ар-ГПП-1 могут повышать риски, связанные с патологией желчного пузыря и ЖВП [1-5].

Хотя потеря веса сама по себе является признанным фактором образования камней в желчном пузыре, она не полностью объясняет увеличение частоты их появления, наблюдаемое при применении ар-ГПП-1.

Ар-ГПП-1 влияют на функцию желчного пузыря посредством нескольких механизмов, которые могут увеличить риск заболеваний ЖВП (рис. 1).

Важным механизмом является подавление секреции холецистокинина (ХЦК) – гормона, необходимого для сокращения желчного пузыря, чья основная физиологическая функция заключается в депонировании и концентрировании желчи, поступающей из печени. Вне приемов пищи желчный пузырь накапливает желчь, концентрируя ее путем всасывания воды и электролитов [6, 7]. В ответ на прием пищи, особенно содержащей жиры, энтероэндокринными клетками тонкого кишечника вырабатывается ХЦК, и желчь поступает в кишечник, обеспечивая эмульгирование и всасывание пищевых жиров.

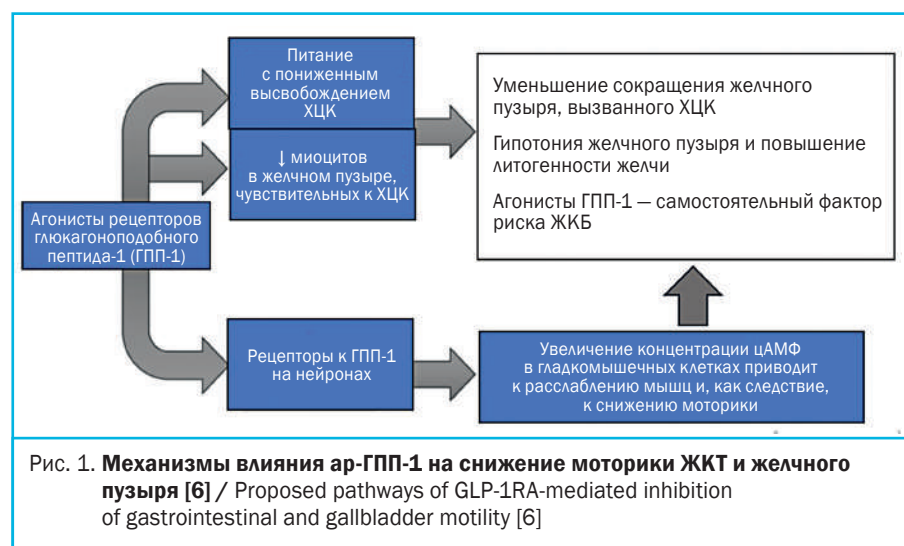
ХЦК играет ключевую роль в регуляции функции желчного пузыря. Связываясь с рецепторами ХЦК на гладкомышечных клетках стенки желчного пузыря, ХЦК вызывает его сокращение и выводит концентриро-

ванную желчь через пузырный проток в общий желчный проток, а затем в тонкий кишечник. В то же время ХЦК вызывает расслабление сфинктера Одди – клапана, контролирующего поток желчи и ферментов поджелудочной железы в тонкий кишечник. Помимо прямого воздействия на сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди, ХЦК действует на нейронные пути, регулирующие как функцию желчного пузыря, так и чувство насыщения [6, 7].

В тонком кишечнике ХЦК связывается с соответствующими рецепторами на афферентных нейронах блуждающего нерва, инициируя передачу сигналов в ядро в стволе головного мозга. Эта сигнализация запускает высвобождение нейромедиаторов, вызывающих чувство насыщения, одновременно координируя высвобождение желчи в зависимости от содержания жира в пище [5, 6].

J. F. Rehfeld с соавт. (2018) показали, что ар-ГПП-1 снижают постпрандиальное высвобождение ХЦК, что приводит к недостаточному постпрандиальному опорожнению желчного пузыря. Это нарушение сократительной функции вызывает застой желчи, в результате которого она остается в желчном пузыре в течение длительного времени, что увеличивает вероятность кристаллизации холестерина и образования камней. Кроме того, снижение активности ХЦК влияет на нейронные пути, участвующие в насыщении, что может косвенно влиять на моторику желчного пузыря, изменяя обратную связь между ЖКТ и мозгом [5].

Фарнезоидный X-рецептор (Farnesoid X receptor, FXR) играет решающую роль в функционировании желчного пузыря, поддерживая баланс ЖК и регулируя моторику. FXR – это ядерный рецептор, активируемый ЖК, который контролирует их синтез и транспорт посредством механизма обратной связи. Его активация подавляет выработку ЖК путем ингибирования ключевых ферментов, таких как холестерол-7 α -гидроксилаза и стерол-12 α -гидроксилаза. FXR модулирует ключевые транспортеры ЖК для поддержания надлежащего потока и состава желчи, а также индуцирует транспорт ЖК из гепатоцитов [2].



Помимо своей роли в пищеварении, ЖК также функционируют как сигнальные молекулы, регулирующие метаболические процессы, включая секрецию инкретиновых гормонов, таких как ГПП-1 [2]. В частности, активация рецептора желчных кислот, связанная с G-белком TGR5 (Takeda G-receptor 5), стимулирует высвобождение ГПП-1 из L-клеток кишечника. После приема пищи ЖК высвобождаются из желчного пузыря в тонкий кишечник, где они активируют рецепторы TGR5 на энтероэндокринных клетках [2].

Помимо применения ар-ГПП-1 существуют другие факторы риска (ФР) заболеваний желчного пузыря. Понимание этих ФР имеет решающее значение для выявления и лечения пациентов из группы высокого риска, проходящих лечение ар-ГПП-1. Эти ФР можно условно разделить на демографические, метаболические, фармакологические и факторы образа жизни. К демографическим факторам относятся пол и возраст, которые существенно влияют на риск заболеваний желчного пузыря. Женщины подвержены повышенному риску из-за воздействия эстрогена, который увеличивает насыщенность желчи холестерином, тем самым способствуя образованию желчных камней.

Точно так же пожилой возраст связан со снижением моторики желчного пузыря и изменениями состава желчи, располагая пожилых людей к осложнениям, связанным с желчным пузырем. Метаболические факторы играют важную роль в риске заболеваний желчного пузыря, при этом ожирение является одним из основных факторов. Ожирение увеличивает секрецию холестерина в желчь, что приводит к ее перенасыщению и повышению вероятности осаждения кристаллов холестерина. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, характерные для СД 2-го типа, изменяют моторику желчного пузыря и метаболизм ЖК, еще больше повышая предрасположенность к образованию желчных камней.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является еще одним важным ФР, поскольку имеет общие метаболические нарушения с заболеваниями желчного пузыря (дислипидемия и центральное ожирение), которые усиливают билиарные ослож-

нения. Более того, факторы образа жизни могут повышать метаболические риски, усугубляя вероятность билиарных заболеваний у восприимчивых лиц. Пищевые привычки, такие как диета, богатая жирами и холестерином, способствуют перенасыщению желчи холестерином, ускоряя образование его кристаллов и способствуя образованию желчных камней.

Низкое потребление пищевых волокон связано с нарушением метаболизма ЖК и снижением моторики желчного пузыря, что еще больше увеличивает риск застоя желчи. Низкая физическая активность является еще одним важным фактором образа жизни, поскольку малоподвижность коррелирует с замедлением опорожнения желчного пузыря и повышенной секрецией холестерина с желчью, что повышает вероятность образования камней в желчном пузыре.

Генетическая предрасположенность и семейный анамнез играют решающую роль в риске заболеваний желчевыводящих путей. Вариации в генах, связанных с метаболизмом ЖК, транспортом холестерина и моторикой желчного пузыря, могут существенно влиять на предрасположенность к данной патологии. Полиморфизмы в генах, кодирующих белок для транспорта стеролов (холестерина и растительных стеридов) из печени и кишечника в желчь/просвет кишечника (англ. ATP-binding cassette subfamily G member 8,5 – белок подсемейства АТФ-связывающих кассет G, 8,5; *ABCG8*, *ABCG5*), участвующие в поступлении холестерина в желчь, связаны с повышенным риском образования камней в желчном пузыре [2].

На этом фоне быстрая потеря веса, будь то за счет строгого ограничения калорий, бариатрической хирургии или применения ар-ГПП-1, усугубляет традиционные ФР, связанные с билиарной патологией.

Оценка и стратификация риска заболеваний желчного пузыря у пациентов, получающих лечение ар-ГПП-1, должны включать тщательный анализ всех указанных ФР, существующих у больного до начала лечения (табл. 1): демографических (возраст, пол, семейный анамнез), медицинских (анамнез заболеваний желчного пузыря, метаболических нарушений, таких как СД 2-го типа, НАЖБП, ожирение, инсу-

линорезистентность и анамнез быстрой потери веса) и факторов образа жизни (состав рациона питания, потребление клетчатки и уровень физической активности).

Рекомендуется определять несколько уровней риска у пациентов, планирующих терапию ар-ГПП-1 [2]:

1. Низкий риск: пациенты с минимальными проявлениями или отсутствием значимых ФР, требующие базового обучения, рекомендаций по образу жизни и рутинного клинического наблюдения.

2. Умеренный риск: пациенты с ФР в одной или двух областях, требующие дополнительных рекомендаций по образу жизни и питанию, обучения и исходной оценки функции желчного пузыря.

3. Высокий риск: пациенты с множественными ФР в демографической, медицинской и поведенческой областях, требующие всестороннего консультирования, исходной оценки функции желчного пузыря, регулярного биохимического мониторинга и рассмотрения профилактической терапии УДХК.

Учитывая, что пациенты – кандидаты на терапию ар-ГПП-1 относятся к группе больных с умеренным или высоким риском, хотя бы потому что показанием для лечения является наличие ожирения и/или СД 2-го типа, всем больным до начала терапии показано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) для оценки функции желчного пузыря (с желчегонным завтраком) и решение вопроса о терапии препаратами УДХК. Билиарный сладж может встречаться на любой стадии заболеваний ЖВП, в том числе на фоне функциональных расстройств.

Свойства всех ЖК обусловлены их физико-химическими характеристиками, в первую очередь гидрофильностью и гидрофобностью [7].

ЖК — стероиды, состоящие из 24 углеродных атомов и образующиеся из холестерина в печени. Им принадлежит ведущая роль в стабилизации физико-коллоидных свойств желчи. ЖК, как и лецитины желчи и холестерин, являются амфифильными соединениями, поэтому на границе раздела двух сред (вода/воздух, вода/липид, вода/углеводород) гидрофильная часть их молекулы будет направлена в водную,

Таблица. Факторы, предрасполагающие к образованию билиарного сладжа и желчных камней [19] / Factors predisposing to biliary sludge and gallstone formation [19]

Холестериновые камни	
Факторы	Механизмы
1. Демографические/генетические факторы: • более высокая распространенность в Северной Европе и Северной Америке по сравнению с Азией; • семейная предрасположенность, предрасположенность при дислипидемии IIa, IIb, III, IV типов	Наследственные особенности ферментов, контролирующих синтез и транспорт компонентов желчи (мутации генов <i>ABCG8</i> , <i>ABCG5</i> , <i>ABCB4</i> , <i>ABCB11</i> , <i>ApoB100</i> и <i>ApoE4</i> , <i>CYP7A1</i> , муцина, <i>Lith13</i> , <i>HMG-CoA</i> -редуктазы). В большинстве случаев заболевания наблюдается полигенное происхождение
2. Метаболические факторы: • питание с высоким содержанием жира и простых углеводов; • ожирение, метаболический синдром, СД	↑ образования и секреции холестерина в желчь; ↓ моторики желчного пузыря
3. Похудение на фоне низкокалорийной, особенно очень низкокалорийной диеты (≤ 800 ккал в сутки)	Мобилизация холестерина из тканей с ↑ его секреции в желчь; ↓ энтерогепатической циркуляции ЖК
4. Женский пол, прием препаратов эстрогенов	Эстрогены стимулируют печеночные липопротеиновые рецепторы, ↑ захвата холестерина из кишечника и его секреции в желчь; ↓ превращения холестерина в его эфиры; ↓ секреции ЖК
5. Нарушение опорожнения желчного пузыря: • продолжительное полное парентеральное питание; • продолжительное голодание, низкожировая диета; • повреждения спинного мозга, автономная нейропатия; • беременность; • влияние лекарств (октреотид*); • бариатрические операции (в отсутствие профилактической ХЭ)	Застой желчи создает условия для нуклеации холестерина
6. Терапия фибратами	↑ секреции холестерина в желчь
7. Нарушения обмена ЖК: • хронические заболевания печени; • поражение терминального отдела подвздошной кишки	↓ секреции ЖК; ↑ пула дезоксихолевой кислоты
Пигментные камни	
Демографические/генетические факторы (проживание в сельской местности, в странах Азии) Хронический гемолиз Цирроз печени (чаще алкогольный) Муковисцидоз Хронический бактериальный и паразитарный холангит Заболевания/резекция подвздошной кишки, обходные кишечные анастомозы Доброкачественная гипербилирубинемия Жильбера	↑ секреции муцинов, иммуноглобулинов Деконъюгация билирубина в желчи под влиянием β-глюкуронидазы бактерий (<i>Escherichia coli</i>) и паразитов (<i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Opistorchis sinensis</i>) Деконъюгация билирубина в желчи под влиянием β-глюкуронидазы холангиоцитов (особенно при нарушении функции эпителия желчного пузыря по поддержанию pH желчи) ↑ всасывания деконъюгированного билирубина в толстой кишке Гидролиз фосфолипидов желчи до лизолецитина и ЖК, участвующих в образовании матрикса камней

Примечание. *Кристаллизация цефтриаксона в желчи.

а липофильная — в липидную среду. На этом основании их подразделяют на гидрофобные (липофильные) и гидрофильные. К первой группе относятся холевая, дезоксихолевая и литохолевая, а ко второй — урсодезоксихолевая и хенодесоксихолевая. Гидрофобные ЖК оказывают важные пищеварительные эффекты (эмульгация жиров, стимуляция панкреатической липазы, образование мицелл с ЖК и др.), стимулируют выход в желчь холестерина и фосфолипидов, снижают синтез альфа-интерферона гепатоцитами, а также обладают выраженными детергентными свойствами. Гидрофильные ЖК также обладают пищеварительными эффектами, но снижают кишечную абсорбцию холестерина, его синтез в гепатоцитах и поступление в желчь, уменьшают детергентное действие

гидрофобных ЖК, стимулируют выработку гепатоцитами альфа-интерферона [7].

УДХК — природная вторичная ЖК, гепатопротекторное и желчегонное средство, применяемое для лечения широкого спектра заболеваний печени и улучшения оттока желчи [7]. УДХК образуется в кишечнике человека в небольших количествах (около 5% от общего пула), но в отличие от токсичных первичных кислот обладает выраженными гидрофильными, нетоксичными и гепатопротекторными свойствами. УДХК снижает уровень холестерина, обладает иммуномодулирующим эффектом в отношении клеток печени. Помимо холеретического и гепатопротекторного действия, УДХК оказывает широкий спектр плейотропных эффектов [7-16].

УДХК снижает насыщение желчи холестерином, ингибируя его всасывание в кишечнике и его секрецию в желчь, что демонстрируется снижением фракции холестерина. Цитопротекторное действие УДХК объясняется ее способностью защищать гепатоциты и холангиоциты от повреждения, вызванного гидрофобными первичными ЖК. УДХК обеспечивает цитопротекцию в эпителии печени, сохраняя клеточные структуры, включая плазматические мембраны и митохондрии, и одновременно стимулирует антиапоптотические пути. Кроме того, УДХК может препятствовать образованию активных форм кислорода клетками Купфера, резидентными макрофагами в печени, тем самым снижая уровень оксидантного стресса в гепатоцитах.

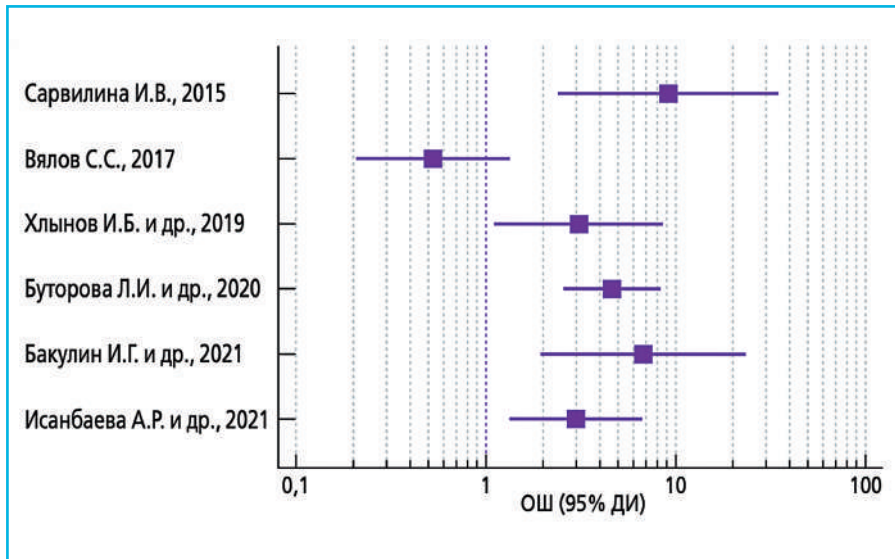


Рис. 2. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата УДХК и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ [8] / Assessment of therapeutic efficacy of the reference ursodeoxycholic acid drug and its analogs in biliary sludge dissolution: a meta-analysis [8]

более высокой терапевтической эффективности референтного препарата Урсофальк по сравнению с другими препаратами УДХК являются данные недавнего отечественного метаанализа [8]. По его результатам Урсофальк оказался значимо эффективнее других препаратов УДХК в растворении билиарного сладжа как при оценке через 3 месяца терапии (ОШ 3,183; 95% ДИ 1,495-6,777), так и при 6-месячном курсе (ОШ 4,614; 95% ДИ 2,881-7,388) [8] (рис. 2).

Исследования последних лет показали, что, помимо профилактики ЖКБ, УДХК позволяет улучшить метаболические параметры у пациентов (индекс массы тела, ИМТ; артериальное давление, контроль гликемии), потенцируя эффекты ар-ГПП-1.

В. Lakić и соавт. (2024) продемонстрировали, что лечение пациентов с метаболическим синдромом препаратами

УДХК конкурентно вытесняет эндогенные ЖК на уровне подвздошной кишки или на уровне гепатоцитов, тем самым снижая концентрацию токсичных гидрофобных ЖК и одновременно увеличивая абсорбцию гидрофильных ЖК. УДХК уменьшает содержание холестерина в желчи преимущественно путем его дисперсии и формирования жидкокристаллической фазы, а также оказывает влияние на энтерогепатическую циркуляцию желчных солей, уменьшая реабсорбцию в кишечнике эндогенных более гидрофобных и потенциально токсичных соединений. Оказывает влияние на иммунологические реакции, уменьшая патологическую экспрессию HLA-антигенов класса I на гепатоцитах и подавляя продукцию цитокинов и интерлейкинов. Снижает литогенный индекс желчи, увеличивая содержание в ней ЖК. Способствует частичному или полному растворению холестериновых желчных камней при пероральном применении. Оказывает холеретическое действие.

Референтным препаратом УДХК в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС), включая Российскую Федерацию, является Урсофальк с доказанной эффективностью и безопасностью, который входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Подтверждением

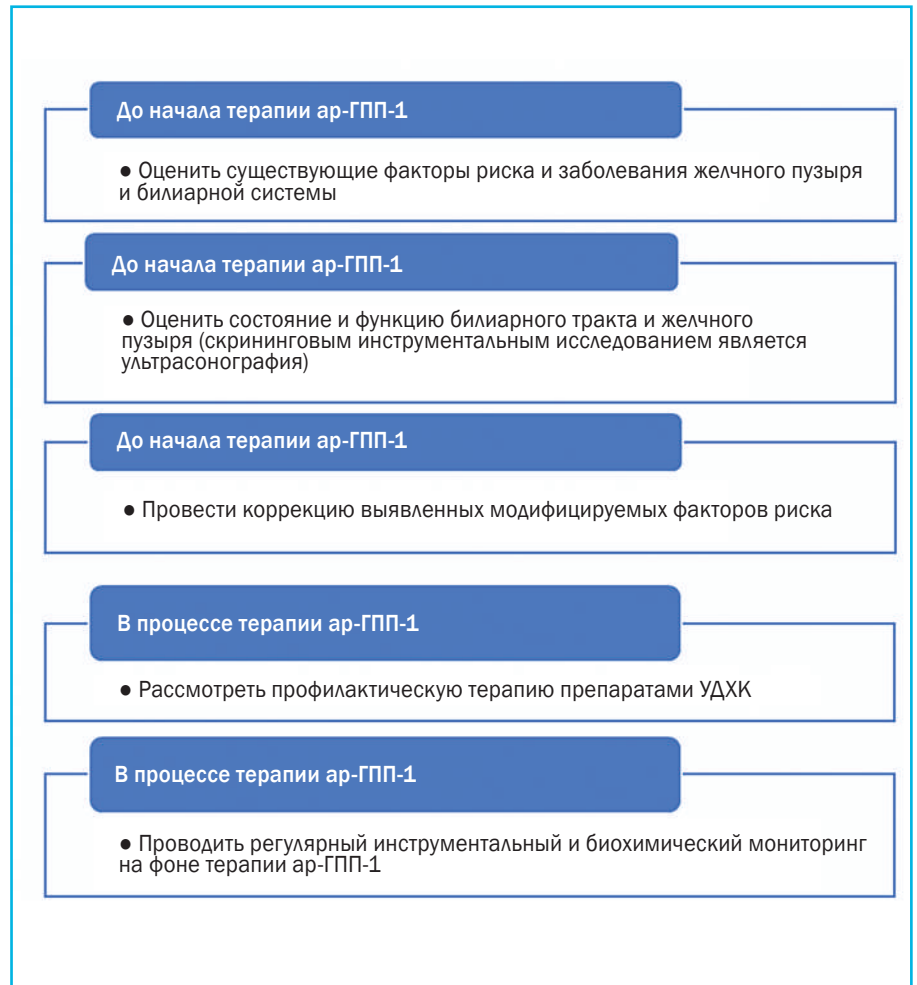


Рис. 3. Основные вмешательства при ведении пациента — кандидата на терапию ар-ГПП-1 [предоставлено автором] / Key interventions in the management of candidates for GLP-1 receptor agonist therapy [provided by the author]

УДХК позволило улучшить основные составляющие метаболического синдрома: антропометрические показатели (снижение индекса массы тела, ИМТ, окружности талии, диастолического артериального давления), отмечено среднее снижение уровня глюкозы после двух месяцев терапии, снижение активности ферментов печени. Обнаружено значительное снижение выраженности оксидативного стресса [10].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании также отмечено значительное снижение ИМТ при приеме УДХК по сравнению с группой плацебо. В это исследование вошли женщины с ИМТ > 30 и НАЖБП. Ежедневное добавление 1200 мг УДХК в течение шести недель привело к значительному снижению ИМТ в группе, получавшей УДХК [11].

В 2025 году опубликован систематический обзор и метаанализ влияния УДХК на ИМТ, окружность талии, артериальное давление (АД) и провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6). В систематический обзор было включено 12 исследований, 11 из которых входили в метаанализ, с 17 группами и 1796 участниками. Исследования показали, что применение УДХК оказывает значительное положительное влияние на ИМТ и диастолическое АД. Согласно анализу подгрупп, ИМТ значительно снижался в возрасте ≥ 40 лет [12].

Механизм снижения веса, вызванного приемом УДХК, обусловлен воздействием ЖК на G-белковый рецептор ЖК 1 (Transmembrane G protein-coupled receptor for bile acids, GPBAR1/Takeda G-protein receptor 5, *TGR5*), который активируется ЖК. Рецепторы играют ключевую роль в метаболизме, регулируя обмен глюкозы, энергетический баланс и воспалительные процессы. Рецепторы локализованы в печени, кишечнике и жировой ткани, являясь перспективной мишенью для лечения метаболических заболеваний [12].

В экспериментальном исследовании J. A. Winston и соавт. (2021) наблюдалось значительное снижение массы тела животных, получавших УДХК в дозах 50 и 450 мг/кг/день [13].

Рецепторы, активируемые ЖК, стимулируют также метаболизм гормонов

щитовидной железы, что приводит к увеличению уровня потребления энергии, увеличивает трансформацию гормонов щитовидной железы из неактивной формы в активную с помощью фермента йодотирониновой дейодиназы. *TGR5* играет роль в регуляции таких функций, как термогенез и расход энергии в состоянии покоя [14].

Другой механизм изменения массы тела связан с *FXR*, который вызывает изменение метаболического ответа человека, регулируя метаболизм глюкозы, инсулина и липидов [14]. ЖК увеличивают секрецию фактора роста фибробластов 19 (*fibroblast growth factor, FGF19*), который активирует *FXR*, ингибирует липогенез и увеличивает окисление жиров в печени. *FXR* контролирует экспрессию различных генов, которые снижают печеночный синтез различных жиров.

Еще один механизм, который может играть роль в изменении массы тела, связан с микробиомом ЖКТ. Доказано, что применение УДХК может изменить экосистему ЖКТ и структуру микробиоты кишечника. Доказано, что некоторые типы бактерий связаны с избыточным весом и ожирением. Так, *Parabacteroides distasonis* может увеличивать секрецию вторичных ЖК и контролировать увеличение веса, влияя на кишечный глюконеогенез и путь *FXR-FGF15* [15].

Показано также, что применение УДХК положительно влияет на гемодинамику. Так, длительное применение УДХК снижает портальное давление за счет индуцируемой NO-синтазы (*iNOS*) и тромбосана A2 (*TXA2*) [16-17].

Введение 70 мг/кг/день УДХК мышам вызвало снижение АД через 24 недели из-за снижения уровня ангиотензина II [16]. Аналогично результатам данного экспериментального исследования, P. Schiedermaier и соавт. (2000) показали, что потребление УДХК в дозировке 750 мг/день в течение четырех недель хорошо переносилось 20 здоровыми добровольцами и вызвало умеренное снижение диастолического АД из-за воздействия на гладкие мышцы сосудов [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты систематических обзоров и метаанализов, РКИ последних лет свидетельствуют о повышении

риска заболеваний желчного пузыря и билиарной системы на фоне терапии ар-ГПП-1. Риск наиболее высок при применении высоких доз, при длительной терапии и у лиц, принимающих препараты для снижения веса и терапии СД 2-го типа. Повышенный риск заболеваний желчного пузыря, связанный с применением ар-ГПП-1, имеет важные клинические последствия, требующие выявления всех ФР до начала терапии ар-ГПП-1, проведение скринингового обследования, включающего ультрасонографию, и регулярного мониторинга состояния желчного пузыря и билиарного тракта у пациентов, получающих эту терапию (рис. 3).

Регулярный прием УДХК как терапии сопровождения ар-ГПП-1 положительно влияет на процессы холереза, позволяет уменьшить степень воспаления в желчном пузыре, улучшает метаболические процессы, нормализует микробиоценоз кишечника и рекомендуется для профилактики и терапии нежелательных явлений, связанных с применением ар-ГПП-1.

Основные эффекты, позволяющие рассматривать препарат Урсофальк в качестве терапии сопровождения ар-ГПП-1 [18]:

- УДХК уменьшает содержание холестерина в желчи преимущественно путем дисперсии холестерина и формирования жидкокристаллической фазы. Оказывает влияние на энтерогепатическую циркуляцию желчных солей, уменьшая реабсорбцию в кишечнике эндогенных более гидрофобных и потенциально токсичных соединений.
- УДХК оказывает прямое гепатопротекторное действие и уменьшает гепатотоксичность гидрофобных солей желчи.
- УДХК оказывает влияние на иммунологические реакции, уменьшая патологическую экспрессию HLA-антигенов на гепатоцитах, подавляя продукцию цитокинов и интерлейкинов.
- УДХК снижает литогенный индекс желчи, увеличивая содержание в ней ЖК. Способствует частичному или полному растворению холестериновых желчных камней при пероральном применении. Оказывает холеретическое действие.

• УДХК позволяет улучшить основные составляющие метаболического синдрома и добиться более выраженного эффекта при лечении ожирения. ЛВ

Литература/References

1. He L., Li J., Cheng X., Luo L., Huang Y. Association between GLP-1 RAs and DPP-4 inhibitors with biliary disorders: pharmacovigilance analysis. *Front Pharmacol.* 2025; 16: 1509561. DOI: 10.3389/fphar.2025.1509561. PMID: 40041492; PMCID: PMC11878242.
2. Woronow D., Chamberlain C., Niak A., Avigan M., Houstoun M., Kortepeter C. Acute Cholecystitis Associated With the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Reported to the US Food and Drug Administration. *JAMA Intern Med.* 2022; 182 (10): 1104-1106. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.3810. PMID: 36036939; PMCID: PMC9425280.
3. He L., Wang J., Ping F., Yang N., Huang J., Li Y., Xu L., Li W., Zhang H. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2022; 182 (5): 513-519. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.0338. PMID: 35344001; PMCID: PMC8961394
4. Tao C., Zhang Y., Wan T., Zhao W., Chen J., Wang K., Yang L., Wang G., Ding Q., Shang J., Zhou M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist-induced cholecystitis and cholelithiasis: a real-world pharmacovigilance analysis using the FAERS database. *Front Pharmacol.* 2025; 16: 1557691. DOI: 10.3389/fphar.2025.1557691. PMID: 40697657; PMCID: PMC12279493.
5. Rehfeld J. F., Knop F. K., Asmar A., Madsbad S., Holst J. J., Asmar M. Cholecystokinin secretion is suppressed by glucagon-like peptide-1: clue to the mechanism of the adverse gallbladder events of GLP-1-derived drugs. *Scand J Gastroenterol.* 2018; 53 (12): 1429-1432. DOI: 10.1080/00365521.2018.1530297. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30449207.
6. Physiology and Pharmacology of Effects of GLP-1-based Therapies on Gastric, Biliary and Intestinal Motility. Ryan J Jalleh and others. *Endocrinology.* 2025; 1 (166): 155. <https://doi.org/10.1210/endo/bqae155>.
7. Ильченко А. А. Желчные кислоты в норме и при патологии. *ЭнКГ.* 2010; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhelchnye-kisloty-v-norme-i-pri-patologii> (дата обращения: 05.06.2025).
Ильченко А. А. Bile acids in normal and pathological conditions. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya (EiKG).* 2010. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhelchnye-kisloty-v-norme-i-pri-patologii> (assessed: 05.06.2025). (In Russ.)
8. Кучерявый Ю. А., Черемухин С. В. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ. *Consilium Medicum.* 2022; 24 (12): 860-864. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201429.
Kucheryavy Yu. A., Cheremushkin S. V. Therapeutic efficacy evaluation of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogues in the biliary sludge dissolution: a meta-analysis. *Consilium Medicum.* 2022; 24(12): 860-864. (In Russ.) DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201429
9. Carotti S., Guarino M. P., Cicala M., Perrone G., Alloni R., Segreto F., Rabitti C., Morini S. Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22 (8): 866-873, e232. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01510.x. Epub 2010 Apr 20. PMID: 20426797.
10. Lakić B., Škrbić R., Uletilović S., Mandić-Kovačević N., Grabež M., Šarić M. P., Stojilković M. P., Soldatović I., Janjetović Z., Stokanović A., Stojković N., Mikov M. Beneficial Effects of Ursodeoxycholic Acid on Metabolic Parameters and Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study. *J Diabetes Res.* 2024; 2024: 4187796. DOI: 10.1155/2024/4187796. PMID: 38455850; PMCID: PMC10919985.
11. Méndez-Sánchez N., González V., Chávez-Tapia N., Ramos M. H., Uribe M. Weight reduction and ursodeoxycholic acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Hepatol.* 2004; 3 (3): 108-112.
12. Rashidbeygi E., Rasaei N., Amini M. R., Salavatizadeh M., Mohammadizadeh M., Hekmatdoost A. The effects of ursodeoxycholic acid on cardiometabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2025; 25 (1): 125. DOI: 10.1186/s12872-025-04549-3. PMID: 39984850; PMCID: PMC11844182.
13. Winston J. A., Rivera A., Cai J., Patterson A. D., Theriot C. M. Secondary bile acid ursodeoxycholic acid alters weight, the gut microbiota, and the bile acid pool in conventional mice. *PLoS ONE.* 2021; 16 (2): e0246161.
14. Wahlström A., Kovatcheva-Datchary P., Ståhlman M., Bäckhed F., Marshall H.-U. Crosstalk between bile acids and gut microbiota and its impact on farnesoid X receptor signalling. *Dig Dis.* 2017; 35 (3): 246-250.
15. Fiorucci S., Distrutti E. Bile acid-activated receptors, intestinal microbiota, and the treatment of metabolic disorders. *Trends Mol Med.* 2015; 21 (11): 702-714.
16. Al-Salami H., Mamo J., Mooranian A., Negrulj R., Lam V., Elahy M., Takechi R. Long-term supplementation of microencapsulated ursodeoxycholic acid prevents hypertension in a mouse model of insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017; 125 (01): 28-32.
17. Schiedermaier P., Hansen S., Asdonk D., Brensing K.-A., Sauerbruch T. Effects of ursodeoxycholic acid on splanchnic and systemic hemodynamics. *Digestion.* 2000; 61 (2): 107-112.
18. Государственный реестр лекарственных средств. <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. State Register of Medicines. <http://www.grls.rosminzdrav.ru>.
19. Клинические рекомендации «Желчнокаменная болезнь», одобренные Минздравом России, 2024 г. Clinical guidelines "Gallstone disease", Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. (In Russ.)

Сведения об авторе:

Лялюкова Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 644037, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; lyalykova@rambler.ru

Information about the author:

Elena A. Ljaljukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine of the Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; lyalykova@rambler.ru

Поступила/Received 06.02.2026

Поступила после рецензирования/Revised 16.03.2026

Принята в печать/Accepted 18.03.2026