

**ПРИМЕНЕНИЕ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ ВО ВНУТРЕННЕЙ
МЕДИЦИНЕ****Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М., Лопина Н.А.**

Харьковский национальный медицинский университет

Среди множества высокоэффективных фармакологических средств, используемых в современной медицине, вряд ли какой-либо препарат имеет такую же историю как урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Действительно, этот препарат не является результатом химических или фармацевтических исследований. УДХК – физиологическая субстанция, составляющая примерно 1-5% человеческой желчи.

Более 2000 лет назад врачи древнего Китая использовали сухую медвежью желчь для лечения заболеваний печени и билиарного тракта. Эта сухая желчь содержала соли желчных кислот и, прежде всего, УДХК, концентрация которой в желчи медведя весьма высока. Долгие века чудодейственный терапевтический эффект медвежьей желчи оставался загадкой. Но ученым XX века удалось раскрыть тайну тысячелетий. Все началось в 1902 году, когда шведский биохимик Олаф Хаммарстен выделил из желчи медведя совершенно новое, неизвестное доселе вещество, назвав его УДХК. Это вещество представляло собой третичную желчную кислоту, синтезирующуюся из холестерина. Однако исследователь прекратил дальнейшие научные поиски: он вылил образец кислоты во время очистки и отказался от ее дальнейшей кристаллизации. В 1927 г. Шода (Shoda) из Медицинского университета префектуры Окаяма (Япония) выделил УДХК из медвежьей желчи, привезенной из Шанхая, и кристаллизировал ее. Полученное вещество он назвал УДХК. В 1936 г. Ивасаки (Iwasaki), также из Медицинского университета префектуры Окаяма, установил химическую структуру УДХК. Все эти важные научные открытия были сделаны японскими исследователями, работавшими в Медицинском университете префектуры Окаяма под руководством профессора Тае Шимизу (Tae Shimizu). Химическая структура УДХК была раскрыта в середине 30-х годов А в 1954 г. другой японский исследователь Токийского технологического института – Каназава (Kanazawa) – разработал эффективный метод синтеза УДХК. Согласно этому методу, холевая кислота, полученная от домашних животных (крупного рогатого скота и свиней), трансформируется в хенодезоксихолевую кислоту (ХДХК) – изомер УДХК – и далее в 3 α -гидрокси-7-кетохоланойную кислоту, которая с помощью металлического натрия восстанавливается до УДХК с выходом 96 %. Этот метод позволил осуществлять низкочувствительный синтез УДХК, в результате чего фармацевтическая компания «Токио Танабе» в 1957 г. произвела первый холеретик, содержащий УДХК. Он применялся при заболеваниях желчевыводящих путей, а также для лечения патологии печени, сопровождающейся холестаазом, расстройств печеночной функции при хронических заболеваниях печени, гиперлипидемии и пищеварительных расстройств [1]. В 1974 г. подробно описан метаболизм УДХК при приеме внутрь. В 1975 г. появляются результаты первого клинического исследования по

применению УДХК в растворении холестериновых камней. После многочисленных опытов оказалось, что именно УДХК и обладает тем самым мощным лечебным эффектом, которым издревле славилась желчь медведя. Более того, выяснилось, что медведи (некоторые виды) – единственное на Земле семейство млекопитающих, вырабатывающих УДХК в большом количестве (до 39 %!). Недаром само название кислоты происходит от латинского слова *ursus*, что означает «медведь». При этом УДХК не является веществом чуждым человеку, так как в нашей желчи также синтезируется эта кислота, но в небольших количествах (0,1-5%). Это событие стало настоящим прорывом, повлекшим за собой череду важнейших экспериментальных изысканий и открытий целебных свойств УДХК, которые продолжают и по сей день [2].

Фармакологическое производство может гарантировать необходимое количество УДХК в лекарственных препаратах. Современное фармацевтическое производство полностью покрывает потребность в лекарственных препаратах, изготовленных на основе УДХК, но несмотря на это добыча медвежьей желчи продолжается.

С 1975 г. до настоящего времени опубликовано более 2500 статей о свойствах и клиническом использовании УДХК [1, 2, 3, 4]. В 70-х годах прошлого века число статей по УДХК не превышало 20–30 в год, и касались они только лечения желчнокаменной болезни (ЖКБ). В начале 80-х годов ежегодное число статей увеличивается до 50–70 и значительно расширяется спектр показаний [3, 4, 5]. Благодаря работе U. Leuschner и соавторов, которые применили УДХК у больных хроническим гепатитом для растворения камней и обнаружили улучшение печеночных функциональных тестов, начинаются клинические исследования по эффективности УДХК при гепатитах. В дальнейшем – конец 80-х – начало 90-х годов прошлого века – появляются публикации об эффективности применения УДХК при хронических холестатических заболеваниях печени: первичном билиарном циррозе (ПБЦ) и первичном склерозирующем холангите (ПСХ). В 90-е годы ежегодное число статей составляет уже 130–150, показания еще более расширяются и охватывают не только печень и желчевыделительную систему, но и другие отделы желудочно-кишечного тракта: пищевод (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, обусловленная желчным рефлюксом), желудок (гастрит типа С), поджелудочную железу (билиарный панкреатит) [1, 2]. Описывается положительный опыт применения УДХК после трансплантации печени (реакция отторжения), костного мозга (веноокклюзионная болезнь), сердца (лекарственный гепатит). В настоящее время идёт активное изучение применения УДХК при ИБС в сочетании со статинами для коррекции гиперлипидемий [3, 5].

УДХК представляет собой третичную желчную кислоту, образующуюся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-литохолевой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки. Химическая формула УДХК и гидрофобной ХДХК ($C_{24}H_{40}O_4$) идентичны, различаясь только позицией гидроксильной группы атома С7: β -положение у первой и α -положение у второй. Именно 7β -позиция ОН-группы определяет гидрофильность и отсутствие токсичных свойств УДХК [1].

Механизмы действия УДХК многообразны и пока окончательно не изучены. Накопленные на сегодняшний день данные позволяют сгруппировать их следующим образом:

- Холеретический эффект: 1) вытеснение пула токсических гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке; 2) стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой α -протеинкиназы ведет к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот; 3) индукция бикарбонатного холереза усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник.

- Цитопротективный эффект: встраивание УДХК в фосфолипидный слой клеточной мембраны ведет к стабилизации последней и повышению устойчивости к повреждающим факторам.

- Антиапоптотический эффект: снижение концентрации ионизированного Са в клетках, ведущее к предотвращению выхода цитохрома С из митохондрий, блокирующее в свою очередь активацию каспаз и апоптоз холаangiоцитов.

- Иммуномодулирующий эффект: уменьшение экспрессии молекул НЛA I класса на гепатоцитах и НЛA II класса на холаangiоцитах, снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 2, 6, TNF- α , ИФН- γ).

- Гипохолестеринемический эффект: снижение всасывания холестерина в кишечнике, снижение синтеза холестерина в печени, снижение экскреции холестерина в желчь.

- Литолитический эффект: снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворение холестериновых камней [1, 6, 7].

Перечисленные механизмы действия УДХК определяют разнообразие нозологических форм, при которых это вещество находит свое применение.

Достоинства УДХК: • уменьшает выраженность синдромов цитолиза и холестаза; • обладает прямыми антиапоптотическим и иммуномодулирующими эффектами, опосредованным антифибротическим действием; • является единственным препаратом, показавшим эффективность при лечении тяжелых холестатических заболеваний печени: ПБЦ (доказательность А), ПСХ (доказательность В); • может применяться в детском возрасте с рождения (у детей до 3 лет – только в виде суспензии); • может применяться во II–III триместрах беременности для лечения внутрипеченочного холестаза беременных; • практически отсутствуют побочные эффекты; • обширная доказательная база (степень доказательности А–В).

Недостатки УДХК: • отсутствие формы для парентерального введения; • у ряда больных может отмечаться проходящее послабление стула.

В 1972 г. группа исследователей под руководством Хофманна (Hofmann) впервые обнаружила способность ХДХК растворять холестериновые желчные камни. Это открытие послужило толчком для ряда клинических исследований, изучавших эффективность применения этого вещества в лечении желчекаменной болезни (ЖКБ). Японский исследователь Макино (Makino) и коллеги доказали, что применение УДХК способствует растворению холестериновых желчных камней. Однако в дальнейших исследованиях было установлено, что лечение с

применением УДХК и ХДХК в виде моно- или комбинированной терапии показано только 20 % пациентов с ЖКБ, а частота успешного лечения таких пациентов составляет приблизительно 20 %. Было показано, что УДХК и ХДХК содержатся в желчи в жидкокристаллической (УДХК) и мицеллярной (ХДХК) формах и повышают растворимость желчных камней [2, 8].

При наличии противопоказаний к хирургическому лечению у больных ЖКБ или в случае отказа пациента от операции возможно применение пероральной литолитической терапии. Для растворения конкрементов используют препараты УДХК и ХДХК, чаще назначаемые в режиме монотерапии. Предпочтение отдают УДХК (8–10 мг/кг/сут) в связи с более высокой частотой растворения камней и минимальными побочными эффектами [1]. Вместе с тем в литературе имеются указания на большую эффективность комбинации урсо- и хенодезоксихолевой кислот. К показаниям и условиям для проведения литолитической терапии относят: • неосложненное течение заболевания; • контрастируемый при пероральной холецистографии желчный пузырь; • рентгенопрозрачные холестериновые конкременты при сохраненной сократительной способности желчного пузыря; • одиночные холестериновые камни (не более 20 мм); • множественные мелкие холестериновые камни (оптимально размером 5 мм и меньше), объем которых не превышает 50% общего объема желчного пузыря. Частота полного растворения камней составляет 30–60%. Большей вероятности успеха следует ожидать у пациентов с конкрементами диаметром менее 5 мм. Если камни "плавающие", то шансы на положительный результат увеличиваются. Лечение желчными кислотами не рекомендуется пациентам с частыми или тяжелыми приступами билиарной колики, так как максимальный эффект достигается не раньше чем через 12 месяцев. Побочные эффекты развивается редко: транзиторную диарею регистрируют менее чем у 5% больных [2]. Динамическое наблюдение проводят каждые 6 месяцев с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). После полного растворения целесообразно продолжение терапии на протяжении еще 3 месяцев с целью декомпозиции микроконкрементов, не всегда определяемых при УЗИ. Рецидив камнеобразования наблюдается у 50–70% пациентов в течение 12–60 месяцев, в связи с чем у пациентов с высоким риском рецидива рекомендуется проведение поддерживающей терапии УДХК в дозе 250–500 мг в день [1, 2]. При проведении исследования между группами сравнения, при сочетанном применении УДХК в дозе 15 мг/кг/сут с блокатором дофаминовых рецепторов домперидоном в дозе 30 мг/сут, было отмечено более выраженное влияние на клиническую картину ЖКБ в виде отсутствия как болевого, диспепсического, так и астенического и солярного синдромов. Уменьшение биохимических показателей крови, размеров желчных камней, улучшение моторно-эвакуаторной функции ЖП в большей степени происходили в группе пациентов, принимающих сочетанную терапию УДХК с домперидоном. Предлагаемая усовершенствованная схема лечения пациентов с ЖКБ, увеличивает эффективность литолиза, снижает сроки проведения терапии и улучшает качество жизни у таких пациентов [9].

Вероятность формирования билиарного сладжа значительно повышается на фоне беременности, быстрого похудения, полного парентерального питания,

применения некоторых лекарственных препаратов (октреотид, цефтриаксон, циклоспорин, наркотические анальгетики), после трансплантации костного мозга. Являясь в большинстве случаев доброкачественным и обратимым состоянием, сладж вместе с тем может выступать в роли причины ряда заболеваний и их осложнений. Так, по данным Janowitz (1994 г.), у пациентов с наличием сладжа и абдоминальной боли, исчезновение сладжа в течение 3 лет наблюдается в 50% случаев, формирование желчных конкрементов – в 5–15%, развитие осложнений (билиарная колика, панкреатит, холангит) – в 10–15% [1].

УДХК назначается больным, относящимся к группам риска по формированию конкрементов или развитию осложнений, в дозе 8–10 мг/кг/сут на протяжении 3–6 месяцев. Эффект терапии достаточно высок: например, при быстром похудании способствует снижению риска камнеобразования на 50–100%. Имеются данные, что длительная поддерживающая терапия УДХК в дозе 250–500 мг/сут обуславливает предотвращение рецидива не только образования сладжа, но и панкреатита [2].

ПБЦ представляет собой хроническое холестатическое заболевание, поражающее преимущественно женщин среднего возраста и ассоциированное с образованием антимитохондриальных антител (АМА). С гистологической точки зрения ПБЦ характеризуется деструкцией междольковых и септальных желчных протоков, портальным и перипортальным воспалением с развитием фиброза и в конечной стадии – цирроза. Хотя этиология заболевания остается неизвестной, ведущая роль в патогенезе иммунопатологических процессов постулируется большинством исследователей [1, 2, 10, 11].

Нередко как отдельную нозологическую форму выделяют аутоиммунный холангит, характеризующийся аналогичными ПБЦ клинико-биохимическими и гистологическими проявлениями, однако не сопровождающийся образованием АМА (по крайней мере в количестве, доступном определению). По естественному течению и ответу на терапию аутоиммунный холангит не отличается от "классического" ПБЦ, поэтому иногда рассматривается как АМА-негативный ПБЦ.

Из всего арсенала лекарственных препаратов, применяемых для патогенетического лечения ПБЦ, УДХК представляется наиболее эффективной [10, 11]. Влияние УДХК на течение ПБЦ оценено в ряде развернутых рандомизированных исследований, в большинстве из которых доза препарата составляла 13–15 мг на 1 кг массы тела в сутки. Результаты почти всех исследований, а также их суммирование выявили повышение продолжительности жизни больных без выполнения трансплантации печени. Терапия УДХК снижает частоту развития варикозно-расширенных вен пищевода с 58 до 16%. Наряду с влиянием на выживаемость важный эффект УДХК представлен повышением качества жизни больных, связанным в первую очередь с уменьшением зуда. По мнению большинства исследователей, УДХК наиболее эффективна на III стадии ПБЦ и малоэффективна на последней – IV стадии заболевания [11]. Резистентность к терапии УДХК требует тщательного исключения дополнительных причин поражения печени, в первую очередь перекрестного аутоиммунного синдрома.

ПСХ – хроническое холестатическое заболевание, характеризующееся диффузным воспалением и фиброзом внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков и ведущее в конечном итоге к развитию вторичного билиарного цирроза. В настоящее время большинство гепатологов придерживаются гипотезы доминирующей роли аутоиммунных реакций в патогенезе ПСХ. Данная гипотеза базируется на результатах генетических исследований, изучения изменений клеточного и гуморального иммунитета, а также частого сочетания ПСХ с воспалительными заболеваниями кишечника (в первую очередь неспецифическим язвенным колитом). Вместе с тем иммунные нарушения при ПСХ выражены менее ярко, чем при аутоиммунном гепатите (АИГ) и ПБЦ.

Сходство ряда патогенетических звеньев ПСХ и ПБЦ послужило основанием для применения УДХК в качестве антихолестатического и иммуномодулирующего препарата. В первом развернутом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано значительное улучшение биохимических и гистологических показателей на фоне приема УДХК в дозе 13–15 мг на 1 кг массы тела в течение 1 года. Последующими исследованиями эти обнадеживающие результаты подтверждены не были. Комбинация УДХК с метотрексатом также не признана эффективной. Вместе с тем исследования последних лет демонстрируют не только положительное влияние высоких доз УДХК (20–30 мг/кг/сут) на клинико-биохимическую картину, но и прекращение гистологического прогрессирования болезни [10, 11]. Пока неясно, насколько длительно сохраняется этот эффект. Назначение УДХК способствует также уменьшению или купированию зуда, являющимся частым проявлением ПСХ, что существенно повышает качество жизни больных.

К аутоиммунным перекрестным синдромам (overlap syndromes) относят: 1) комбинацию АИГ и ПБЦ; 2) комбинацию АИГ и ПСХ; 3) комбинацию АИГ и аутоиммунного холангита (АМА-негативного ПБЦ); 4) хронический гепатит С с аутоиммунным компонентом. Перекрестный синдром АИГ/ПБЦ характеризуется смешанной картиной обоих заболеваний и наблюдается у 9% от общего числа больных ПБЦ. У больного с доказанным ПБЦ диагноз перекрестного синдрома устанавливается при наличии не менее 2 из 4 следующих критериев: 1) АЛТ не менее 5 норм; 2) IgG не менее 2 норм; 3) SMA в диагностическом титре; 4) перипортальные ступенчатые некрозы. Синдром АИГ/ПБЦ прогрессирует быстрее, чем типичный ПБЦ, при этом скорость прогрессирования коррелирует с выраженностью воспалительно-некротических изменений паренхимы печени [1, 10].

Большинство авторов указывает на высокую эффективность комбинации преднизолона с УДХК, применение которой приводит к достижению полной ремиссии у большинства пациентов. После индукции ремиссии пациенты должны получать поддерживающую терапию преднизолоном (10–15 мг) и УДХК (10–15 мг/кг в сутки) неопределенно длительное время. Вопрос об отмене препаратов, как и в случае изолированного АИГ, можно ставить при полном исчезновении биохимических, серологических и гистологических признаков заболевания. Недостаточная эффективность преднизолона или развитие побочных эффектов

служит основанием для подключения к терапии азатиоприна в дозе 50–100 мг в сутки (УДХК + преднизолон + азатиоприн или УДХК + азатиоприн) [1].

Перекрестный синдром АИГ/ПСХ наблюдается преимущественно у детей, обычно проявляясь в дебюте клинико-биохимическими признаками АИГ с последующим присоединением симптомов ПСХ. В развернутой стадии наряду с серологическими и гистологическими признаками АИГ имеются биохимический синдром холестаза и фиброзные изменения желчных протоков в биоптате печени. Сведения литературы о положительном влиянии иммуносупрессоров при синдроме АИГ/ПСХ противоречивы. УДХК в дозе 20–30 мг/кг, по-видимому, может рассматриваться в качестве препарата выбора при синдроме АИГ/ПСХ. Представляется целесообразным проведение пробной терапии УДХК в комбинации с преднизолоном и/или азатиоприном, учитывая предварительные положительные результаты клинических исследований. При отсутствии значимого эффекта преднизолон следует отменить во избежание развития побочного действия и продолжить лечение повышенными дозами УДХК [1].

Муковисцидоз характеризуется сгущением желчи, ведущим к образованию желчных тромбов и обструкции мелких протоков. У ряда пациентов это со временем обуславливает развитие фиброза и цирроза. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что назначение УДХК в дозе 15 мг/кг/сут на протяжении 1 года достоверно улучшает клиническое течение и биохимические показатели, а двухлетняя терапия приводит к улучшению гистологической картины печени. Вопрос об оптимальной дозе препарата остается открытым; у некоторых резистентных к стандартной терапии больных к положительному результату ведет повышение суточной дозировки до 20 мг/кг/сут [1, 2].

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (болезнь Байлера), а также синдром Алажилла, билиарная атрезия и другие "синдромы исчезающих желчных протоков" служат показаниями к назначению УДХК в дозе 20–30 мг/кг/сут на протяжении 2–4 лет, что ведет к улучшению клинико-биохимических параметров. Терапия УДХК позволяет продлить время до трансплантации печени и подготовить пациента к операции [1].

Внутрипеченочный холестаз беременных ассоциирован с риском осложнений как для матери (повышенная вероятность послеродовых кровотечений и формирования желчных конкрементов при последующих беременностях), так и для плода (повышенный риск недоношенности и перинатальной смертности). Назначение УДХК в дозе 15 мг/кг/сут ведет к уменьшению зуда, улучшению биохимической картины крови и к снижению частоты преждевременных родов. Отмечается потенцирование эффекта УДХК при комбинации с адеметионином. Препарат безопасен для матери и плода [4, 12, 13, 14, 15].

Реакция "трансплантат против хозяина", развивающаяся после пересадки костного мозга, ведет к внутрипеченочному холестазу и окклюзии печеночных вен. Применение УДХК в низкой дозировке (8–10 мг/кг/сут) не только уменьшает выраженность холестаза, но и снижает вероятность развития веноокклюзионной болезни с 40% в контрольной группе до 15% в группе, получавшей препарат.

Данных по эффективности УДХК для профилактики отторжения донорской печени недостаточно, однако имеются сведения о снижении числа эпизодов острого отторжения и повышении выживаемости больных в течение 1 года после трансплантации на фоне применения препарата [1].

Другие причины внутрипеченочного холестаза, служащие показанием для назначения УДХК, включают доброкачественный возвратный внутрипеченочный холестаз (синдром Саммерскилла); лекарственные поражения печени; холестаз, обусловленный полным парентеральным питанием; СПИД-ассоциированная холангиопатия.

Многообразие биохимических и иммунологических эффектов УДХК определяет возможность ее назначения практически при любой клинической форме алкогольной болезни печени (АБП). Безусловно, УДХК показана при холестатическом варианте острого алкогольного гепатита, приводя к существенному уменьшению зуда и улучшению биохимических показателей. Признаки внутрипеченочного холестаза при гистологическом исследовании печени ассоциированы с плохим прогнозом. В связи с этим наличие биохимических или гистологических указаний на холестаз при хроническом алкогольном гепатите, компенсированном и субкомпенсированном циррозе служит показанием для включения УДХК в схемы терапии. Цитопротективный эффект УДХК позволяет назначать препарат также при выраженном стеатозе в отсутствие воспаления, особенно если пациент продолжает употребление алкоголя. Исследований, посвященных оценке эффективности УДХК при этанолиндуцированном поражении печени, на сегодняшний день выполнено недостаточно для окончательного определения места этого лекарственного средства при различных формах АБП. По-видимому, данное обстоятельство во многом связано со значительной гетерогенностью клинических вариантов АБП и отсутствием общепринятых рекомендаций по дозировке препарата и длительности курса терапии при этой патологии [1]. Первое сообщение Plevgis (1991 г.) указывало на улучшение клинико-биохимических показателей на фоне применения УДХК у больных алкогольным циррозом. В одном из исследований УДХК применяли в дозе 450 мг в день на протяжении 6 месяцев, что привело к существенному улучшению показателей функции печени. Лучшие результаты были продемонстрированы в группе больных, которым УДХК назначали в комбинации с силимарином. Рандомизированное контролируемое исследование Pelletier (2003 г.) не показало положительного влияния УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут в течение 6 месяцев на выживаемость больных алкогольным циррозом. Вместе с тем необходимо заметить, что в группе УДХК исходный уровень сывороточного билирубина был выше, чем в группе плацебо (163 и 145 мкмоль/л соответственно), что изначально предопределяло худший прогноз больных первой группы. Авторы пришли к выводу, что полученные результаты могут быть обусловлены недостаточной дозировкой препарата. УДХК при АБП обычно назначается в дозе 13–15 мг/кг/сут, целесообразность применения более высоких доз требует подтверждения в клинических исследованиях.

Назначение УДХК оказывает положительное влияние на биохимические показатели цитолиза и холестаза у больных с неалкогольным стеатогепатитом

(НАСГ). УДХК уменьшает также выраженность стеатоза, однако ее влияние на гистологические характеристики НАСГ требует дальнейшего изучения. Вместе с тем получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии УДХК на соотношение сывороточных маркеров фиброгенеза и фибролиза: на фоне применения УДХК снижалась сывороточная концентрация N-терминального пептида коллагена III типа и матричных металлопротеиназ и одновременно повышался уровень их тканевых ингибиторов. Дозировка препарата составляет 10–15 мг/кг/сут на протяжении 6 мес и более (при положительной динамике) [1, 2].

Назначение УДХК показано при холестатическом варианте острого вирусного гепатита, который наиболее часто наблюдается при гепатите А и микстгепатитах (А+В, А+С, А+В+С). Развитие синдрома холестаза при любом гепатите сопряжено с ухудшением самочувствия (появление зуда, усиление слабости) и затяжным течением болезни. УДХК назначается в дозе 10–15 мг/кг/сут на протяжении 1,5–3 мес, что ведет к улучшению состояния пациента и регрессу биохимических показателей холестаза [1, 2, 16].

Согласно рекомендациям международных согласительных конференций назначение УДХК при хронических вирусных гепатитах не ведет к повышению вероятности вирусологического ответа и улучшению гистологической картины. Однако, по данным ряда авторов (А.Р. Рейзис и др.), добавление УДХК к α -интерферону при хроническом гепатите С не только обуславливает более быструю нормализацию биохимических показателей, но и потенцирует противовирусный эффект (41,5% в группе больных, получавших интерферонотерапию + УДХК, по сравнению с 27,7% в группе монотерапии α -интерфероном), сопряженный со снижением частоты возникновения рецидивов (10% против 26,6%). Патогенетическая терапия УДХК рекомендуется больным вирусными гепатитами при наличии отягощающих факторов, таких как подростковый возраст, нарко- и токсикомании, алкогольно-вирусные поражения печени, беременность, онкогематологические заболевания, гемофилия и т.д [2].

По данным литературных источников, при проведении исследования под руководством академика А.С. Логинова (1998), изучали функциональное состояние печени больных с вирусными хроническими гепатитами В или С, получавшими в течение трех месяцев УДХК. Было отмечено, что в течение 2-3 недель уменьшаются клинические проявления заболевания (астенодепрессивный и диспептический синдромы) [2]. Тенденцию к снижению активности щелочной фосфатазы, АСТ, АЛТ выявили в первые две недели лечения, к концу третьего месяца применения препарата показатели достоверно снизились по сравнению с исходными. Авторы получили к концу исследования изменения в липидном спектре крови: Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) снизились на 9,8%, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) увеличились на 20,3%. Помимо исследования ферментов печени, липидного спектра крови были изучены также изменения перекисного окисления липидов. Результаты исследователей свидетельствовали о влиянии УДХК на метаболизм холестерина, синтетические процессы в печени и детоксицирующую функцию печени [16].

В настоящее время возросло значение лекарственных поражений печени, что объясняется упрощением доступа населения к медикаментам вследствие появления в продаже большого количества лекарств, отпускаемых без рецепта, несоблюдения доз и режима приема препаратов. В большинстве случаев острых лекарственных поражений печени отмена препарата, ставшего причиной патологического состояния, достаточное условие для обратного развития заболевания. В случае развития печеночной недостаточности, хронизации процесса, ускорению регресса патологических изменений в печени и улучшению биохимических показателей способствует прием гепатопротекторных и антихолестатических средств. Так, при холестатических формах лекарственного поражения печени применяют урсодезоксихолевую кислоту в дозе 10–15 мг на кг веса в сутки не менее 4–6 недель. В нашей клинике (кафедра внутренней медицины №3 Харьковского национального медицинского университета) в условиях гастроэнтерологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница – центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова в последнее время широко применяется отечественный препарат Укрлив («Кусум Pharma») [17].

Цитопротективный эффект УДХК послужил основанием для применения ее при химическом гастрите и эзофагите, обусловленном дуоденогастральным (дуоденоэзофагеальным) рефлюксом. Вытеснение пула гидрофобных желчных кислот и, вероятно, предотвращение индуцированного ими апоптоза эпителиоцитов ведет к редукции клинической симптоматики и эндоскопических признаков повреждения слизистой оболочки желудка и пищевода. Роль УДХК в комплексной терапии билиарного эзофагита особенно велика у пациентов после тотальной гастрэктомии, когда применение ингибиторов протонной помпы и других антисекреторных препаратов бессмысленно вследствие отсутствия субстрата для их действия. УДХК назначается в средней дозе 10 мг/кг/сут, обычно в комбинации с невсасывающимися антацидами и прокинетики [1].

В последние годы появились экспериментальные и клинические данные по протективному действию УДХК при колоректальном раке. Экспериментально установлено, что дезоксихолевая кислота участвует в патогенезе рака толстой кишки посредством влияния на процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза колоноцитов. УДХК в отличие от дезоксихолевой кислоты подавляет вызванную последней активацию транскрипционного фактора NF- κ B и активирующего протеина AP-1. Имеются также указания на снижение частоты развития колоректального рака на фоне применения УДХК у больных с воспалительными заболеваниями кишечника [1, 18]. Полученные предварительные данные нуждаются в подтверждении в развернутых клинических исследованиях.

До подтверждения эффективности УДХК при ПБЦ было выполнено лишь несколько исследований, изучавших влияние УДХК на иммунную систему. В 1990-1993 гг. была опубликована серия важных отчетов, которые можно разделить на несколько групп. К первой группе относятся исследования, изучавшие влияние УДХК на лимфоциты и моноциты. В 1992 г. Йошикава (Yoshikawa) и соавт. установили, что в культурах мононуклеаров у пациентов с

ПБЦ УДХК ингибировала аномальную выработку иммуноглобулина и цитокинов (например, интерлейкина IL-2, IL-4, ИФН- γ). Впоследствии исследователи показали, что этот ингибирующий эффект был обусловлен прямым действием УДХК на лимфоциты. Ко второй группе относятся исследования, изучавшие влияние УДХК на антигенпрезентирующие механизмы (например, на основной комплекс гистосовместимости (МНС) класса I и II гепатоцитов и эпителиальных клеток желчных путей). Молекулы МНС класса I и II, которые экспрессируются на клеточной мембране, являются особо важными функциональными молекулами, вовлеченными в контроль иммунного ответа. Оба антигена класса I и II запускают иммунные реакции, взаимодействуя, соответственно, с Т-киллерами и Т-хелперами, вызывая поражение эпителиальных клеток желчных путей и гепатоцитов. В 1990 г. Калмус (Calmus) и коллеги с помощью гистологических методов изучали экспрессию молекул МНС классов I и II в образцах биопсии печени, полученных у пациентов с ПБЦ до и после лечения с применением УДХК. Полученные результаты показали, что до применения УДХК происходила избыточная экспрессия молекул МНС как I, так и II классов, но после лечения экспрессия молекул МНС класса I заметно снижалась, тогда как экспрессия молекул МНС класса II оставалась неизменной. На основании этих фактов, Калмус и соавторы предположили, что УДХК ослабляет иммунные взаимодействия между Т-лимфоцитами, эпителиальными клетками желчных путей и гепатоцитами [2].

С учетом выявляемой частоты поражений печени у больных с дислипидемией и ИБС вопрос о проведении длительной статинотерапии является достаточно актуальным [3, 5, 18, 19, 20, 21, 22]. В настоящее время имеется множество работ, как подтверждающих эффективность применения статинов при НАСГ, так и доказывающих обратное, но во всех работах подчеркивается целесообразность сочетания статинов с препаратами УДХК [3, 5, 23, 24]. На сегодня доказано, что применение статинов на фоне НАСГ может вызывать прогрессирование морфологических изменений печени и у 16,6% больных приводит к развитию лекарственных поражений печени [20]. УДХК оказывает положительное влияние на биохимические показатели цитолиза и холестаза при НАСГ. Еще в 1999 г. в Хельсинском университете было проведено клиническое исследование влияния УДХК на эндотелиальную функцию сосудов. Была выдвинута гипотеза, что у больных ИБС УДХК должна обладать вазодилатирующими свойствами вследствие гиполипидемического и противовоспалительного эффектов. С помощью плетизмографии при введении ацетилхолина была показана дилатация артерии предплечья на 27% в группе больных, получавших 6 недель УДХК, по сравнению с 22% в группе плацебо ($p=0,016$) [3, 22].

Исходя из литературных данных, при проведении исследования, включившего 48 пациентов с первичной, или семейной, гиперхолестеринемией, не отвечавших на лечение симвастатином или аторвастатином, совместный прием симвастатина 20 мг/сут и УДХК (250 мг/сут) в течение 4 месяцев оказался более эффективным в снижении уровней холестерина ЛПНП в сыворотке крови по сравнению с приемом только симвастатина в дозе 40 мг/сут ($118,8\pm 8,6$ против $154,8\pm 12,2$; соответственно; $p=0,0034$) [3, 5, 25]. Следует отметить, что

добавление УДХК больным, получавшим аторвастатин в дозе 20 мг/сут, привело к значительно более выраженному снижению уровня холестерина ЛПНП в сыворотке крови по сравнению с аторвастатином в дозе 40 мг/сут ($94,6 \pm 6,1$ против $138,7 \pm 9,0$ соответственно; $p=0,0037$). Результаты исследования показали эффективность применения комбинированной терапии статинами в низких дозах и УДХК в лечении пациентов с первичной (семейной) гиперхолестеринемией, первоначально не отвечавших на лечение симвастатином или аторвастатином. Авторы отметили, что добавление УДХК в дозе 250 мг/сут позволило снизить дозу статинов в два раза и добиться выраженного гипополипидемического эффекта.

По данным литературных источников, при изучении функционального состояния печени больных ИБС в сочетании с НАСГ, получавших гипополипидемическую терапию статинами и УДХК в течение месяца, было определено: при добавлении УДХК к аторвастатину в дозе 10 мг/сут у больных с НАСГ и хроническими формами ИБС выявлено снижение общего холестерина (ОХ) на 9,5%, триглицеридов (ТГ) на 21%, ЛПНП на 11,2%, повышение ЛПВП на 2,3% на фоне снижения активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) на 13% и аланинаминотрансферазы (АЛТ) на 5,6% по сравнению с больными, которые получали только статин [3].

При определении эффективности комбинации УДХК (12-13 мг/кг) и аторвастатина (10 мг) больным ИБС, СД 2 типа и НАСГ в течение одного года было выявлено дополнительное снижение показателя активности системного воспаления С-реактивного белка – на 36%, ЛПНП – на 19%, ТГ – на 19%, индекса атерогенности (ИА) – на 12%, а уровень ЛПВП повысился на 25% на фоне снижения активности АСТ на 23% и АЛТ на 27% по сравнению с контрольной группой. В отношении толщины комплекса интима-медия (ТИМ) при дуплексном сканировании общих сонных артерий, следует отметить уменьшение этого показателя уже через 6 месяцев от начала лечения комбинацией УДХК и статином, в то время как в контрольной группе ТИМ оставалась без изменений и через год [3, 26].

Эффективность применения УДХК при НАСГ у больных ИБС была отмечена в недавних исследованиях, проведенных в России и Украине [22, 25, 26]. Поскольку, несмотря на относительно доброкачественное течение НАСГ, в половине случаев отмечают прогрессирование патологического процесса и изредка формирование цирроза печени, назначение УДХК у больных ИБС и гиперлипидемией является обоснованным. В исследовании, проведенном в 2006 г. в Украине изучали функциональное состояние печени больных с ИБС в сочетании с НАСГ, получивших гипополипидемическую терапию статинами и УДХК в течение трех месяцев. Было отмечено снижение ОХ на 23 – 24%, триглицеридов на 40–41%, ЛПНП на 35–36%, ИА на 13–14%, повышение ЛПВП на 42%. Значительное снижение активности АЛТ (на 56%) наблюдали у больных, получавших статин и УДХК [3].

Из литературных источников известно, что NO является одним из производных УДХК, то есть можно предположить, что именно данным фактом и обуславливается дополнительный кардиопротекторный эффект препарата [3, 5]. Кроме того, доказано, что УДХК также обладает антиапоптотическими,

противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, что приобретает особое значение при развитии эндотелиальной дисфункции у больных с ИБС.

Известно, что дополнительное введение тауроурсодезоксихолевой кислоты – тауринового конъюгата УДХК – способствовало уменьшению зоны некроза при остром инфаркте миокарда вследствие антиапоптотического эффекта [3, 27, 28, 29, 30]. В модели острого ишемического инсульта были показаны нейропротекторные свойства тауроурсодезоксихолевой кислоты вследствие ингибирования митохондриальной мембранной проницаемости. Авторы предполагают эффективность данного препарата *in vivo*, что способствовало бы клиническому эффекту как при остром, так и при хроническом повреждении мозга.

Исходя из литературных источников, определено снижение апоптоза (вследствие уменьшения секреции цитохрома С из митохондриального пространства в цитозоль) при повреждении митохондриальной проницаемости в группе мышей линии Вистар, которые получали УДХК (4,8 по сравнению с 11,8% в контрольной группе, $p < 0,001$) и уменьшение зоны некроза (22,1% по сравнению с 46,4%, $p < 0,001$). Таким образом, был показан кардиопротекторный эффект УДХК при реперфузии миокарда [3, 13]. При изучении влияния УДХК на реперфузионное повреждение миокарда в модели изолированного сердца по Лангендорфу было доказано уменьшение выделения лактатдегидрогеназы и возобновление сократительной функции миокарда при применении УДХК.

Таким образом, спектр применения УДХК неуклонно растет благодаря многообразным механизмам действия данного вещества. Данными многочисленных работ доказана иммуномодулирующая, гиполипидемическая, кардиопротекторная активность УДХК в эксперименте и в клинике [18-30]. Это обстоятельство является весьма ценным для разработки новых методов терапевтической коррекции заболеваний с помощью УДХК.

Литература.

1. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты / А.О. Буеверов // *Consilium Medicum*. - Том 07. -№ 6. -2005.
2. Makino I. От холеритического препарата до иммуномодулятора: исторический обзор применения урсодезоксихолевой кислоты / I. Makino., Н. Такака Н // *Ліки України*. -№6 (132), 2009.
3. Долженко Н.М. Новые аспекты применения урсодезоксихолевой кислоты: взгляд кардиолога / Н.М. Долженко, А.Я. Базилевич // *Журнал "Здравоохранение"*. - №15-16.- 2008. –С. 56-58.
4. Яговдик-Тележная Е.Н. Некоторые аспекты использования препаратов урсодезоксихолевой кислоты / Яговдик-Тележная Е.Н., И.А. Карпов // *Журнал "Здравоохранение"*, № 12, 2007.
5. Трисветова Е.Л. Липиднормализующие свойства статинов и урсодезоксихолевой кислоты у больных ишемической болезнью сердца и неалкогольным стеатогепатитом / Е.Л.Трисветова, Т.А.Нехайчик № 1. – 2008. –С. 48-50.

6. Beuers U. Mechanisms of action of ursodeoxycholic acid. In: Falk Symposium 117. Hepatology 2000. Kluwer Academic Publishers. 2001; p. 83–9.
7. Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders. J. Hepatol 2001; 35: 134–46.
8. Ветшев П.С. Желчнокаменная болезнь и холецистит (Лекция). / П.С. Ветшев // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. № 1. –2005. – С. 16–24.
9. Журавлева Л.В. Сочетанное применение урсодезоксихолевой кислоты и домперидона у пациентов с холелитиазом / Л.В. Журавлева, Е.М. Кривоносова // Сучасна гастроентерологія. – 2013. - №5 (73). – С. 77-82.
- 10.Ивашкин В.Т. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов М.: М-Вести, 2001.
- 11.Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах / М.Ю. Надинская // Consilium medicum. -№ 6. – 2003. –С. 318–322.
- 12.Липина Е.А. Урсодезоксихолевая кислота в терапии заболеваний печени, ассоциированных с холестазом, во время беременности. / Е.А. Липина // Сибирский медицинский журнал. - № 5. - 2004. - С. 122-125.
- 13.Лукашик С.П. О механизмах антиапоптотического действия урсодезоксихолевой кислоты / С.П. Лукашик // Рецепт. - 2006. - № 6. - С.95-97.
- 14.Негода В.В. К вопросу о синдроме внутripеченочного холестаза у беременных / В.В. Негода // Лечащий врач. - 2003. - № 6. - С. 58-61.
- 15.Хворик Н.В. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на течение и исходы родов у беременных с внутripеченочным холестазом / Н.В. Хворик, Е.А. Лиенович, Н.И. Недвецкая // Медицинские новости.- № 15. –2009. –С. 45-47.
- 16.Лобзин Ю.В. Вирусные гепатиты. Диффузные заболевания печени: диагностика и лечение / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, А.Р. Рейзис. М.: М-Вести, 2004; с. 6–31.
- 17.Журавлева Л.В. Сравнительная характеристика гепатопротекторных средств – ключ к рациональному применению / Л.В. Журавлева, Е.М. Кривоносова // Сучасна гастроентерологія. – 2013. - №4 (72). – С. 93-102.
- 18.Shah S.A., Arfin S.Q., Latif M.A. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits deoxycholic acid and interleukin beta 1 induced NF-KB and AP1 activation in human colorectal cancer cells. Gut 2003; 52 (suppl. VI): A22.
- 19.Nissen S.E, Tuzcu E.M., Schoenhagen P., et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291(9): 1071-1080.
- 20.Parra J.L., Reddy K.R. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs. Din Uver Dis 2003; 7: 415 -433.
- 21.Vuppalanchi R., Teal E., Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. Am J. Med Sci 2005; 329: 62.5.
- 22.Armitage J. The safety of statins in clinical practice// Lancet. Online. 7 June. – 2007.

23. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, III пересмотр 2007. Прилож. Журн. «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».
24. Fiorucci S., Mencarelli A., Ignarro L.J. et al. An NO derivative of ursodeoxycholic acid protects against Fas-mediated liver injury by inhibiting caspase activity // PNAS – 2001 – Vol. 98 – N 5 – P. 2652-2657.
25. Collhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364(9435):685-96.
26. Долженко М.М. Вплив на процеси атерогенеза: як можна зменшити дозу статинів при лікуванні хворих на ІХС та цукровий діабет 2 типу за допомогою урсодезоксихолевої кислоти / М.М. Долженко, А.Я. Базилевич, Н.А. Перепельченко, С.В. Поташев // Ліки України. – 2008.
27. Грацианский Н.А. Применение липидмодулирующих средств при осложненном течении коронарной болезни сердца / Н.А. Грацианский, Н.А. Ваулин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2007; № 2: 67-75.
28. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology// Eur Heart J. – 2006. – 27(11):1341-1381.
29. Smith S.C., Allen J., Blair S.N. et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update // Circulation. – 2006. – 113: 2363-72.
30. Okazaki S., Yokoyama T., Katsumi Miyauchi K. et al. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study. Circulation, 2004; 110: 1061-1068.

Резюме

ПРИМЕНЕНИЕ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ ВО ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ

Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М., Лопіна Н.А.

Харьковский национальный медицинский университет

В статье обобщены литературные данные о расширении спектра применения урсодезоксихолевой кислоты во внутренней медицине благодаря ее многообразным механизмам действия. Многочисленными работами доказана гипополипидемическая и кардиопротекторная активность данного вещества.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, применение, внутренняя медицина.

Summary

Ursodeoxycholic acid APPLICATION in the INTERNAL MEDICINE

Zhuravlyova L. V., Krivonosova E. M, Lopina N.A.

Kharkiv National Medical University

The article summarizes the published data on the expanding range of ursodeoxycholic acid applications in the internal medicine because of its varied mechanisms of action. It was proved by numerous investigations the hypolipidemic and cardioprotective activity of this substance.

Key words: ursodeoxycholic acid, application, internal medicine.