

616.36+616.361]-08:615.243.3'2/'9

ПРИМЕНЕНИЕ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Харченко Н.В.

Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Ключевые слова: урсофальк, пациенты, исследование, результаты, биохимические показатели.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), или урсофальк, является одной из физиологических желчных кислот (ЖК), которая составляет 5% от всего пула желчных кислот. Она синтезируется в печени из 7-кетолитохолевой кислоты, являющейся продуктом бактериального окисления хенодезоксихолевой кислоты (ХДК). Урсодезоксихолевая кислота отличается от хенодезоксихолевой кислоты только в отношении экваториального ориентирования 7b-гидроксильной группы. Из-за этого отличия урсодезоксихолевая кислота оказывается значительно более гидрофильной по сравнению с другими желчными кислотами, имеющими две или три гидроксильные группы в позициях 3, 7 и 12a.

УДХК представляет собой нетоксичную третичную желчную кислоту. Более высокая полярность УДХК коррелирует с меньшей тенденцией к образованию мицелл и является причиной практически полного отсутствия токсичности у данного соединения в отличие от других желчных кислот.

Соли желчных кислот, содержащиеся в желчи, в организме человека состоят преимущественно из хенодезоксихолевой (38-54%), холевой (26-39%) и дезоксихолевой кислот (16-33%). Урсодезоксихолевая кислота и литохолевая кислота обнаруживаются лишь в очень незначительном количестве (0,1-5%). На фоне лечения урсодезоксихолевой кислотой происходит дозозависимое изменение указанного соотношения желчных кислот: урсодезоксихолевая кислота становится основным компонентом желчи, тогда как содержание хенодезоксихолевой, дезоксихолевой и холевой кислот одновременно уменьшается.

Изменение пула желчных кислот в сторону увеличения уровня нетоксичной УДХК оказывает разностороннее выраженное терапевтическое действие при различных заболеваниях гепатобилиарной системы.

Одним из первых показаний для использования УДХК (урсофалька) явилось растворение желчных камней у больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ).

Поскольку УДХК тормозит всасывание холестерина, а также блокирует выделение его с желчью и образование в ней кристаллов холестерина, то под влиянием терапии урсофальком может произойти растворение холестериновых желчных камней.

Многочисленные исследования свидетельствуют о существенном улучшении химического состава желчи, уменьшении ее литогенности у больных с разными стадиями ЖКБ, а также у больных с постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС).

Большой интерес представляет использование УДХК у больных с различными поражениями печени. Учеными разных стран в результате проведения открытых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований был сделан вывод об эффективности применения УДХК у больных с гепатитами различной этиологии.

Наибольшее количество научных исследований посвящено использованию УДХК у больных первичным билиарным циррозом (ПБЦ) и первично склерозирующим холангитом (ПСХ).

Как известно, одним из первых проявлений ПБЦ является появление зуда. Уже на этой стадии болезни, когда еще не обнаруживаются функциональные нарушения печени, у 95% больных выявляются антимитохондриальные антитела (АМА). На этой, первой, стадии болезни очень важно затормозить развитие патологического процесса в печени, уменьшить явления холестаза, проявляющегося прежде всего возникновением зуда, а затем увеличением содержания щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП).

В нашей клинике под наблюдением находились 6 пациенток, у которых был диагностирован ПБЦ на основании жалоб на быструю утомляемость, снижение работоспособности, появление зуда, особенно в ночное время, иктеричности склер. Лабораторно у 3 из этих больных было выявлено повышенное СОЭ до 15–25 мм/ч, у 2 отмечено некоторое увеличение ГГТП, содержа-

ние холестерина и у всех пациенток определялись АМА в титрах в соотношении 1:40 – 1:80. У 2 больных удалось гистологически подтвердить диагноз ПБЦ.

Всем больным была назначена УДХК из расчета 12–15 мг на 1 кг массы, разделенных на 3 приема в течение от полугода до 2 лет, то есть на весь период наблюдения.

При периодическом обследовании пациентов (1 раз в 3 мес) ни разу не было выявлено изменение биохимических показателей печени, у 2 практически исчез, у 3 – уменьшился зуд, увеличенное СОЭ оставалось только у 1 больной, АМА по-прежнему определялись в титрах в соотношении 1:40 – 1:80. Наблюдение за этими пациентками продолжается, однако уже можно утверждать о положительном действии урсофалька, которое выразилось в уменьшении жалоб больных, отсутствии нарастания синдрома цитолиза и холестаза.

Эффективным является использование препаратов УДХК и у пациентов со сформировавшимся ПБЦ. Многолетний опыт лечения этих больных свидетельствует об отсутствии эффекта от назначения гормонов и других гепатопротекторов. Длительное применение урсофалька приводит к улучшению общего состояния больных, уменьшению жалоб, улучшению показателей функциональных проб печени.

Нами накоплен опыт применения урсофалька в гастроэнтерологической практике у 18 больных ПБЦ. Диагноз устанавливался на основании клинических проявлений заболевания, лабораторных показателей, определения наличия АМА. Биопсия печени, подтвердившая диагноз, проводилась у 5 больных.

Лабораторные признаки холестаза были выявлены у всех больных: повышение в сыворотке крови содержания ЩФ в 3–8 раз по сравнению с нормой, ГГТП – в 3–5 раз. Активность трансаминаз была повышена у всех больных в 2–4 раза, уровень билирубина – в 2,5–12 раз.

Всем больным назначался урсофальк как монотерапия в дозе 10–12 мг на 1 кг массы тела. Курс лечения составил от 2 мес до 2 лет. Следует отметить, что все больные хорошо переносили урсофальк. Не зарегистрирован ни один терапевтически значимый побочный эффект, который бы потребовал отмену препарата. У 3 больных отмечено появление или усиление ощущения тяжести в правом подреберье, что, однако, объяснить только приемом УДХК нельзя.

У всех пациентов в результате лечения наблюдались положительная динамика клинической картины заболевания, уменьшение проявлений холестаза (зуда, желтухи), улучшение результатов

биохимических проб печени. Снижение уровня ферментов цитолиза, холестаза и прежде всего ЩФ отмечалось у всех больных. Показатели содержания ЩФ и ГГТП снизились в 2–3 раза, уровень билирубина уменьшился в 1,5–3 раза. Уменьшились показатели АЛТ, АСТ, а у 6 больных – приблизились к нормальным величинам.

Полученные нами данные свидетельствуют о терапевтической эффективности урсофалька при лечении больных ПБЦ. Однако применять этот препарат следует длительно, так как преждевременное прекращение лечения (чаще всего по экономическим причинам) приводит к возобновлению симптомов заболевания, ухудшению показателей биохимических проб печени.

Известно, что использование УДХК ведет к улучшению биохимических показателей и замедляет развитие болезни. Кроме того, значительный интерес представляет изучение влияния лечения урсофальком на выживаемость пациентов. С целью изучения этого вопроса проведены плацебо-контролируемые многоцентровые рандомизированные исследования у 180 пациентов с ПБЦ.

Выживаемость оценивалась в течение 7 лет с учетом факторов риска, существующих на момент начала исследования. Полученные результаты свидетельствовали, что за время исследования риск смерти и(или) операции трансплантации был значительно выше среди пациентов, которые принимали плацебо, чем среди принимавших урсофальк.

Столь выраженный положительный результат применения урсофалька у больных с ПБЦ объясняется особенностями воздействия этого препарата на разные звенья патогенеза пораженной печени.

Желчные кислоты признаны ведущим фактором гепатотоксичности при холестазе. Как известно, они являются сурфактантами – поверхностно-активными соединениями с выраженными детергентными свойствами, способствующими растворению липидов желчи, эмульгированию жиров в просвете кишечника для дальнейшего их всасывания. Накопление желчных кислот в печени в повышенных концентрациях приводит к повреждению мембран гепатоцитов и развитию некрозов гепатоцитов.

Развитие некрозов гепатоцитов при холестазе объясняется прежде всего повреждением под влиянием желчных кислот митохондриальных мембран, что приводит к уменьшению продукции АТФ в клетке. Вследствие этого клетка перестает поддерживать гомеостаз кальция (снаружи в 1000 раз больше, чем внутри). Кальций устремляется внутрь клетки и стимулирует кальциезависимые гидролазы, разрушающие цитоскелет гепатоцита.

В последние годы изучается еще один феномен, индуцированный желчными кислотами: апоптоз — "запрограммированная смерть" клеток с обнаружением характерных морфологических признаков этого явления. Апоптоз рассматривается как следствие повышения внутриклеточной концентрации магния и активации Mg-зависимых трипсиноподобных ядерных протеаз—эндонуклеаз с последующей деградацией ДНК.

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют также о стимуляции под влиянием желчных кислот экспрессии антигенов HLA I класса на гепатоцитах, HLA II класса на эпителиальных клетках желчных протоков, что рассматривается как фактор развития аутоиммунных реакций против гепатоцитов и эпителиальных клеток желчных протоков.

Наибольшим холестатическим потенциалом обладают первичная желчная кислота, синтезирующаяся в печени из холестерина (хенодесоксихолевая), и вторичные желчные кислоты, образующиеся в кишечнике под влиянием бактерий (лиохолевая, дезоксихолевая). Молекулы этих кислот наиболее липофильны (и, соответственно, гидрофобны). Чем больше концентрация данных кислот (получивших название токсичных), тем больше степень дегенерации гепатоцитов.

Вытесняя токсичные желчные кислоты из энтерогепатической циркуляции путем конкурентного ингибирования всасывания в подвздошной кишке, УДХК предотвращает гепатотоксичность ЖК.

Кроме того, УДХК способна непосредственно встраиваться в мембраны гепатоцитов, выполняя роль стабилизатора мембран (цитопротективное действие урсофалька доказано в экспериментах на изолированных мембранах гепатоцитов, а также эритроцитов и клеток слизистой оболочки желудка).

Встраивание УДХК изменяет некоторые свойства мембран, а именно продуцирование на поверхности клеток ряда антигенов, в частности HLA I класса на поверхности гепатоцитов и HLA II класса на поверхности эпителиальных клеток желчных протоков. Таким образом, урсофальк оказывает иммуномодулирующее действие, предотвращая развитие и(или) прогрессирование аутоиммунных повреждений.

Помимо этого, УДХК стимулирует секрецию бикарбонатов, а также проникает в холангиоцит путем неионной диффузии, возвращается вновь к базолатеральной мембране гепатоцита через перибиллярные сплетения и повторно экскретируется в желчь (так называемый холегепатический шунт). Этим объясняется желчегонное действие урсофалька.

Эти и другие составляющие механизма действия УДХК объясняют столь высокую эффектив-

ность препарата урсофальк у больных не только с ПБЦ, ПСХ, но и с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ), оверлеп-синдромами.

За последние годы проведено большое количество исследований по изучению результатов применения УДХК в комплексном лечении больных с ХВГ В и С, лекарственным гепатитом, алкогольным гепатитом и циррозом печени.

При ХВГ проблеме холестаза уделяется большое внимание (особенно при ХВГ С). Холестаз является фактором неблагоприятного ответа на терапию противовирусными препаратами. Признаки холестаза при ХВГ С, для которого характерно вовлечение в патологический процесс мелких желчных протоков по типу деструктивного холангита, могут не проявляться клинически и даже лабораторно, но в большинстве случаев выявляются при морфологическом исследовании.

Получены результаты применения комбинации интерферона и УДХК при проведении начального лечения и длительной терапии (лишь у тех больных, которые не реагировали на монотерапию интерфероном). В отличие от монотерапии интерфероном комбинированное лечение интерфероном и УДХК способствовало более стойкому первоначальному улучшению биохимических показателей и более значительному уменьшению портального воспаления. У больных, у которых не улучшалось состояние после терапии интерфероном, проводившейся в течение 4 мес, добавление к интерферону УДХК оказывалось эффективным в 46% случаев, тогда как добавление плацебо не давало положительного эффекта. Существенного побочного действия УДХК не наблюдалось. Результаты двух других исследований также свидетельствовали о благоприятном действии УДХК при хроническом гепатите С. Было отмечено однозначно положительное влияние УДХК на степень виремии [G.P. van Berge Henegouwen].

Следует различать два варианта применения урсофалька при хроническом гепатите В и С:

- в виде монотерапии с целью достижения биохимической или гистологической ремиссии;
- в виде дополнения к терапии α -интерфероном с целью достижения ремиссии или предупреждения рецидива заболевания.

В настоящее время опубликованы результаты 4 исследований, в которых УДХК применялась в качестве адъювантной терапии (в комбинации с α -интерфероном). Первая группа больных получала монотерапию α -интерфероном в течение 6 мес, вторая группа — комбинированное лечение (α -интерферон + УДХК), проводившееся также в течение 6 мес. Было отмечено однозначно благоприятное влияние комбинирован-

ной терапії на рівень трансаминаз і ГГТП в сировотці крові. В друге дослідження були включені пацієнти з хронічним гепатитом С. С допомогою рандомізації больних розділили на отримувачих в течение 6 мес інтерферон в комбінації з плацебо і на тех, хто його отримувал в поєднанні з УДХК. Через 6 мес у пацієнтів відмічалось отчетливе зниження рівня ферментів холестаза і цитолиза в сировотці крові. Повна ремісія була досягнута у 71% больних, отримувачих комбіноване лічення, і лише у 53% пацієнтів, отримувачих монотерапію інтерфероном. Частота стійкої ремісії після отмену інтерферона в групі больних, отримувачих цей препарат в комбінації з урсофальком, оказалась достовірно вище, чем в групі пацієнтів, отримувачих тільки інтерферон (соответственно у 60% і 30% больних). Положительная динамика гистологической картины, выражавшаяся в уменьшении лобулярного воспаления, отмечалась в обеих группах.

Однако выраженность воспалительной реакции в портальных полях, характерной для гепатита С, в группе больних, отримувачих интерфе-

рон в комбінації з урсофальком, уменьшилась в достовірно большій степені, чем в групі пацієнтів, отримувачих монотерапію інтерфероном. У больних, которым после 6-месячного лічення інтерфероном назначалась терапія урсофальком, частота последующей ремісії захворювання была достовірно вище, чем у пацієнтів, отримувачих после інтерферонотерапії плацебо.

Резюмуючи приведенные выше данные, мы пришли к выводу, что сочетание урсофалька с интерфероном при лічении больних хроническим гепатитом С дает хорошие результаты. Поскольку отчетливое благоприятное действие урсофалька у больних с холестатическими заболеваниями печени (первичным билиарным циррозом и первичным склерозирующим холангитом) и отсуствие серьезных побочных эффектов данного препарата доказано, перечень показаний к его назначению можно дополнить вирусным гепатитом С. Применение урсофалька у таких больних потенцирует действие интерферона на биохимические показатели заболевания и оказывает положительное действие на вирусемию.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – С.-Петербург: Теза, 1998. – С.240–241.
2. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / Практическое руководство // Пер. с англ. под ред. З.Г.Апросиной и Н.А.Мухина. – М.: ГЕО-ТАР – Медицина, 1999. – 864 с.
3. Attili A.F., Angelico M., Cantafora A., Alvaro D. et al. Bile-acid-induced liver toxicity: relation to the hydrophobic-hydrophilic balance of bile acids // *Med. Hypotheses*. – 1986. – V.19. – P.57–68.
4. Bateson M.C., Ross P.E., Diffey B.L. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis // *Lancet*. – 1989. – V.1. – P.898–899.
5. Bellentani S., Tabarroni G., Barchi T., Ferretti I. et al. Effect of ursodeoxycholic acid treatment on alanine aminotransferase and α -glutamyltranspeptidase serum levels in patients with hypertransaminemia. Results from a double-blind controlled trial // *J. Hepatol.* – 1989. – V. 8. – P.7–12.
6. Fisher M.M., Paradine M.E. Influence of ursodeoxycholic acid (UDCA) on biochemical parameters in cholestatic liver disease (Abstr) // *Gastroenterol.* – 1986. – V.90. – P.1725.
7. Hofmann A.F. Medical treatment of cholesterol gallstones by bile desaturating agents // *Hepatology*. – 1984. – V.4, suppl j. – P.199–208.
8. Hofmann A.F., Popper H. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis // *Lancet II*. – 1989. – P.398–399.
9. Kiso S. et al. Efficacy of combination therapy of interferon- γ with ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis C: A randomized controlled clinical trial // *J.Gastroenterol.* – 1997. – V.32, N.1. – P.56–63.
10. Koga Y. Anti-cholestatic and cytoprotective properties of ursodeoxycholic acid. Studies in vivo and in vitro // *Acta Hepatol Jap.* – 1987. – V.28. – P.1597–1604.
11. Leuschner U., Fischer H., Kurtz W. et al. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a controlled double-blind trial // *Gastroenterol.* – 1989. – V.97. – P.1268–1274.
12. Leuschner U., Leuschner M., Sieratzki J. et al. Gallstone dissolution with ursodeoxycholic acid in patients with chronic active hepatitis and two years follow-up // *A pilot study Dig. Dis. Sci.* – 1985. – V.30. – P.642–649.
13. Linder K.D. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. // *Gastroenterol.* – 1996. – V.110. – P.1515–1518.
14. Mitsuyoshi H. Ursodeoxycholic acid decrease the serum transaminase levels of chronic liver disease patients treated with glycyrrhizin. // *Int. Hepatol. Commun.* – 1996. – V.6, N.2. – P.85–92.
15. Miyai K., Toyota N., Jones H.M., Gochman N. Protective effects of ursodeoxycholic acid against cholestatic and hepatotoxic effects of lithocholic acid (Abstr) // *Hepatology*. – 1982. – V.2. – P.706.
16. Poupon R., Chretien Y. et al. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? // *Lancet*. – 1987. – V.1. – P.834–836.
17. Poupon R., Chretien Y., Poupon R.E., Ballet F. et al. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? // *Lancet*. – 1987. – V.1. – P.834–836.
18. Podda M., Ghezzi C., Battezzati P.M., Bertolini E. et al. Ursodeoxycholic acid for chronic liver diseases // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1988. – V.10. – P.25–32.
19. Podda M., Ghezzi C., Battezzati P.M., Crosignani A. et al. Effects of ursodeoxycholic acid and taurine on serum

liver enzymes and bile acids in chronic hepatitis // Gastroenterol. – 1990. – V.98. – P.1044–1050.

20. Senturk H. et al. Long-term efficacy of interferon-? and ursodeoxycholic acid in treatment of chronic type C he-

patitis // Dig.Dis.Sci. – 1997. – V.42, N.7. – P.1438–1445.

21. Ward A., Broaden R.N., Heel R.C. et al. Ursodeoxycholic acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy // Drugs. – 1984. – V.27, N.95 – P.131.

ЗАСТОСУВАННЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПЕЧІНКИ І ЖОВЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

Харченко Н.В.

Проаналізовані сучасні погляди на різні механізми дії УДХК при хворобах печінки і жовчовивідних шляхів. Висвітлений досвід автора щодо застосування УДХК для монотерапії таких хворих а також в поєднанні з інтерфероном.

USE OF UDCA IN TREATMENT OF PATIENTS WITH VARIOUS LIVER AND BILE DUCTS DISEASE

Kharchenko N.V.

The modern views onto the different mechanisms of action of UDCA in liver and bile ducts diseases. There has been described the own long-term experience of use of UDCA in both single and combined therapy of patients with various diseases of liver and biliary tracts.

Від редакції.

Під рубрикою “Щоденник лікаря” друкуються матеріали з науково-практичних журналів “Сучасна гастроентерологія” та “Український журнал дерматології, венерології, косметології”.