

УДК: 616.329/.33-008.843.6

# Урсодезоксихолевая кислота – новые точки приложения

Е.А. Костюкова, Е.В. Тарасенко, И.Л. Кляритская

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** холестатический синдром, урсодезоксихолевая кислота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс эзофагит

Около 25 лет назад были опубликованы первые отчеты о применении хенодезоксихолевой кислоты (ХДК) с целью растворения холестериновых конкрементов у больных с желчекаменной болезнью. Впоследствии было установлено, что применение урсодезоксихолевой кислоты (УДК) имеет подобный эффект. Урсодезоксихолевая кислота представляет собой 7 бета-эпимер ХДК. Она присутствует в желчи человека и многих млекопитающих в физиологических условиях. Поскольку УДК тормозит всасывание холестерина, блокирует его выделение с желчью и образование в желчи кристаллов холестерина, то под влиянием терапии УДК возможно растворение холестериновых желчных камней.

Механизмы действия УДК многообразны. К ним можно отнести прямой цитопротективный эффект, влияние на энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот со снижением содержания гидрофобных, потенциально токсич-

ных желчных кислот, возможное холеретическое действие («холегепатический шунт») и, наконец, иммуномодулирующий эффект.

Прямое гепатопротективное действие УДК: исследования *in vitro* подтвердили наличие прямого гепатопротективного эффекта УДК. Гидрофобные желчные кислоты (такие как хенодезоксихолевая и дезоксихолевая кислоты) уже в небольшой концентрации оказывают токсическое действие на культуру печеночных клеток. УДК не обладает этим токсическим влиянием, что подтверждается незначительным освобождением лактатдегидрогеназы. Добавление УДК к гидрофобным желчным кислотам (ЖК) в культуре клеток полностью устраняет их токсическое действие. Эти данные свидетельствуют о том, что УДК способна защищать липидный слой мембран клеток от токсического действия гидрофобных ЖК.

Действие УДК на энтерогепатическую циркуляцию (пул желчных кислот): хенодезоксихолевая

кислота и холевая кислота синтезируются из холестерина в клетках печени, после чего выделяются как первичные желчные кислоты непосредственно в желчь. В терминальном отделе подвздошной кишки происходит почти полное обратное их всасывание. Однако небольшая часть этих ЖК не подвергается обратному всасыванию и превращаются в толстой кишке в потенциально токсичную гидрофобную дезоксихолевую кислоту (ДХК). При хроническом холестазе ЖК накапливаются в печени и периферическом кровеносном русле. В результате, несмотря на снижение выделения ЖК в желчь, происходит их усиленное всасывание в подвздошной кишке. Это приводит к повышению уровня токсичных ЖК в сыворотке крови и печени. Применение УДК способствует частичному торможению всасывания других первичных ЖК в кишечнике и достижению гидрофильного состава пула ЖК.

«Холегепатический шунт»:

УДК может выделяться в кровь в неконъюгированном виде. В мелких желчных протоках эта форма УДК может быстро превращаться в протонированную форму. Данный процесс сопровождается секрецией желчи, богатой бикарбонатами. В дальнейшем происходит обратное всасывание протонированной формы УДК в желчных протоках, ее обратный транспорт в клетки печени и повторное выделение в желчь. Этот «холегапатический шунт» ведет к образованию желчи, богатой бикарбонатами.

Иммуномодулирующее действие: часто в печени обнаруживается аномальная экспрессия HLA. Известны два основных класса HLA:

√ Антигены класса I. Они экспрессируются почти на всех клетках. Эти молекулы на клетках-мишенях (например, клетках паренхимы печени, пораженных вирусом) необходимы для эффективного функционирования цитотоксических клеток.

√ Антигены класса II. Их экспрессия происходит на В-клетках и антигенпредставляющих клетках (например, макрофагах). Кроме того, антигены класса II, возможно, имеют значение и в опосредовании эффекта цитотоксических Т-лимфоцитов.

Наряду с антигенами класса I и класса II в развитии иммунных реакций играют роль и многие интерлейкины. Экспрессия антигенов HLA класса I в печени ограничивается клетками синусоидов и эпителием желчных протоков, тогда как экспрессия антигенов HLA класса II происходит только в клетках синусоидов.

Характерно, что при целом ряде холестатических заболеваний печени (например, ПБЦ) экспрессия антигенов HLA класса II происходит на эпителии желчных протоков, являющемся мишенью чрезвычайно выраженной иммунной реакции. При этом заболевании также значительно усиливает-

ся экспрессия антигенов HLA класса I на гепатоцитах. Первые изменения мелких желчных протоков при ПБЦ обуславливаются цитотоксичными Т-лимфоцитами. Кроме того, вокруг поврежденных участков возникает воспалительный лимфоцитарный инфильтрат. Поскольку применение УДК у больных с ПБЦ ведет к уменьшению выраженности клинических симптомов и улучшению биохимических показателей, было также проведено исследование влияния УДК на аномальную экспрессию HLA. Применение УДК приводило к значительному снижению аномальной экспрессии антигенов HLA класса I на гепатоцитах. Позже было показано, что терапия УДК способствует и уменьшению аномальной экспрессии антигенов HLA класса II на эпителии желчных протоков. Кроме того, на фоне терапии УДК отмечается выраженное снижение в крови уровня циркулирующих медиаторов воспаления и цитокинов. Это также подтверждает наличие непосредственного иммуномодулирующего действия УДК.

## Клиническое применение УДХК

Все клинические исследования рассматриваются с позиции медицины, основанной на научных доказательствах.

### ЖКБ

Именно желчнокаменная болезнь (ЖКБ) стала первой нозологической формой, при которой была подтверждена эффективность применения УДХК (речь идет только о холестериновых камнях). В 1993 г. опубликованы результаты метаанализа G. Maу и соавт., в котором объединены 23 исследования с общим числом больных 1949. Эффективность применения УДХК в различных дозировках сравнивали с лечением хенодесоксихолевой кислотой (ХЕНО) и комбинированной терапией двумя желчными кислота-

ми. Назначение УДХК в дозе более 7 мг/кг/сут на протяжении более 6 мес. приводило к растворению камней у 38% больных. Мототерапия ХЕНО в высокой дозировке — более 7 мг/кг/сут — давала аналогичный эффект только у 18% больных. Комбинированная терапия УДХК + ХЕНО оценена как наиболее эффективная — 63% положительных результатов. Прогностически значимым критерием эффективности лечения служил размер камней на момент начала лечения не более 10 мм [16].

После удачно завершенной пероральной литолитической терапии рекомендуется продолжить прием препаратов желчных кислот не менее чем на 3 мес.

### Первичный билиарный цирроз

До 1985 г. первичный билиарный цирроз (ПБЦ) считался неизлечимым заболеванием, прогрессирующим до развернутой стадии цирроза. В настоящее время наиболее эффективным признано применение УДХК при этом заболевании. Лечение начинается сразу после установления диагноза и продолжается в течение всей жизни [2]. Основные эффекты УДХК при лечении холестатических заболеваний печени обусловлены следующими механизмами: антиапоптотическим, холеретическим, иммуномодулирующим. В многочисленных работах отмечено улучшение печеночных проб на фоне лечения УДХК. К. Lindor и соавт. (1994) [15] проанализировали эффективность лечения более 180 пациентов с продолжительностью терапии свыше 3 лет. Отмечено снижение активности аспарагиновой трансаминазы (АСТ) на 30–40%, щелочной фосфатазы (ЩФ) на 55%, содержания билирубина — на треть. Также отмечено снижение уровня холестерина в основном за счет липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Положительный эффект применения УДХК на биохимические показатели отмечен у 80% пациентов.

мические показатели наиболее выражен у больных с ранними стадиями заболевания. Влияние УДХК на гистологические изменения также благоприятны: наблюдается уменьшение портальной инфильтрации и пролиферации желчных протоков [14, 15]. Применение УДХК улучшает качество жизни больных ПБЦ, что выражается в первую очередь снижением интенсивности кожного зуда и выраженной утомляемости. Результаты многих исследований влияния УДХК выявили повышение продолжительности жизни больных без проведения трансплантации печени (E. Heathcote и соавт., 1995; R. Poupon, 1999; M. Miloshevski и соавт., 2000). На стадии цирроза печени применение препаратов УДХК значительно менее эффективно.

## ПСХ

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся прогрессирующим воспалением и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков.

Применение УДХК в дозе 750 мг/сут на протяжении трех лет привело к достоверному снижению активности ферментов цитолиза и холестаза, а также наметило тенденцию к уменьшению зуда и астенического синдрома [18]. Показана высокая толерантность приема УДХК, в том числе и у больных с неспецифическим язвенным колитом. Диарея как побочный эффект УДХК развивалась у 8% больных и была купирована снижением дозы до 250–500 мг/сут.

В последние годы проводятся исследования с включением небольшого числа больных, по изучению эффективности и безопасности назначения УДХК в больших дозировках.

Так, в работе S. Mitchell и соавт. (2001) показано, что УДХК, назначаемая в дозе 20 мг/кг/сут в

течение 2 лет, существенно не влияет на клинические симптомы, но достоверно снижает уровень ЩФ, ГГТП, улучшает холангиографическую картину и степень фиброза печени [9].

## Вирусные гепатиты

Лечебное действие УДХК при вирусных гепатитах основано на гепатопротективном, иммуномодулирующем и антихолестатическом эффектах. Первые наблюдения терапевтических эффектов УДХК при вирусных гепатитах принадлежат U. Leuschner и соавт. [12, 13]. Авторы отметили, что в процессе лечения улучшалось самочувствие больных, снижалась активность печеночных трансаминаз, содержание билирубина, а также частота рецидивов заболевания. В 1990 г. проведено исследование изменений состава желчных кислот и динамики показателей цитолитического и холестатического синдромов в процессе лечения [17]. У больных, получавших УДХК или УДХК в сочетании с таурином, достоверное или отчетливое увеличение УДХК в желчи коррелировало с достоверным снижением активности печеночных трансаминаз и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови на 25–30. Выявлено положительное влияние на общее состояние больных: значительное уменьшение раздражительности, слабости, утомляемости, кожного зуда. В результате лечения препаратами УДХК в течение 8 нед отмечено снижение активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и содержания билирубина в крови более чем наполовину (40–60%) [8].

Исследования, проведенные в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии, также показали высокую эффективность УДХК в лечении вирусных гепатитов. Отмечено снижение активности ЩФ уже в первые 2 нед лечения на 20–30%. К концу 3-го месяца терапии по-

лучено достоверное снижение активности АЛТ, АСТ, ГГТП, а также содержания билирубина [6]. Было изучено влияние препарата на липидный состав сыворотки крови. Установлено спустя 3 мес лечения больных вирусными гепатитами В и С снижение уровня холестерина. При этом доля липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) увеличилась на 20,3%, ЛПНП снизилась на 9,8% [6]. Эти данные позволили предположить, что УДХК модифицирует метаболизм холестерина, влияет на синтетические процессы, протекающие в печени.

В последнее время появляются работы по применению УДХК при лечении острых вирусных гепатитов с положительным эффектом [7].

## Алкогольные поражения печени

Основные патогенетические эффекты применения УДХК у больных с алкогольными поражениями печени: снижение активности провоспалительных цитокинов и процессов перекисного окисления липидов, усиление антиоксидантной защиты, антихолестатический, иммуномодулирующий. Установлено значительное улучшение лабораторных показателей: снижение активности АЛТ, АСТ, ГГТП, содержания билирубина, а также значительное улучшение субъективного самочувствия больных в виде уменьшения астенического и диспептического синдромов [3-5].

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ)

ВХБ — холестатическое заболевание, которое обычно развивается на III триместре беременности, самостоятельно разрешается через несколько дней после родов и часто рецидивирует при последующих беременностях. В развитии ВХБ отмечается участие нескольких факторов, из которых ведущим служит повышенная чувствительность к холестатичес-

ким эффектам эстрогенов. Заболевание чаще развивается у женщин с семейным анамнезом по ВХБ или указаниями на развитие холестаза при приеме оральных контрацептивов.

Холестаз беременных ассоциирован с рядом осложнений: для матери — увеличение послеродовых кровотечений вследствие сниженной абсорбции витамина К, увеличение риска ЖКБ при последующих беременностях; для плода — увеличивается риск недоношенности и перинатальной смертности.

В одном из исследований показано положительное влияние на зуд и снижение содержания в крови желчных солей и печеночных энзимов. В отношении предупреждения осложнений — снижение частоты преждевременных родов показано только в одном исследовании. При комбинированном лечении УДХК + адеметинонин отмечено более выраженное снижение зуда и улучшение печеночных функциональных тестов. Показана безопасность применения УДХК для матери и плода [10].

### **Муковисцидоз**

Муковисцидоз - заболевание обусловленное мутацией гена белка МВТР (трансмембранного регулятора муковисцидоза), характеризуется поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем. По данным ряда исследователей, у 25% этих больных имеется поражение печени, которое у 2% прогрессирует в цирроз, протекающий с холестазом [1]. В Российском центре муковисцидоза с 1994 г. УДХК назначают всем больным с гепатомегалией, синдромом холестаза, при формировании цирроза печени в дозе 15–30 мг/кг/сут. При лечении пациентов с муковисцидозом отмечено уменьшение показателей активности печеночных ферментов, уменьшение плотности печеночной ткани (УЗИ), а также положительное влияние на ли-

пидный спектр сыворотки крови, что демонстрирует мембраностабилизирующий эффект УДХК и его антиоксидантное действие [1].

### **Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и рефлюкс-эзофагит**

Желчные кислоты и их производные способны нарушать ткани, не соприкасающиеся в физиологических условиях с желчью, вызывая повышение проницаемости мембран и местное воспаление. Вследствие заброса желчи развивается рефлюкс-гастрит и эзофагит [11]. Пероральное введение нетоксичной урсодезоксихолевой кислоты позволяет вытеснить из общего пула токсичные желчные кислоты, содержащиеся в рефлюксате, переходят в водорастворимую форму, которая в меньшей степени раздражает слизистую оболочку желудка и пищевода.

Клинические проявления гастрита или диспепсии определяются в значительной мере желчными кислотами, забрасываемыми в желудок при дуоденогастральном рефлюксе. На фоне лечения УДК происходит ее накопление в желудочном рефлюксате и одновременное уменьшение выраженности клинических симптомов.

Результаты двойного слепого исследования, проводившегося у больных с диспепсическими проявлениями, показали, что применение у таких больных УДК в дозе 150мг-2р/день было достоверно более эффективным по сравнению с плацебо (Frigerio, 1979). В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании достоверное уменьшение выраженности клинических симптомов было отмечено у 55% больных, получавших УДК, и только у 21%, получавших плацебо (Aggio et al., 1986). Еще в одной работе у 9 из 12 больных с рефлюкс-гастритом (РГ), получавших УДК в дозе 300мг/день в течение месяца, было отмечено уменьшение выраженности жалоб на 50%, тогда как в группе пациентов, принимавших

плацебо, улучшение имело место лишь у 1 из 10 больных. В группе больных, принимавших УДК, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, было также отмечено достоверное улучшение эндоскопической картины (Pazzi et al., 1989).

Учитывая малоизученность использования УДХК в лечении ГЭРБ и РГ, нам представилось целесообразным провести исследование, целью которого явилось: изучение эффективности УДХК, клинические и эндоскопические проявления данных заболеваний, под влиянием указанной терапии.

### **Собственные наблюдения**

Было исследовано 18 больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и 20 больных с рефлюкс-гастритом. Перед назначением лечения всем больным было проведено клиническое обследование, общий анализ крови, биохимическое исследование крови, эндоскопия верхних отделов пищеварительного канала с биопсией, определение инфицированности *H. pylori* при помощи <sup>13</sup>C-мочевинного дыхательного теста, проводилась рН-метрия.

В зависимости от применяемого лечения больные ГЭРБ и РГ были разделены на 2 группы: пациенты с ГЭРБ - 1-ая группа получала контролок 40 мг 2р/день + урсосан 10мг/кг/сут. (9 человек), 2-ая группа — 9 больных получали только контролок 40мг 2р/день, а у больных с РГ - 1-ая группа: контролок 40мг 2р/день + урсосан 10мг/кг/сут. (10 человек), 2-ая группа — 10 пациентов: контролок 40мг. Эффективность терапии оценивали по уменьшению выраженности и продолжительности изжоги, а также скорости заживления эрозивного эзофагита — эндоскопическая картина до лечения соответствовала I и II стадиям ГЭРБ, согласно классифика-

ции Savary-Miller.

## Полученные результаты и их обсуждение

Полное купирование изжоги к 14-ому дню лечения наблюдалось у 8 больных 1-ой группы, что составило 88,8%, в 6 случаях 2-ой группы – это 66,6% - у пациентов с ГЭРБ; у 9 человек 1-ой группы (90%) и в 8 случаях 2-ой группы (80%) среди больных с РГ. Заживление эрозивного эзофагита при лечении контролоком и урсосаном отмечалось у 9 больных с ГЭРБ и 9 больных с РГ в течение 4-х недель и у остальных – в течение 8 недель.

На фоне проводимого лечения побочные эффекты наблюдались у 5 больных (13,4%), однако ни у одного больного не потребовалась отмена препаратов. Чаще всего среди побочных действий отмечали головную боль, метеоризм.

## Заключение

Таким образом, комбинация ингибитора протонной помпы

(контролок) и урсодезоксихолевой кислоты (урсосан) эффективна в лечении ГЭРБ и РЭ.

Оценивая клиническую эффективность, мы получили следующие результаты: выраженная изжога купировалась раньше у больных, принимавших контролок и урсосан, чем в группе больных, получавших монотерапию ИПП.

Также сочетание урсосана с ингибитором протонной помпы оказалось более эффективным в заживлении эрозий слизистой оболочки пищевода.

## Литература

1. Капустина Т.Ю., Каширская Н.Ю., Неудахин Е.В., Капранов Н.И. *Рос. гастроэнтерол. журн.* 2000; 2: 61–67.
2. Лейшнер У. *Практическое руководство по заболеваниям желчных путей.* М.: Гэотар-Мед, 2001.
3. Маевская М.В. *Консилиум Медикум.* 2001; 3 (6): 256–60.
4. Преображенский В.Н., Василенко В.В., Тыяновский В.Ю. *В Российской национальной конгресс «Человек и лекарство», сб. тез., М.,*

1998; 173.

5. Рейзис А.Р., Никитина Т.С., Дрондина А.К. и др. *Рос. гастроэнтерол. журн.* 2001; 1: 86–91.
6. Турьянов М.Х., Федосеев М.А. *Рос. гастроэнтерол. журн.* 1999; 2: 72–5.
7. Турьянов М.Х., Федосеев М.А., Трякина И.П. и др. *Рос. гастроэнтерол. журн.* 1999; 3: 57–61.
8. Attili AF et al. *J Hepatology* 1994; 20: 315–20.
9. Beuers U, Spengler U, Kruis W et al. *Hepatology* 1992 Sep; 16: 707–14.
10. Burrows RF, Clavisi O, Burrows E *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4.
11. Gitnik G. *Diseases of the Liver and Biliary Tract.* – 1992
12. Leuschner U et al. *J Gastroenterol* 1981; 80: A 1208.
13. Leuschner U et al. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 642–9.
14. Leuschner U et al. *J Hepatology* 1994; 21: 624–33.
15. Lindor KD et al. *Gastroenterol* 1994; 106: 1284–90.
16. May GR, Sutherland LR, Shaffer EA. *Aliment Pharmacol Ther* 1993 Apr; 7: 139–48.
17. Podda M et al. *Gastroenterol* 1990; 98: 1044–50.
18. Stiehl A, Walker S, Stiehl L et al. *J Hepatol* 1994 Jan; 20: 57–6.

## УДХК - нові аспекти

Костюкова О.А., Тарасенко О.В., Кляритьська І. Л.

В статті наведені результати вивчення ефективності препарату урсодезоксихолевої кислоти (Урсосану) в лікуванні гастроєзофагеальної рефлексної хвороби (ГЕРХ) та рефлюкс-гастриту. Зроблено висновок про доцільність застосування препарату для лікування ГЕРХ та РГ.

## UDCA - new approaches

Kostyukova E.A., Tarasenko E.V., Klyayritskay I. L.

The review presents the results of an investigation estimating the efficiency of Ursosan for the GERD. Has made the conclusion that Ursosan is effective in patients with GERD.