

Урсодезоксихолевая кислота: новые подходы к терапии

С 29 по 30 сентября текущего года в г. Харькове состоялась IX Украинская гастроэнтерологическая неделя. В рамках этой научно-практической конференции прозвучало множество интересных и содержательных докладов, посвященных наиболее актуальным проблемам современной гастроэнтерологии и гепатологии. Значительный интерес у клиницистов вызвало выступление президента Украинской ассоциации по изучению заболеваний печени, доктора медицинских наук, профессора Марины Борисовны Щербининой. В докладе были рассмотрены известные и новые аспекты терапевтического применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Предлагаем вниманию читателей краткий обзор этого выступления.

— Казалось бы, молекула УДХК, которая используется в клинической практике уже более 25 лет, исследована и изучена уже достаточно хорошо. Однако наука не стоит на месте. Каждый год мы получаем новую информацию, открывая новые возможности клинического использования препаратов УДХК с расширением сферы их применения.

В настоящее время холестатический синдром рассматривают как один из ключевых в клиническом проявлении заболеваний печени и билиарной системы, понимая под холестазом нарушения образования и/или оттока желчи. Различают внепеченочный и внутрипеченочный холестаз. Внепеченочный холестаз обусловлен механической непроходимостью желчных путей и, как правило, требует хирургической помощи. Что касается внутрипеченочного холестаза, разграничивают его типы в зависимости от уровня нарушения образования и/или отведения желчи. Если это происходит в результате дисфункции гепатоцитов, говорят о гепатоцеллюлярном холестазе. Обструкция желчных канальцев и внутрипеченочных желчных протоков является причиной возникновения холангиоцеллюлярного холестаза.

Изучение группы заболеваний печени, объединенных холестатическим синдромом, относится к актуальным вопросам гепатологии. С одной стороны, достигнут определенный прогресс в теоретическом понимании этого синдрома, с другой — сохраняется ряд сложностей, касающихся диагностики и ведения на практике таких пациентов с конкретной нозологической формой. С патологией печени неразрывно связаны болезни желчного пузыря, поскольку именно от функционального состояния гепатоцитов зависит количество и качественный состав продуцируемой желчи. При этом нарушение выработки желчных кислот является наиболее ранним и чувствительным показателем дисфункции печени.

При болезнях печени с холестатическим синдромом длительное время может наблюдаться бессимптомное течение. Биохимическими маркерами этого состояния является повышение активности сывороточной щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутаминтранспептидазы (γ ГТ), на последующих стадиях заболевания отмечают гипербилирубинемия за счет повышения уровня конъюгированного билирубина. С практической точки зрения здесь важно подчеркнуть следующее: изолированное повышение показателя γ ГТ в сыворотке крови часто является результатом приема алкоголя или лекарств, а не показателем холестаза. Однако изолированное повышение уровня сывороточной ЩФ может свидетельствовать о холестатическом поражении печени, включая некоторые малораспространенные расстройства, например прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 1 или 2 типа, нарушение синтеза желчных кислот. Важно отметить, что изолированное повышение уровня ЩФ, часто выявляемое во время беременности и в подростковом возрасте, зачастую связано с процессами

формирования костной ткани и является особенностью данных физиологических состояний. Значения ЩФ и γ ГТ, требующие диагностического обследования больного, многократно обсуждались. Предложено считать предельным уровнем ЩФ, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза, а γ ГТ — в 3 раза.

Для осуществления быстрой неинвазивной дифференциальной диагностики между внутри- и внепеченочным холестазом рекомендуется первоочередное проведение абдоминального ультразвукового исследования. Несмотря на то, что золотым стандартом визуализации билиарного дерева признана эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, применение этого метода в диагностике холестаза ограничивается из-за высокого уровня смертности, связанного с проведением данной процедуры. Более безопасным принято считать выполнение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) или эндоскопического ультразвукового исследования. Последнее может стать альтернативой МРХПГ при оценке непроходимости дистальных желчных протоков. Гистологическое исследование не является обязательным для установления причины холестаза. Важный диагностический шаг при обследовании взрослых пациентов с хроническим внутрипеченочным холестазом — выявление антимитохондриальных и антинуклеарных антител, помогающих определиться с наличием у пациента первичных холестатических заболеваний печени.

К этой группе заболеваний относят первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Оба заболевания имеют аутоиммунную природу, холестаз как определяющий синдром при этих заболеваниях в случае длительного течения заканчивается развитием билиарного цирроза. Однако указанные заболевания разительно отличаются по течению и морфогенезу. Для ПБЦ это полная деструкция билиарного эпителия с исчезновением желчных протоков остается интактным, но сжатие окружающей соединительной тканью приводит к их дисфункции.

Поскольку термин ПБЦ не отражает сути происходящих патоморфологических изменений, и у большинства пациентов с ПБЦ при проведении адекватного лечения цирроз отсутствует, на протяжении последних нескольких лет активно велись дискуссии о необходимости изменения номенклатуры этого заболевания. В 2014 г. название болезни ПБЦ было изменено на первичный билиарный холангит (ПБХ). В соответствии с современной дефиницией ПБХ — аутоиммунное заболевание, характеризующееся медленным разрушением малых желчных протоков печени с поражением на ранних стадиях заболевания внутридольковых протоков и каналов Геринга. Это закреплено в бета-версии МКБ 11-го пересмотра.

Общим подходом в терапии для устранения механизмов холестатического поражения паренхимы печени и эпителия

желчных протоков, улучшения реологических свойств желчи является применение УДХК. Эффективность этой молекулы как гепатопротекторного агента подтверждена с позиций доказательной медицины в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях. Так, на протяжении более чем 25 лет стандартом терапии ПБХ является применение УДХК в дозе 13-15 мг/кг массы тела, разделенной на три приема. Через 3 мес можно перейти на однократный прием препарата на ночь. Лечение должно быть постоянным, без перерывов, многолетним, т.е. пока оно оказывает эффект у данного пациента.

Установлено, что в зависимости от клинического ответа на проводимую урсотерапию можно говорить о клиническом прогнозе этого заболевания. При положительном эффекте применения УДХК (как клиническом, так и лабораторном) прогноз ПБХ можно расценивать как благоприятный. Если же ответ на проводимую терапию выражен недостаточно, то, вероятнее всего, течение заболевания будет неуклонно прогрессирующим и плохо контролируемым в дальнейшем. В этой связи G.M. Hirschfield и M.E. Gershwin (2013) были предложены 5 клинических фенотипов пациентов с ПБХ:

- 1) по-видимому, самая многочисленная группа, это женщины среднего возраста со скудной или отсутствующей симптоматикой, когда диагноз ставится только по лабораторным данным. У них ответ на УДХК хороший, соответственно, они имеют относительно благоприятный прогноз;
- 2) пациенты любого возраста, имеющие слабый ответ на УДХК, с медленным, но неуклонным прогрессированием до формирования цирроза, который тем не менее длительное время может оставаться компенсированным;
- 3) дебют в среднем возрасте. Клинико-биохимическая симптоматика неявная, декомпенсация наступает только на седьмом-восьмом десятилетии жизни;
- 4) пациенты старческого возраста. Прогрессирование до цирроза идет неуклонно, в то же время цирроз, как и во второй группе, на протяжении длительного периода может оставаться в компенсированной стадии;
- 5) наиболее тяжелая для клиницистов группа, это молодые женщины с быстро прогрессирующим исчезновением желчных протоков и абсолютной резистентностью к терапии УДХК.

В качестве целевых показателей, выступающих в роли достоверных прогностических факторов при определении результативности лечения УДХК, принято считать, в первую очередь, уровни ЩФ, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина (не должен превышать норму). Оценка их динамики уже в процессе терапии УДХК позволяет выделить группы с хорошим и плохим прогнозом, т.е. группы, в которых целесообразно продолжать монотерапию УДХК или добавлять другие препараты, в том числе из экспериментальных групп.



М.Б. Щербинина

Данные доказательной медицины позволяют утверждать, что УДХК в дозе 15-20 мг/кг/сут улучшает прогноз и при ПСХ с улучшением серологических печеночных показателей, но без достоверного положительного влияния на выживаемость. Также известно, что УДХК улучшает качество жизни пациентов с ПСХ за счет уменьшения кожного зуда. В настоящее время получены ограниченные доказательства эффективного применения УДХК при ПСХ для хемотерапии колоректального рака. Поэтому при ПСХ УДХК следует назначать в первую очередь пациентам из группы высокого риска, особенно больным с отягощенным наследственным анамнезом в отношении колоректального рака, колоректальной неоплазии или длительно протекающего экстенсивного колита.

Из последних теоретических разработок по УДХК наибольший интерес представляет теория «гидрокарбонатного зонтика» (U. Beuers и соавт., 2010). Установлено, что билиарная секреция гидрокарбонат-ионов создает протективный слой на апикальной мембране холангиоцитов человека. Почти половина желчи в человеческом организме секретируется холангиоцитами. Секреция гидрокарбонат-ионов защищает холангиоциты от неконтролируемого трансмембранного тока гликохенодезоксихолевой кислоты, которая обладает цитотоксическими свойствами, поскольку протонированные соли данной кислоты индуцируют апоптоз холангиоцитов.

При ПБХ доказано нарушение экспрессии транспортера гидрокарбонат-иона AE2 и, соответственно, секреции этого гидрокарбонат-иона, а при ПСХ определен вариант так называемого «гена риска», который кодирует рецептор желчных солей и модулятор секреции гидрокарбонат-иона TGR5. Таким образом, в норме мы имеем «зонтик», защищающий холангиоциты от неблагоприятных воздействий, при холестатических заболеваниях этот «зонтик» становится дырявым, он пропускает токсичные для холангиоцитов желчные кислоты (рис.).

С патофизиологической точки зрения, более высокий потенциал стимуляции гидрокарбонатного холереза может способствовать предотвращению апоптоза холангиоцитов — основного патогенетического механизма развития иммуноопосредованных холестатических заболеваний печени. Поэтому полагают, что эта теория может послужить новым толчком к разработке средств лечения ПБХ и ПСХ.

Немаловажное значение в патогенезе холестаза имеет наличие генетического дефекта, определяющего нарушение состава желчи и изменение ее реологии, что в конечном итоге приводит к камнеобразованию. Еще в 1937 г. было доказано, что частота желчнокаменной болезни (ЖКБ)

Продолжение на стр. 4.

Урсодезоксихолевая кислота: новые подходы к терапии

Продолжение. Начало на стр. 3.

у лиц, имеющих родственников первой степени родства, также страдающих ЖКБ, в 2-3 раза превышает таковую в общей популяции. Анализ 43 тыс. близнецовых пар Шведского близнецового регистра продемонстрировал, что вклад генетических факторов в развитие ЖКБ составляет около 25%. Эта форма холелитиаза, обусловленная мутацией гена *ABCB4*, эффективно поддается профилактике и медикаментозному литолизу при назначении УДХК; при этом ее отмена приводит к повторному образованию камней в желчном пузыре. С медицинской точки зрения, решением в данной клинической ситуации является пожизненное профилактическое применение низких доз УДХК с целью предотвращения камнеобразования и, соответственно, возможной холецистэктомии. Кроме того, у таких пациентов ощутимо улучшается качество жизни, прежде всего за счет уменьшения выраженности симптомов диспепсии, являющейся неизменной спутницей дефицита желчных кислот.

Последние данные свидетельствуют о том, что профилактическое назначение УДХК также целесообразно у лиц, страдающих синдромом Жильбера, поскольку показано, что у них отмечается существенное (почти на 20%) повышение риска камнеобразования. Наконец, несомненным показанием к назначению урсотерапии с целью профилактики камнеобразования является билиарный сладж, персистирующий более 3 мес. На V съезде Украинской гастроэнтерологической ассоциации (2014) билиарный сладж был отнесен к начальной стадии ЖКБ.

Таким образом, целесообразность назначения УДХК при холестатических заболеваниях печени, а также при целом ряде патологических состояний, сопровождающихся нарушением качественного

и количественного состава желчи с изменением ее реологических свойств, не вызывает никаких сомнений. Однако в реальной клинической практике у врача всегда возникает вопрос о выборе в пользу того или иного препарата, ведь сегодня в Украине представлено сразу несколько лекарственных средств, содержащих это действующее вещество. Из них в нашей практике прекрасно зарекомендовал себя высококачественный и доступный по стоимости отечественный препарат **Урсохол®** в форме капсул по 250 мг, который выпускает ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница» – производитель № 1 на фармацевтическом рынке Украины. Следует отметить, что до 2004 г. в Украине использовали только зарубежные препараты УДХК, высокая стоимость которых ограничивает их применение у значительного количества больных, нуждающихся в лечении. Внедрение в клиническую практику отечественного препарата УДХК **Урсохол®** позволило увеличить количество пациентов, получающих современную терапию, улучшить качество и увеличить продолжительность их жизни. **Урсохол®** – высокоэффективный препарат УДХК, который значимо снижает насыщенность желчи холестерином и улучшает секреторную функцию гепатоцитов. Фактически **Урсохол®** может рассматриваться в качестве универсального препарата для лечения первичных холестатических заболеваний печени, а также для профилактики ЖКБ. **Урсохол®** обладает всеми лучшими свойствами УДХК – цито- и гепатопротекторным, антифибротическим, антихолестатическим, гипохолестеринемическим, иммуномодулирующим, антиапоптотическим и антиоксидантным эффектами. Благодаря этим особенностям препарат является хорошим подспорьем в терапии гепатобилиарной патологии. **Урсохол®** оказывает

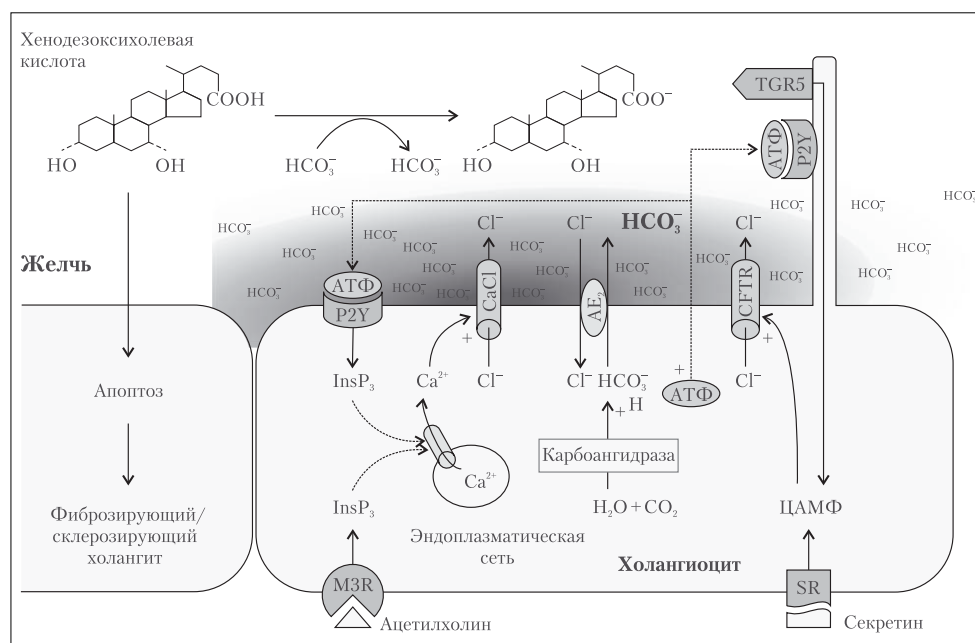


Рис. Билиарный «гидрокарбонатный зонтик» (U. Beuers и соавт., 2010)

Количественные нарушения любого из элементов, участвующих в формировании «гидрокарбонатного зонтика», могут ослабить его защитную функцию и способствовать фиброзирующему/склерозирующему холангиту. Урсодезоксихолевая кислота или норУДХК стабилизируют билиарный «гидрокарбонатный зонтик».

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат; CaCl – Ca²⁺-зависимый хлоридный канал; ЦАМФ – циклический аденозинмонофосфат; CFTR – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости; P2Y – пуриnergические P2Y-рецепторы; SR – секретинный рецептор; TGR5 – G-белковый рецептор желчных кислот; M3R – мускариновый рецептор к ацетилхолину; InsP₃ – инозитол трифосфат.

комплексное воздействие на важнейшие звенья природных процессов, обеспечивающих нормальное состояние пищеварительной системы, а именно желчеобразование и желчеотделение, защиту и восстановление мембран гепатоцитов, предотвращение патологической активации апоптоза клеток печени, аутоиммунной «атаки» на собственные клетки (гепатоциты, холангиоциты) и др.

Преимуществом препарата, учитывающим потребность различных категорий пациентов в коротких курсах лечения и в долгосрочной терапии, является то, что **Урсохол®** выпускается в упаковках по 50 и 100 капсул. Как известно, при необходимости длительного, многомесячного приема препарата УДХК, который в большинстве случаев является ключевым условием эффективного лечения холестатических заболеваний печени, вопрос о его стоимости становится значимым для пациентов и их семей.

Разумная ценовая политика ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», а также приобретение упаковки препарата **Урсохол®**, содержащей 100 капсул, позволяет экономить финансовые средства пациентов, что немаловажно в нынешней непростой экономической ситуации в стране.

Таким образом, при использовании эффективного и безопасного препарата УДХК – **Урсохол®** перед нами открываются новые возможности гепатопротекции, ведь терапия УДХК оказывает положительное воздействие не только на клинические проявления, но и на патогенетические механизмы развития холестаза, а самое главное, согласно современным научным данным, позволяет достоверно замедлить прогрессирование группы заболеваний печени, объединенных холестатическим синдромом.

Подготовил Максим Кропельницкий

37

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери

