

МЕСТО УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Д. Н. Емельянов, И. Ю. Стаценко, Р. Г. Мязин

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ВолгГМУ

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) сегодня продолжают оставаться серьезной медико-биологической и социальной проблемой. Известно 9 типов вируса гепатита – А, В, С, D, E, F, G, ТТ, SEN. В большинстве регионов мира, по данным ВОЗ, доминирующее место среди всех вирусных гепатитов занимают гепатиты В и С. Примерно 240 млн человек страдают хронической формой гепатита В, 130 млн человек – хроническим гепатитом С. Именно они характеризуются стабильно высокой заболеваемостью и частым формированием тяжелых неблагоприятных исходов – цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Ежегодно от этих инфекций в мире умирает более 1 млн человек [4–6].

Гепатит в Российской Федерации включен в перечень социально значимых заболеваний. Распространенность этого заболевания в РФ составляет около 2,5 % населения. Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом В в России медленно снижается, составив в 2014 г. 11,26 случаев на 100 тыс. населения [8]. Важнейшую роль в этом сыграло введение вакцинации от гепатита В в Национальный прививочный календарь РФ с 1997 г., а также внедрение в клиническую практику средств современной противовирусной терапии гепатита В.

Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом С в РФ продолжает расти, составив в 2014 г. 39,94 случая на 100 тыс. населения [8]. Это объясняется тем, что несмотря на последние достижения в области вирусологии XXI века, позволившие создать действенную этиотропную противовирусную терапию гепатита С, данные средства из групп ингибиторов протеазы и полимеразы вируса гепатита С пока не получили широкого распространения в нашей

стране. Вакцина против гепатита С, как известно, не создана.

Благодаря комплексу лечебно-профилактических мероприятий заболеваемость острыми вирусными гепатитами В и С в РФ неуклонно уменьшается, достигнув в 2015 г. самых низких за все годы наблюдения уровней – 1,1 и 1,4 случая на 100 тыс. населения соответственно. При оценке заболеваемости в РФ острым вирусным гепатитом А тенденции к снижению в последние годы не наблюдается [8].

Нарушение синтеза, секреции и оттока желчи носит название холестаза. Патологический процесс может локализоваться на любом участке, от синусоидальной мембраны гепатоцита до дуоденального сосочка. Согласно данным клиники им. Василенко (Москва), среди основных болезней печени, сопровождающихся холестазом, на первом месте (в 41 % случаев) находится первичный билиарный цирроз (ПБЦ). Течение хронических вирусных гепатитов также нередко сопровождается холестазом. Выявлено, что наиболее частым инфекционным агентом, вызывающим синдром холестаза в детском возрасте, является цитомегаловирусная инфекция [1].

Различают следующие формы холестаза:

- внутрипеченочный и внепеченочный;
- острый и хронический (длится менее либо более 6 месяцев);
- с желтухой и без желтухи;
- с повреждением печеночных клеток или без некроза гепатоцитов.

Патологический процесс в пределах печени с поражением ее клеток и/или желчных канальцев сопровождается внутрипеченочным холестазом. Внутрипеченочный холестаз может быть одним из синдромов храни-

ческих заболеваний печени (гепатиты и циррозы различной этиологии, метаболические расстройства, опухолевые процессы печени, ПБЦ) или самостоятельным процессом (лекарственный холестаз, доброкачественный рецидивирующий семейный холестаз, холестаз беременных). Морфологи используют термин «внутрипеченочный холестаз» для обозначения наличия желчи в гепатоцитах и гипертрофированных клетках Купфера (клеточный билирубиностаз), в частности, в виде капелек желчи в расширенных каналикулах (каналикулярный билирубиностаз) [9].

Внепеченочный холестаз развивается при механической обструкции магистральных внепеченочных или главных внутрипеченочных протоков. Его причиной являются камни общего желчного протока, опухоли, кисты, стриктуры.

Внутрипеченочный холестаз связан с нарушением механизмов образования и транспорта желчи на уровне гепатоцитов в результате гепатоцеллюлярной патологии, является следствием повреждения внутрипеченочных протоков или их сочетанием. Соответственно, выделяют интралобулярный холестаз, обусловленный поражением гепатоцитов (гепатоцеллюлярный) и канальцев (каналикулярный), а также экстралобулярный, связанный с поражением внутрипеченочных желчных протоков [9].

Образование желчи включает в себя ряд энергозависимых транспортных процессов: захват компонентов желчи (в первую очередь желчных кислот), перенос их через синусоидальную мембрану, внутри клетки, далее через канальцевую мембрану в желчный капилляр. Транспорт компонентов желчи зависит от нормального функционирования белков-переносчиков, встроенных в синусоидальную и канальцевую мембраны (в том числе Na^+ , K^+ -АТФазы, переносчиков для желчных кислот, органических анионов).

К клеточным механизмам холестаза относятся [2]:

- нарушение синтеза Na^+ , K^+ -АТФазы и транспортных белков или их функции под

влиянием ряда повреждающих факторов – желчных кислот, медиаторов воспаления (цитокинов – фактор некроза опухоли, интерлейкин-1b и др.), эндотоксина, эстрогенов, лекарств;

- изменение липидного состава и проницаемости мембран;

- нарушение целостности структур цитоскелета и канальцев (микрофиламентов, обуславливающих моторику канальцев).

Разрушение цитоскелета гепатоцитов, возникающее, в частности, под воздействием вирусов, приводит к исчезновению микроворсинок на апикальной поверхности гепатоцитов, снижению сократимости каналикулярной мембраны, и служит причиной повышенной проницаемости межклеточных контактов, что в итоге приводит к обратному току желчи в синусоиды.

Повышенная концентрация желчи вызывает печеночные и системные повреждения. При этом важнейшая роль принадлежит повреждающему действию токсичных желчных кислот, накопление которых приводит к повреждению клеточных мембран и некрозу гепатоцитов. Хенодесоксихолевая – первичная желчная кислота, синтезирующаяся в печени из холестерина. Литохолевая и дезоксихолевая кислоты – вторичные желчные кислоты, образующиеся в кишечнике из первичных под действием бактерий. Желчные кислоты ингибируют регенерацию гепатоцитов, активизируют фиброгенез, индуцируют экспрессию антигенов класса III главного комплекса гистосовместимости. Кроме того, они способствуют накоплению свободных радикалов, которые, в свою очередь, запускают активацию каспаз, что в конечном итоге ведет к апоптозу клеток билиарного эпителия – «запрограммированной смерти клеток», когда происходит повышение внутриклеточной концентрации магния с последующей активацией магнийзависимых трипсиноподобных ядерных протеаз-эндонуклеаз и деградацией ДНК. Также происходит aberrантная, не наблюдаемая в норме, экспрессия антигенов HLA I класса на гепатоцитах, HLA

II класса на эпителиальных клетках желчных протоков, которая является фактором разви-

тия аутоиммунных реакций против гепатоцитов и желчных протоков (рис. 1) [3].



Рис. 1. Схема синтеза желчных кислот в организме

Клинические проявления холестаза обусловлены избыточным поступлением элементов желчи в кровь, уменьшением количества или отсутствием желчи в кишечнике, а также воздействием компонентов желчи на печеночные клетки и каналы.

Симптомами поступления элементов желчи в кровь являются кожный зуд, ксантомы, потемнение мочи. Симптомами дефицита желчи в кишечнике являются стеаторея (светлый кал) и диарея спотерей жидкости,

электролитов и жирорастворимых витаминов. Стеаторея и диарея приводят к развитию мальабсорбции и последующему снижению массы тела. Развивается дефицит витаминов А, D, Е и К, нарушение минерализации костей. Также снижается элиминация эндотоксинов, вследствие чего страдает функция почек.

Лабораторная и инструментальная диагностика холестаза приведены, соответственно, в табл. 1 и табл. 2.

Таблица 1

Данные лабораторных исследований при холестазе (по Е. Kuntz, Н. D. Kuntz, 2006; с изменениями) [10]

Показатель	Уровень
Желчные кислоты в сыворотке крови	↑
ЩФ, γ-ГТ, 5'-нуклеотидаза	↑
Холестерин, фосфолипиды, липопротеин	↑
Билирубин	N-↑
Медь, церулоплазмин	↑
IgA, IgM	↑
Антитромбин III, гаптоглобин	↑
Антитела	↑

**Эффективность (в %) инструментальных методов исследования
в диагностике холестаза [10]**

Критерий	Клинические и лабораторные данные	УЗИ	КТ	МРХ/ЭРХПГ, ПЭТ
Чувствительность	95–100	55–95	74–76	40–100
Специфичность	30–40	71–96	90–94	90–100

Примечание. Чувствительность – выявление холестаза, специфичность – способность различить внутри- и внепеченочный холестаз (по E. Kuntz, H. D. Kuntz, 2006).

При вирусных заболеваниях печени с повреждением гепатоцитов развивается внутрипеченочный гепатоцеллюлярный холестаз. При нем отсутствует обструкция магистральных желчных протоков, что подтверждается при холангиографии.

Опорными пунктами в диагностике внутриспеченочного гепатоцеллюлярного холестаза, вызванного вирусами гепатита, являются:

- факторы риска заражения вирусами;
- продромальный период (при остром гепатите);
- выявление лабораторных маркеров вирусов гепатита (А, В, С, G), Эпштейна-Барр, цитомегаловируса;
- биопсия печени.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – это третичная желчная кислота, она образуется в результате синтеза из холестерина под действием бактериальных ферментов толстой кишки в процессе энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Благодаря высокой гидрофильности (определяется 7β-позицией ОН-группы) и слабому мицеллообразованию УДХК является нетоксичным соединением, тогда как другие желчные кислоты (хенодесоксихолевая, колевая, литохолевая, дезоксиохолевая) гидрофобны и токсичны. УДХК экстрагируется в печени, связывается с глицином и таурином и выделяется из печени в желчь, где присутствует в норме в небольших количествах (0,1–5 % от общего пула желчных кислот).

Химическая структура урсодезоксихолевой кислоты была открыта в 30-х гг. XX в., когда она впервые была выделена из медвежьей желчи (рис. 2). В 1954 г. в Японии был описан метод ее химического синтеза.

В 1957 г. появился первый оригинальный препарат «УРСО100», и началась эра клинического исследования эффективности УДХК.

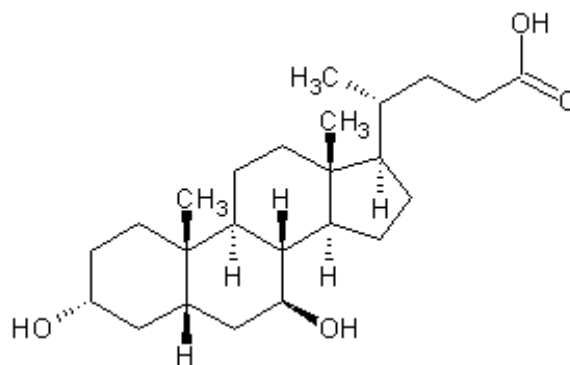
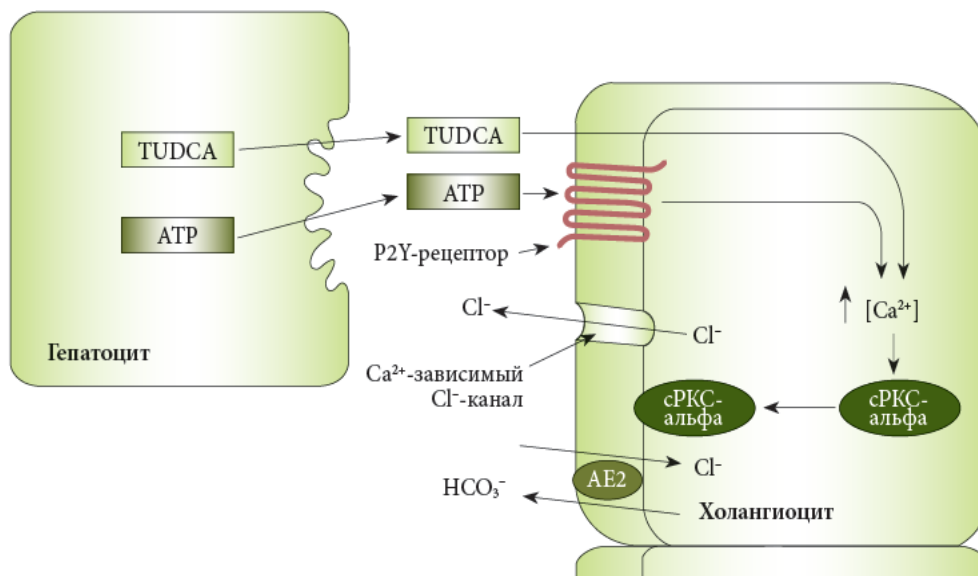


Рис. 2. Химическая структура УДХК

УДХК снижает чувствительность мембран гепатоцита к токсичным воздействиям эндогенных гидрофильных желчных кислот.

Она также уменьшает реабсорбцию желчных кислот в дистальном отделе подвздошной кишки и регулирует канальцевый транспорт, что объясняет снижение уровня билирубина в крови под ее влиянием (рис. 3).

В настоящее время по применению УДХК накоплена обширная доказательная база. На сегодняшний день опубликовано более 4 тыс. статей о свойствах и клиническом использовании УДХК (рис. 4).



TUDCA – транспорт урсодезоксихолевой кислоты (УДХК); ATP – аденозинтрифосфатаза (АТФаза); P2Y-рецептор – P2-пуриnergический рецептор; Cl⁻ – анион хлора; Ca²⁺ – катион кальция; Ca²⁺-зависимый Cl⁻-канал – кальцийзависимый хлор-ионный канал; HCO₃⁻ – гидрокарбонат-ион; AE2 – анионный переносчик; cPKC-альфа – Ca-зависимая альфа-протеинкиназа.

Рис. 3. Транспорт урсодезоксихолевой кислоты в печени

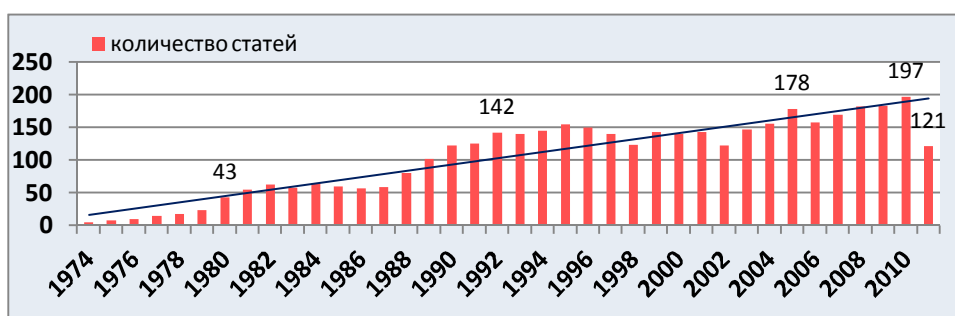


Рис. 4. Ежегодное количество статей по применению урсодезоксихолевой кислоты (по данным MEDLINE, PUBMED, EMBASE)

В терапии холестаза различного генеза, в том числе и при вирусных поражениях печени, показана высокая эффективность УДХК.

УДХК воздействует на основные звенья патогенеза холестатических заболеваний печени по следующим направлениям [11]:

- защита холангиоцитов от токсического воздействия гидрофобных желчных кислот;
- стимуляция билиарной секреции;
- стимуляция метаболизма желчных кислот;
- угнетение апоптоза гепатоцитов.

Имеющиеся данные позволяют описать основные терапевтические эффекты УДХК:

1. Холеретический эффект:

- вытеснение пула токсичных гидрофобных желчных кислот за счет их конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке;
- стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Ca-зависимой α-протеинкиназы, вызывающая уменьшение концентрации гидрофобных желчных кислот;
- индукция бикарбонатного холереза, усиливающая выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник.

2. Цитопротективный эффект, за счет встраивания УДХК в фосфолипидный слой

клеточной мембраны, что ведет к стабилизации последней и повышению устойчивости к повреждающим факторам.

3. Антиапоптотический эффект, за счет снижения концентрации ионизированного кальция в клетках, предотвращающего выход цитохрома С из митохондрий и блокирующего активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов.

4. Иммуномодулирующий эффект, за счет уменьшения экспрессии молекул HLA 1-го класса на гепатоцитах и HLA 2-го класса на холангиоцитах, и снижения продукции провоспалительных цитокинов.

5. Гипохолестеринемический эффект, за счет снижения всасывания холестерина в кишечнике, синтеза холестерина в печени и экскреции холестерина в желчь.

6. Литолитический эффект, за счет снижения литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворения холестериновых камней. Показано, что пероральный прием УДХК на протяжении 2 месяцев (и более) в дозе 15 мг/кг/сут., приводил к тому, что урсодезоксихолевая кислота становилась доминирующим компонентом желчи, вследствие чего начинали проявляться ее лечебные свойства [12].

В заключении следует подчеркнуть, что длительный прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты при вирусных гепатитах, наряду с этиотропной противовирусной терапией, позволяет устранить клинические проявления этих серьезных заболеваний и избежать развития осложнений [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Галькевич, Н. В. Синдром холестаза при инфекционных и хирургических заболеваниях у детей первого года жизни / Н. В. Галькевич, Е. А. Меньшикова, С. А. Меньшиков // Вестник Белорусского государственного медицинского университета, 2013. – № 7. – С. 12.
2. Кан, В. К. Диагностика и лечение больных с синдромом холестаза / В. К. Кан // РМЖ. – 1998. – № 7. – С. 8–14.
3. Коровина, Н. А. Синдром холестаза у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, Н. Е. Малова // Вопр. современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 22–31.
4. Михайлов, М. И. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов / М. И. Михайлов, К. К. Кюрегян. – М.: Изд. Икар. – 2013. – 336 с.
5. Михайлов, М. И. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / М. И. Михайлов, И. В. Шахгильдян, Г. Г. Онищенко. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 384 с.
6. Михайлов, М. И. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика) / М. И. Михайлов, И. В. Шахгильдян, Г. Г. Онищенко. – М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2007. – 352 с.
7. Мязин Р. Г. Место урсодезоксихолевой кислоты в лечении хронического вирусного гепатита / Р. Г. Мязин // Медицинский Совет. Инфекционные болезни. – 2017. – № 4. – С. 31–35.
8. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за 2015 г., формы № 1 и № 2: «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php.
9. Широкова, Е. Н. Холестаз: вопросы патогенеза, диагностики и лечения / Е. Н. Широкова // Тр. ММА им. Сеченова. – 2008. – № 2. – С. 10–21.
10. Kuntz, E. Hepatology. Principles and practice. 2nd ed. / E. Kuntz, H. D. Kuntz // Springer Medizin Verlag. – 2006.
11. Paumgartner G. Medical treatment of cholestatic liver diseases: From pathobiology to pharmacological targets / G. Paumgartner // Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12 (28). – P. 4445–4451.
12. Ursodeoxycholic Acid. A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy / A. Ward [et al.] // Drugs. – 1984. – Vol. 27. – P. 95–131.