

Перспективы применения урсодезоксихолевой кислоты

По итогам XIV Российской гастроэнтерологической недели

Перспективные направления использования урсодезоксихолевой кислоты в гастроэнтерологической практике рассматривались на XIV Российской гастроэнтерологической неделе, которая проходила 6–8 октября 2009 в Москве.

Роль желчного рефлюкса в патогенезе заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта и место урсодезоксихолевой кислоты в лечении этой патологии рассматривалась в докладе кандидата медицинских наук Т.Л. Лапиной (Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова).

Т.Л. Лапина – Согласно Сиднейской классификации к особым формам гастрита относятся воспалительные заболевания слизистой оболочки желудка, вызванные влиянием химических агентов – желчи, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и других веществ.

Известно, что желчные кислоты обладают многофакторным повреждающим воздействием на слизистую оболочку желудка. Растворимые желчные кислоты, проникая в эпителиальные клетки слизистой оболочки желудка, способствуют повышению проницаемости клеточных мембран и вызывают их разрушение. При этом нарушаются межклеточные контакты и клетки погибают. Кроме этого, под действием желчных кислот величина контактного угла защитного слоя слизи уменьшается, снижается содержание в слизи фосфолипидов, что приводит к снижению ее гидрофобности. Под влиянием панкреатической фосфолипазы А из лецитина желчи образуется лизолецитин, катализаторами реакции выступают желчные кислоты и трипсин. Попадание желчных кислот и лизолецитина на слизистую оболочку желудка сопровождается усилением обратной диффузии ионов водорода и высвобождения гистамина и гастрина.

Клинико-морфологические особенности билиарного рефлюкс-гастрита описаны морфологом G.M. Sobola и соавторами, которые определяли уровень билирубина в содержимом желудка пациентов после операций на желудке и желчных путях, а также у лиц с нарушенной моторикой верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Исследователями были выделены морфологические признаки рефлюкс-гастрита, наиболее характерными из которых оказались кишечная метаплазия, а также несоответствие между плотностью колонизации *H. pylori* слизистой оболочки и выраженностью хронического воспаления. Можно предположить, что желчь вытесняет этот микроорганизм из слизистой оболочки желудка. Среди больных с билиарным гастритом большинство перенесло резекцию желудка. В этой группе пациентов выявление кишечной метаплазии культи желудка, вызванной забросом желчи, рассматривается как предраковое состояние. Таким образом, пациентов с культей желудка и рефлюкс-гастритом следует отнести к группе онкологического риска.

Повреждение слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с формированием пищевода Барретта приобретает особое значение ввиду крайней актуальности проблемы профилактики онкологических заболеваний. Как известно, заброс кислого желудочного содержимого вызывает повреждение слизистой оболочки пищевода, но попадание желчи в верхние отделы ЖКТ еще более опасно. Рефлюкс желчи способствует изменению pH забрасываемого в пищевод содержимого. При значении pH 2–4 агрессивен пепсин, лизолецитин и конъюгированные желчные кислоты, но при повышении pH до 7 свое повреждающее влияние начинают оказывать трипсин и неконъюгированные желчные кислоты.

Взаимосвязь между желчным рефлюксом и развитием пищевода Барретта изучается уже много лет. Интересными представляются результаты американского исследования по определению факторов риска развития пищевода Барретта в зависимости от пола (F. Banki et al., 2005). В исследовании приняли участие 796 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Согласно полученным результатам у женщин отмечается менее выраженное повреждение пищевода соляной кислотой, чем у мужчин, при неосложненной ГЭРБ. При наличии пищевода Барретта подверженность верхних отделов ЖКТ влиянию кислоты и желчи были одинаковы у мужчин и женщин. Результаты исследования достоверно показали значимость щелочного желчного рефлюкса

как фактора риска развития пищевода Барретта.

При патологии верхних отделов пищеварительного тракта, вызванной забросом желчи, патогенетически оправданным является применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). При регулярном приеме УДХК становится преобладающей в общем пуле желчных кислот сыворотки крови (до 48%, возможно дозозависимое увеличение до 50–75%). УДХК гидрофильна и не обладает токсичностью, поэтому ее превалирование способствует вытеснению агрессивных желчных кислот и позволяет избежать их негативного влияния на эпителиальные клетки слизистой желудка и пищевода.

Использованию УДХК в лечении желчного рефлюкс-гастрита предшествовали многочисленные научные исследования. Японские ученые Т. Kawamura и соавт. в 1989 г. вызывали у экспериментальных крыс стрессовое повреждение желудка. Предварительное назначение УДХК защищало желудок экспериментального животного от ulcerации, при этом уровень каталазы в сыворотке крови и ткани желудка был существенно ниже, чем у животных из группы контроля. Кроме этого, УДХК в данном эксперименте продемонстрировала антиоксидантный эффект.

В июне 2008 г. в журнале *Biochemical Pharmacology* группой ученых во главе с Т.Д. Thao были опубликованы результаты эксперимента по применению УДХК у мышей, инфицированных *H. pylori*. Мыши с *H. pylori* позитивным гастритом были разделены на две группы: первая получала УДХК, а вторая – плацебо. Результаты эксперимента показали уменьшение колонизации слизистой желудка *H. pylori*. Это повлияло на степень выраженности гастрита, которая оценивалась по активности миелопероксидазы, свидетельствующей о наличии полиморфноядерных лейкоцитов в ткани желудка. Данный показатель определялся на 4, 6 и 8 неделе приема УДХК, при этом отмечалось его снижение на 60, 40 и 37,5% соответственно. В этом же исследовании было показано, что УДХК при гастрите снижает уровень малатдегидрогеназы и кислородных радикалов, что может предотвратить апоптоз при *H. pylori* позитивном гастрите.

Возможности применения УДХК в лечении желчного рефлюкс-гастрита изучались в ряде клинических исследований. В плацебо контролируемом исследовании рефлюкс-гастрита у лиц, перенесших операцию на желудке, пациентам назначалась УДХК в дозе 1000 мг в сутки в течение месяца. На фоне приема плацебо никакой динамики симптомов не наблюдалось. В группе пациентов, получавших УДХК, существенно уменьшилась выраженность эпигастральной боли, практически исчезли тошнота и рвота. При этом доля УДХК в желудочном содержимом увеличилась до 50% при снижении холевой и дезоксихолевой кислоты (А.В. Stefaniwsky и соавт., 1985). Опираясь на данные литературы и собственные клинические наблюдения, мы можем сделать вывод, что уд хк показана в лечении дуоденогастроэзофагеального рефлюкса.

Важно! УДХК рекомендовано применять в схемах лечения гастрита у пациентов, перенесших операции на желудке и желчном пузыре, а также при *H. pylori* позитивном гастрите и функциональной диспепсии с дуоденогастральным рефлюксом.

Целесообразно применять удхк при рефлюкс-эзофагите у пациентов, которым были проведены операции на желудке. Способность удхк замещать агрессивные желчные кислоты гидрофильной УДХК и его цитопротективный эффект используются при лечении пищевода Барретта.

Возможности применения УДХК в лечении алкогольной болезни печени были представлены в докладе доктора медицинских наук М.В. Маевской (Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова).

М.В. Маевская – Алкогольная болезнь печени отличается клиническим полиморфизмом. При систематическом употреблении больших доз алкоголя поражение печени может варьировать от стеатоза до цирроза. Алкогольный стеатогепатит с нарушением функции печени относится к одной из тяжелых форм алкогольной болезни печени с высокой внутригоспитальной летальностью. Существуют данные, что на этом фоне развивается гепатоцеллюлярная карцинома. Течение алкогольной болезни печени отягощают ожирение, инфицирование вирусами гепатита, контакт с гепатотропными токсическими веществами. Выработку цитокинов, синтез острофазовых белков и весь патологический каскад изменений при алкогольной болезни печени инициирует токсическое влияние алкоголя. В основе воспалительной реакции при тяжелом алкогольном гепатите, протекающем с

желтухой и печеночной недостаточностью, основную роль играют провоспалительные цитокины, в особенности TNF- α , основную массу которого синтезируют купферовские клетки, стелатные клетки и сами гепатоциты. Высокий уровень секреции TNF- α способствует выработке других провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6. Одновременно с повреждением ткани печени активируются репаративные процессы, сопровождающиеся образованием коллагена и дальнейшим фиброгенезом. В этих патологических изменениях основная роль принадлежит трансформирующему фактору роста, который секретируется преимущественно активированными стелатными клетками. Описанные иммунные механизмы имеют существенное клиническое значение, поскольку доказана связь между секрецией цитокинов и клиническими признаками алкогольной болезни печени (АБП). Пациент с тяжелой формой АБП резко теряет в весе. В этом процессе основную роль играет высокая концентрация цитокинов TNF- α и ИЛ-6. Повышенный уровень TNF- α обуславливает развитие холестаза за счет угнетения гепатоцеллюлярного образования желчи, как следствие – развивается холестатический синдром. Кроме этого, высокая концентрация TNF- α способствует фиброзу и гипергаммаглобулинемии. Длительное употребление алкоголя приводит к увеличению проницаемости кишечной стенки и транслокации бактерий в мезентериальный кровоток, что стимулирует как локальную, так и системную секрецию TNF- α . Хроническое течение воспалительного процесса со временем приводит к образованию эндотоксинов в большом количестве, что способствует секреции цитокинов. Таким образом, порочный круг замыкается.

Механизм прогрессирования АБП можно описать моделью «двойного удара». Первый удар состоит в том, что гепатоциты, подвергающиеся цитокиновой атаке, в частности воздействию TNF- α , становятся более уязвимыми. Происходит повреждение клеточной мембраны и повышается проницаемость митохондриальной мембраны, что приводит к высвобождению активных форм кислорода и апоптозу клетки. Сохранившие свою жизнеспособность клетки подвергаются повторному воздействию повреждающего агента, что приводит к исчерпанию адаптационных механизмов. Повреждается наружная митохондриальная мембрана, нарушается трансмембранный транспорт, и клетка гибнет путем некроза либо апоптоза. Жизнеспособные клетки становятся крайне уязвимыми и реализуются все клинические проявления АБП.

Исходя из патогенетических механизмов развития АБП, Н. Tilg, А. Diehl (2000) предложили методы лечения алкогольного гепатита, потенциально успешные согласно результатам клинических и экспериментальных исследований. Пациентам с АБП даже на стадии цирроза необходимо отказаться от употребления алкоголя, поскольку прекращение токсического влияния на печень положительно сказывается на репаративных процессах в органе. Терапевтические схемы лечения пациентов с алкогольным гепатитом включают антибиотики и лактулозу, которые препятствуют транслокации эндотоксинов через кишечную стенку. Препаратами выбора при лечении тяжелых декомпенсированных форм АБП остаются кортикостероиды, также препятствующие воспалению. Активно изучается возможность использования при алкогольном гепатите препаратов с антицитокиновой активностью: анти-TNF-антител и антагонистов TNF- α -рецепторов, которые подавляют активность этого цитокина, а также препаратов из класса антиоксидантов, например предшественников глутатиона. УДХК также имеет право занять свое место в лечении АБП потому что она уменьшает содержание липидов в клетках печени, оказывает антиапоптотическое и антиоксидантное действие.

Важно. Способность УДХК вытеснять токсические жирные кислоты позволяет рассматривать ее применение как перспективное направление в лечении алкогольных гепатитов.

Продолжает изучаться возможность комбинирования глюкокортикоидов с препаратами, обладающими антиоксидантной активностью, в том числе УДХК, что представляется особенно многообещающим для клинической практики.

Доктор медицинских наук О.М. Драпкина (Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова) представила доклад «Лечение дислипидемий у пациентов с метаболическим синдромом».

О.М. Драпкина – Метаболический синдром – достаточно сложный комплекс патологических состояний. Существующие определения не могут полностью охватить всю широту его

клинических проявлений. Согласно одному из наиболее приемлемых с клинической точки зрения определений метаболический синдром можно охарактеризовать как комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обмена, а также механизмов регуляции артериального давления и функции эндотелия. Метаболическим синдромом страдает 20–30% населения индустриально развитых стран, среди них 60% составляют лица с ожирением, 22% имеет избыточную массу тела, и, как не удивительно, но около 5% приходится на людей с нормальным весом. Спектр состояний, ассоциированных с метаболическим синдромом, очень широк – нарушение функции эндотелия, вегетативной регуляции функций сердца, развитие гипертрофии левого желудочка, увеличение жесткости сосудов, повреждение печени, сахарный диабет 2 типа и микроальбуминурия, эректильная дисфункция, синдром ночного апноэ и т. д. Несмотря на многочисленность патологических состояний, выделены основные критерии метаболического синдрома – АД выше 130/85 мм рт. ст., объем талии более 94 см для мужчин и 80 см для женщин, глюкоза крови выше 110 мг/дл, уровень триглицеридов >150 мг/дл, уровень ХС ЛПВП <50 мг/дл.

Значительная часть пациентов с метаболическим синдромом имеют нарушения липидного обмена и атеросклероз. При этом у них отмечается повреждение печени с повышением уровня трансаминаз – АлАТ, АсАТ, что является противопоказанием для назначения статинов. Данному контингенту пациентов с целью коррекции липидного обмена показано назначение препарата уджк, который содержит урсодезоксихолевую кислоту. Кроме этого, уджк благодаря своему прямому воздействию обеспечивает защиту печени как органа-мишени при метаболическом синдроме. По данным литературы, назначение уджк позволяет стабилизировать мембраны гепатоцитов, снизить синтез холестерина в печени и всасывание его в кишечнике, повысить экскрецию печенью липопротеидов очень низкой плотности, усилить синтез мощного антиоксиданта глутатиона. Положительное влияние УДЖК на метаболизм печени было доказано в ряде клинических исследований (J. Laurin и соавт., *Hepatology*, 1996), что дало толчок формированию нового взгляда на биологию желчных кислот. На сегодняшний день УДЖК рассматривается как сигнальная молекула с системными эндокринными функциями, способная активировать MAP-киназы и рецепторы TGR5 и фарнезоида X-а. Можно сделать вывод, что УДЖК регулирует не только собственную энтеропеченочную циркуляцию, но и обмен триглицеридов, холестерина и глюкозы. Таким образом, назначение уджк в комплексном лечении метаболического синдрома позволяет оказывать влияние сразу на несколько патологических состояний – неалкогольную болезнь печени, нарушения метаболизма углеводов и липидного обмена.

Применение желчных кислот в гепатологии и гастроэнтерологии как метода профилактики онкологических заболеваний обосновала в своем выступлении доктор медицинских наук, профессор А.Р. Рейзис (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, г. Москва).

А.Р. Рейзис – Основным направлением в борьбе с онкологическими заболеваниями является поиск стратегий и возможностей их предотвращения. Активное внедрение в жизнь медико-социальных программ, рациональная терапия хронических заболеваний и предраковых состояний с использованием хирургических методов, а также возможности вакцинопрофилактики некоторых детерминированных инфекциями опухолей позволяют надеяться на положительные изменения – стабилизацию роста онкологических заболеваний и увеличение продолжительности жизни пациентов со злокачественными новообразованиями. Согласно современным представлениям об этиопатогенезе заболеваний органов пищеварения ведущими механизмами их развития являются нарушение метаболических процессов, влияние инфекционных агентов и компонентов системы иммунитета.

По данным ВОЗ, в ближайшие 10–20 лет хронический гепатит С станет одной из основных проблем национальных систем здравоохранения. Прогнозируется рост числа пациентов с циррозом печени на 60%, гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) – на 68% и декомпенсированным поражением печени – на 280%. При этом смертность от заболеваний печени возрастет в 2 раза. Таким образом, основной задачей при лечении пациентов с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) станет предотвращение процессов фиброобразования в печени и предупреждение развития серьезных осложнений заболевания – цирроза и ГЦК. На сегодняшний день схема лечения ХВГ включает этиотропную терапию, которая направлена на подавление инфекционного агента, и патогенетические средства,

воздействующее на каскад метаболических нарушений. С целью уменьшения выраженности патологических изменений в печени при хроническом гепатите С может использоваться УДХК.

Важно в последние годы медицинская общественность мира большое внимание уделяет возможностям применения УДХК в профилактике онкопатологии. Антиканцерогенный эффект УДХК широко изучается в фундаментальных научных и клинических исследованиях, что позволяет сформировать обширную доказательную базу.

УДХК влияет на механизмы апоптоза, ингибирует рост опухолевых клеток ГЦК и тем самым способствует уменьшению их массы (Н. Zui, С.У. Qin и соавт., 2007). В одном из клинических исследований на протяжении 5 лет изучались возможности применения УДХК для предотвращения развития ГЦК при циррозе печени на фоне гепатита С (К. Terao и соавт.). В исследовании приняли участие 102 пациента с HCV-циррозом печени класса А по Чайлд-Пью. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших УДХК на протяжении 37,3 ± 15,9 мес в течение 5-летнего периода наблюдения, ГЦК развилась у 17,9% больных. При этом среди пациентов, которые не получали УДХК, ГЦК развилась у 39,1% наблюдаемых.

Подобные данные были получены и в 15-летнем проспективном исследовании с участием 225 скандинавских пациентов с первичным склерозирующим холангитом (В. Brandsaeter и соавт., 2004). Исходом первичного склерозирующего холангита (ПСХ) у 20% пациентов была холангиокарцинома. Предикторами ее развития были: поздняя постановка диагноза ПСХ, колоректальный рак в анамнезе и отсутствие в терапевтических схемах УДХК. От длительности применения УДХК напрямую зависит эффективность ее превентивного действия в отношении холангиокарциномы. Среди пациентов с ПСХ, получавших УДХК в течение 8 и более лет, не развивалась холангиокарцинома.

Использование УДХК является эффективным методом предупреждения развития ГЦК и холангиокарциномы, а также малигнизации пищевода Барретта (G. Burnet и соавт., 2007). Конкурентное вытеснение агрессивной дезоксихолевой кислоты урсодезоксихолевой позволяет снизить уровень сосудистого эпителиального фактора роста как маркера малигнизации слизистой оболочки пищевода. Увеличение содержания УДХК в общем пуле желчных кислот способствует онкопрофилактике. Что касается влияния УДХК на процесс канцерогенеза на фоне атрофического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, то эффект достигался за счет снижения уровня малакдегидрогеназы, угнетения перекисного окисления липидов, антиапоптотического действия и стабилизации мембран. Представленные данные основаны на результатах фундаментального научного исследования, проведенного на лабораторных животных (Т.Д. Thao, Н.С. Ruy и соавт., *Biochem. Pharmacol.* 2008). В этом же исследовании изучалась жизнеспособность *H. pylori* в желудке мышей – к 8-й неделе использования УДХК статистически значимо снижалась плотность колонизации микроорганизмами. Связь колоректального рака и кинетики желчных кислот изучалась с помощью спектрометрической масс-хроматографии желчных кислот в кале. Повышение уровня дезоксихолевой (ДОХК) и литохолевой (ЛХК) кислот и снижение УДХК было сопряжено с повышенным риском развития злокачественного новообразования (Т. Tadano и соавт., *Rinsho Byori*, 2007). На основе полученных данных ученые предположили, что вторичные гидрофобные ДОХК и ЛХК выступают в роли агрессивных факторов онкогенеза, а третичная гидрофильная УДХК – как фактор супрессии онкогенеза и защиты. Эту теорию подтверждает работа по определению превентивного действия УДХК в отношении дисплазии и злокачественных новообразований толстой кишки при экспериментальном неспецифическом язвенном колите у мышей (С. Loddenkemper и соавт., 2006). В эксперименте первая группа мышей находилась на обычной диете, а вторая дополнительно получала УДХК. В результате дисплазия кишечного эпителия развилась у 88% мышей первой группы и 40% животных, получавших УДХК, аноректальный рак развивался у 54 и 20% мышей соответственно. Колоректальная карцинома отмечена у 46% животных первой группы, в то время как во второй группе эта патология не была выявлена.

Другими словами, представленные данные позволяют говорить о том, что новые возможности профилактики злокачественных новообразований органов пищеварения – реальность современной медицины. Длительное адекватное лечение хронических

гепатитов и заболеваний органов ЖКТ может способствовать снижению частоты возникновения злокачественных новообразований и их рецидивов. В основе их адекватного лечения лежит сочетание этиотропных средств и коррекции основных патогенетических нарушений, которые могут приводить к малигнизации. Новым многообещающим направлением профилактики злокачественных новообразований печени и желчевыводящих путей, желудка, пищевода и кишечника является длительное применение урсодезоксихолевой кислоты

Подготовила Елена Семиног