

10.21518/2079-701X-2017-4-31-35

Р.Г. МЯЗИН, к.м.н., Волгоградский государственный медицинский университет

# МЕСТО УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

Лечение хронических вирусных гепатитов на современном этапе включает в себя использование, наряду со схемами этиотропной противовирусной терапии, препаратов, устраняющих клинические проявления болезни. В частности, для эффективного предупреждения синдрома холестаза оправданно использование урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса®), обладающей высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью при длительном использовании.

**Ключевые слова:** хронические вирусные гепатиты, холестаз, урсодезоксихолевая кислота, Урдокса®.

R.G. MYAZIN, PhD in Medicine  
Volograd State Medical University

## THE ROLE OF URSODEOXYCHOLIC ACID IN THE TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Along with etiotropic antiviral therapeutic schemes, treatment of chronic viral hepatitis today involves administration of medications that eliminate the clinical manifestations of the disease. In particular, the use of ursodeoxycholic acid (Urdoxa®), with its high safety profile and good tolerability in case of long-term administration, is justified for the effective prevention of cholestasis.

**Keywords:** chronic viral hepatitis, cholestasis, ursodeoxycholic acid, Urdoxa®.

**В** настоящее время хронические вирусные гепатиты (ХВГ) продолжают оставаться серьезной медико-биологической и социальной проблемой. Известно 9 типов вируса гепатита — А, В, С, D, E, F, G, TT, 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 [1—3].

В соответствии с постановлением правительства РФ от 01.12.2004 г., 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 случая на 100 тыс. населения (рис. 1) [4]. 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 [4]. Это объясняется тем, что, несмотря на по-

следние 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 (рис. 2). При оценке заболеваемости в РФ острым вирусным гепатитом А тенденции к снижению в последние годы не наблюдается [4].

Нарушение синтеза, секреции и оттока желчи носит название *холестаз*. 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 [5].

Различают следующие формы холестаза:

- внутripеченочный и внепеченочный;

**РИСУНОК 1.** Динамика заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В и С в РФ за 2004—2014 гг.



- 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 внутripеченочным холестазом. Внутripеченочный холестаза может быть одним из синдромов хронических заболеваний печени (гепатиты и циррозы различной этиологии, метаболические расстройства, опухолевые процессы печени, ПБЦ) или самостоятельным процессом (лекарственный холестаза, доброкачественный рецидивирующий семейный холестаза, холестаза беременных). Морфологи используют термин «внутripеченочный холестаза» для обозначения наличия желчи в гепатоцитах и гипертрофированных клетках Купфера (клеточный билирубиностаза), в частности в виде капелек желчи в расширенных каналикулах (каналикулярный билирубиностаза) [6].

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

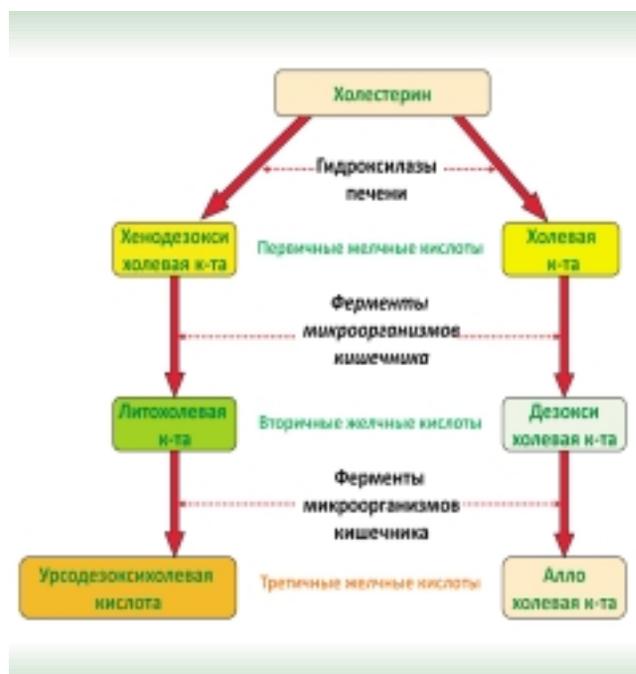
Внутripеченочный холестаза связан с нарушением механизмов образования и транспорта желчи на уровне гепатоцитов в результате гепатоцеллюлярной патологии, является следствием повреждения внутripеченочных протоков или их сочетанием. Соответственно, выделяют интралобулярный холестаза, обусловленный поражением гепатоцитов (гепатоцеллюлярный) и канальцев (каналикулярный), а также экстралобулярный, связанный с поражением внутripеченочных желчных протоков [6].

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  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы, переносчиков для желчных кислот, органических анионов).

**РИСУНОК 2.** Динамика заболеваемости острыми вирусными гепатитами В и С в Российской Федерации за 2004—2014 гг.



**РИСУНОК 3.** Схема синтеза желчных кислот



К клеточным механизмам холестаза относятся [7]:

- нарушение синтеза  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -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. Хенодезоксихолевая — первичная желчная кислота, синтезирующаяся в печени из холестерина (рис. 3). 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 аберрантная, не наблюдаемая в норме, экспрессия антигенов HLA 1-го класса на гепатоцитах, HLA 2-го класса на эпителиальных клетках желчных протоков, которая является фактором развития аутоиммунных реакций против гепатоцитов и желчных протоков [8].

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 канальцы.

Симптомами поступления элементов желчи в кровь являются кожный зуд, ксантомы, потемнение мочи. Симптомами дефицита желчи в кишечнике являются стеаторея (светлый кал) и диарея с потерей 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 таблице 1 и таблице 2.

При вирусных заболеваниях печени с повреждением гепатоцитов развивается внутрипеченочный гепатоцеллюлярный холестаз. При нем отсутствуют обструкция магистраль-

**ТАБЛИЦА 1.** Данные лабораторных исследований при холестазах (по E.Kuntz, H.D.Kuntz, 2006; с изменениями) [9]

| 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                             | ↑       |

**ТАБЛИЦА 2.** Эффективность (в %) инструментальных методов исследования в диагностике холестаза [9]

| 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).

ных желчных протоков, что подтверждается при холангиографии.

Опорными пунктами в диагностике внутрипеченочного 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 энтеро-гепатической циркуляции желчных кислот. Благодаря высокой гидрофильности (определяется 7β-позицией ОН-группы) и слабому мицеллообразованию УДХК является нетоксичным соединением, тогда как другие желчные кислоты (хенодезоксихолевая, холевая, литохолевая, дезоксихолевая) 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 годах XX века, когда она впервые была выделена из медвежьей желчи (рис. 4). В 1954 г. в Японии был описан метод ее химического синтеза. В 1957 г. появился первый оригинальный препарат «УРСО 100», и началась эра клинического исследования эффективности 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. 5).

В настоящее время по применению УДХК накоплена обширная доказательная база. На сегодняшний день опубликовано более 4 000 статей о свойствах и клиническом использовании УДХК (рис. 6).

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

РИСУНОК 4. Химическая структура УДХК

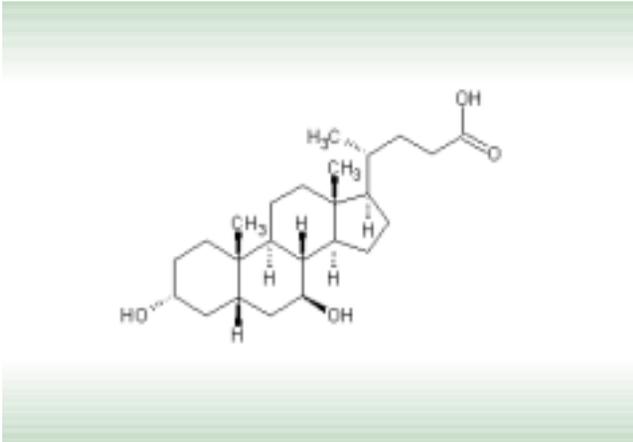
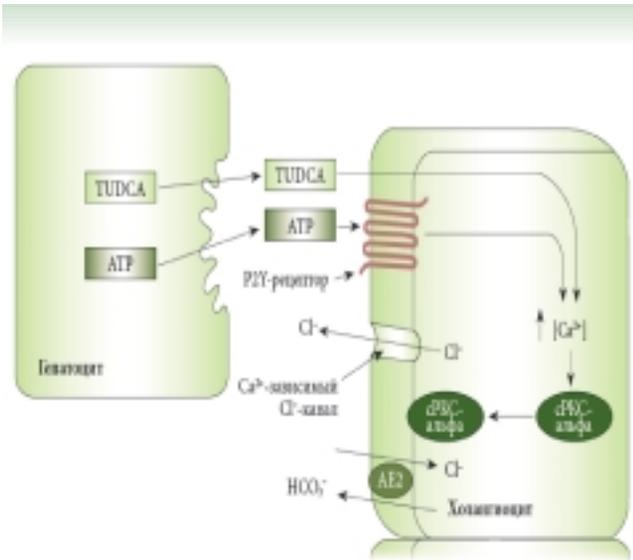


РИСУНОК 5. Транспорт урсодезоксихолевой кислоты в печени



TUDCA — транспорт урсодезоксихолевой кислоты (УДХК); АТФ — аденозинтрифосфатаза (АТФаза); P2Y-рецептор — P2-пуриnergический рецептор; Cl<sup>-</sup> — анион хлора; Ca<sup>2+</sup> — катион кальция; Ca<sup>2+</sup>-зависимый Cl<sup>-</sup> канал — кальцийзависимый хлор-ионный канал; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> — гидрокарбонат-ион; АЕ2 — анионный переносчик; сРКС-альфа — Ca-зависимая альфа-протеинкиназа.

УДХК воздействует на основные звенья патогенеза холестатических заболеваний печени по следующим направлениям [10]:

- защита поврежденных 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

РИСУНОК 6. Ежегодное количество статей по применению урсодезоксихолевой кислоты (по данным MEDLINE, PUBMED, EMBASE)

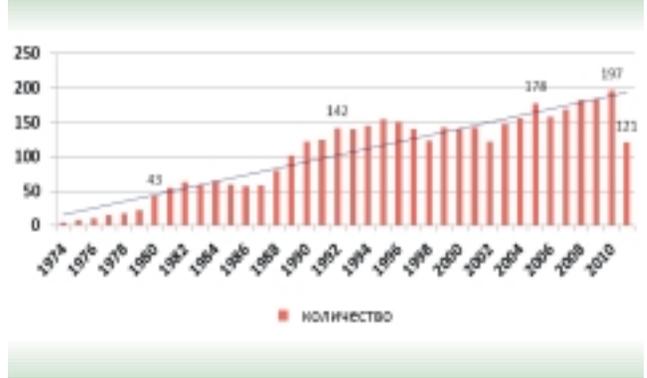


РИСУНОК 7. Содержание УДХК в составе желчи до и после 2 месяцев терапии



за счет их конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке;

- стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Ca<sup>2+</sup>-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, предотвращающее выход цитохрома С из митохондрий и блокирующее 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 мо-

лекулами холестерина, предупреждения образования и растворения холестериновых камней.

В классическом исследовании Ward A., Brogden R.N. [11] 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 (рис. 7).

К отечественным препаратам урсодезоксихолевой кислоты относится препарат Урдокса® (АО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское»). По фармакодинамическим показателям Урдокса® — это гепатопротекторный препарат, оказывающий желчегонное, холелитолитическое, гипохолестеринемическое, гиполипидемическое, иммуномодулирующее действие. Препарат Урдокса® полностью эквивалентен зарубежным аналогам, производится из европейской субстанции по стандартам GMP и имеет доступную цену для потребителя. Выпускается в капсулах по 250 мг.

В показаниях к применению препарата Урдокса® (согласно рубрике МКБ-10) — хронические гепатиты различного генеза. Суточная доза препарата при лечении хронического вирусного гепатита с признаками холестаза составляет 10—15 мг/кг в 2—3 приема внутрь. Длительность терапии при хроническом вирусном гепатите составляет 6—12 месяцев и более [12].

В заключение следует подчеркнуть, что длительный прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса®) при вирусных гепатитах, наряду с этиотропной противовирусной терапией, позволяет устранить клинические проявления этих серьезных заболеваний и избежать развития осложнений.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов М.И., К.К. Кюрегян. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов М.: Изд. Икар, 2013. 336 с.
2. Михайлов М.И., Шахильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ФГОУ «ВУНМЦ Россздрави» 2007. 352 с.
3. Михайлов М.И., Шахильдян И.В., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. 384 с.
4. 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». [http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php](http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php).
5. Галькевич Н.В., Меньшикова Е.А., Меньшиков С.А. Синдром холестаза при инфекционных и хирургических заболеваниях у детей первого года жизни. *Вестник Белорусского государственного медицинского университета*, 2013, 7: 12.
6. Широкова Е.Н. Холестаз: вопросы патогенеза, диагностики и лечения. *Труды ММА им. Сеченова*, 2008, 2: 10-21.
7. Кан В.К. Диагностика и лечение больных с синдромом холестаза. *РМЖ*, 1998, 7: 8-14.
8. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Малова Н.Е. Синдром холестаза у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2005, 4(3): 22-31.
9. Kuntz E, Kuntz HD. *Hepatology. Principles and practice*. 2nd ed., Springer Medizin Verlag, 2006.
10. Paumgartner G. Medical treatment of cholestatic liver diseases: From pathobiology to pharmacological targets. *Gastroenterol*, 2006, 12(28): 4445–51.
11. Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Ursodeoxycholic Acid. A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy. *Drugs*, 1984, 27: 95-131.
12. Урдокса®. Инструкция к применению препарата. Справочник лекарств РЛС. [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_41902.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_41902.htm).

# Урдокса®

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)



## Лечение заболеваний печени и желчевыводящих путей

- Первичный билиарный цирроз при отсутствии признаков декомпенсации (симптоматическое лечение)
- Растворение холестериновых камней желчного пузыря
- Билиарный рефлюкс-гастрит
- Первичный склерозирующий холангит
- Алкогольная болезнь печени
- Неалкогольный стеатогепатит
- Кистозный фиброз (муковисцидоз)
- Дискинезия желчевыводящих путей
- Хронические гепатиты различного генеза

### Субстанция ICE (Италия)

Производство в соответствии с Европейским стандартом GMP

Регистрационный номер: ЛСР-001873/09.

[www.obolenskoe.ru](http://www.obolenskoe.ru)

РЕКЛАМА



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАЩЕНИЯ