



Когда показано применение урсодезоксихолевой кислоты?

Более полувека назад появился первый препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), а первое клиническое исследование его эффективности и безопасности было проведено в 1975 г. Первоначально урсодезоксихолевая кислота была рекомендована для растворения желчных камней и для лечения рефлюкс-гастрита. С тех пор показания к ее применению неуклонно расширяются: сегодня УДХК успешно применяется для лечения больных с острыми и хроническими заболеваниями печени – при первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите, хроническом активном и остром гепатите и др. Какие клинические проблемы позволяет решить назначение УДХК, какие алгоритмы и схемы терапии с использованием УДХК практикуются в настоящее время – эти вопросы обсуждали участники симпозиума «Горизонты применения урсодезоксихолевой кислоты. Теория и практика», прошедшего 12 октября 2011 г. в рамках XVII Российской гастроэнтерологической недели.



Профессор
М.Ф. Осипенко

Урсодезоксихолевая кислота: универсальный гепатопротектор – и не только!

вано более 60 торговых наименований препарата УДХК.

Как отметила в начале своего доклада «Урсодезоксихолевая кислота сегодня» зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета НГМУ, профессор, д.м.н. Марина Федоровна ОСИПЕНКО, «препараты УДХК уже давно принадлежат миру, и это мир дженериков». В этой связи Марина Федоровна акцентировала внимание врачей на критериях выбора дженерического препарата УДХК. Самый важный фактор, по мнению докладчика, – это репутация производителя. Из представленных на российском рынке препаратов урсодезоксихолевой кислоты профессор М.Ф. Осипенко рекомендовала Урсосан производства чешской компании PRO.MED.CS Praha a.s. Причин тому несколько: во-первых, PRO.MED.CS Praha a.s. вот уже около 20 лет выпускает лекарственные препараты на территории Евросоюза на современном производ-

стве, сертифицированном по стандартам GMP и ISO, а значит, несет полную ответственность за соблюдение всех требований, касающихся производства, хранения, экспорта/импорта, транспортировки лекарственных средств; во-вторых, компания присутствует на фармацевтических рынках 27 стран, имея там собственные представительства; в-третьих, PRO.MED.CS Praha a.s. занимается научными разработками именно в области гастроэнтерологии, проводит международные гастроэнтерологические симпозиумы (с 1995 г.) и другие научные и образовательные мероприятия, в том числе конкурсы научных работ в области гепатологии и гастроэнтерологии на соискание премии, посвященной памяти основателя компании доктора Р.О. Бареса.

Прежде чем приступить к главному вопросу, волнующему участников симпозиума, – какие клинические проблемы позволяет решить назначение УДХК, – профессор

История применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) для лечения насчитывает много веков. Еще в древнем Китае и Японии желчь медведей, богатая УДХК, применялась в медицинских целях. Химическая структура УДХК была расшифрована в середине 30-х гг. XX века, а в 1954 г. профессором Т. Канасавой из Японии впервые был описан метод ее синтеза¹. В 1957 г. был зарегистрирован первый препарат УДХК под торговым наименованием URSO производства компании «Токио Танабе» (Япония). С тех пор в разное время было зарегистриро-

¹ Kanazawa T., Shimazake A., Sato T., Hoshino T. Synthesis of ursodeoxycholic acid and its conjugated bile acid // Proc. Jpn. Acad. 1954. Vol. 30. P. 391–394.

Симпозиум «Горизонты применения урсодезоксихолевой кислоты. Теория и практика»

М.Ф. Осипенко остановилась на механизмах действия урсодезоксихолевой кислоты. Это гидрофильная нетоксичная желчная кислота, которая образуется из первичной хенодезоксихолевой кислоты под воздействием кишечной микрофлоры. УДХК составляет около 3% от общего пула желчных кислот. Гидрофобные свойства желчных кислот и связанная с ними токсичность нарастают в следующем порядке: УДХК < холевая кислота < хенодезоксихолевая кислота < дехолевая кислота < литохолевая кислота. Такая связь гидрофобности и токсичности желчных кислот обусловлена тем, что гидрофобные кислоты липофильны, благодаря чему они способны проникать в липидные слои, в том числе в клеточные мембраны и мембраны митохондрий, вызывая нарушение их функций и гибель. УДХК обладает низким гидрофильно-гидрофобным индексом, что объясняет отсутствие токсичности этой кислоты. При назначении в дозе 13–15 мг/кг/сут УДХК замещает токсичные желчные кислоты и составляет около половины пула желчных кислот в желчи. Благодаря высокой полярности УДХК встраивается в мембраны гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов ЖКТ, стабилизирует их структуру и защищает клетки от повреждающего действия токсичных желчных кислот. УДХК уменьшает насыщенность желчи холестерином за счет подавления его синтеза в печени и снижения секреции в желчь, повышает растворимость холестерина в желчи. Результатом является растворение холестериновых желчных кам-

ней и предупреждение образования новых конкрементов. УДХК снижает всасывание холестерина в кишечнике, способствует нормализации биохимических показателей крови, показателей гистологического исследования биоптатов печени. Механизмы действия УДХК активно изучаются на протяжении последних 50 лет, и спектр показаний к ее применению существенно расширился. Применение УДХК показано прежде всего при заболеваниях, протекающих с холестазом, например, при первичном билиарном циррозе – прогрессирующем заболевании, приводящем к циррозу печени. Впервые для лечения первичного билиарного цирроза печени (ПБЦ) УДХК стала применяться в 1987 г.² Было установлено, что УДХК значительно снижает уровень билирубина, в результате на ранних стадиях ПБЦ скорость прогрессирования заболевания снижается в 4 раза³. Доказано, что на ранних стадиях ПБЦ УДХК уменьшает перипортальное воспаление, дуктулярную пролиферацию, замедляет гистологический процесс, а на поздних – не влияет на фиброз⁴.

Эра широкого применения УДХК, в том числе и для лечения ПБЦ, началась в 90-х гг. XX века. В результате в США потребность в трансплантации печени при ПБЦ начала снижаться с 1995 г., и эта тенденция сохраняется. Рекомендуются назначать УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут, эта дозировка была признана оптимальной.

Другим заболеванием, протекающим с холестазом, является первичный склерозирующий холангит

(ПХС) – это хроническое прогрессирующее фиброзирующее воспаление желчных протоков, приводящее к билиарному циррозу. Причина заболевания неизвестна. Применение УДХК позволяет снизить частоту прогрессирования ПХС с 49% до 13%⁵. Оптимальная дозировка УДХК при ПХС составляет 13–20 мг/кг/сут, поскольку 6-летнее наблюдение применения более высоких доз УДХК (28–30 мг/кг/сут) при ПХС было признано нецелесообразным ввиду развития серьезных побочных эффектов (цирроз, ВРВ, холангиокарцинома)⁶. При ПХС важно начать терапию на наиболее ранней стадии заболевания.

Кроме того, очень важным является назначение этого препарата у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, с перекрестным синдромом – аутоиммунный гепатит/первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит/первичный склерозирующий холангит (АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ), а также алкогольным циррозом печени и наследственными заболеваниями печени (дефицитом α 1-антитрипсина). Так, ПСХ при болезни Крона является показанием для назначения УДХК в дозировке 20 мг/кг/сут, что улучшает функцию печени и снижает риск развития рака толстой кишки при язвенном колите⁷.

При желчнокаменной болезни (ЖКБ) УДХК является практически единственным доказанным фактором снижения риска камнеобразования. УДХК уменьшает секрецию холестерина, увеличивает растворимость холестерина и его кристаллов. Назначение УДХК в дозировке

² Poupon R., Chrétien Y., Poupon R.E., Ballet F., Calmus Y., Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? // Lancet. 1987. Vol. 1. № 8537. P. 834–836.

³ Corpechot C., Carrat F., Bonnard A.M., Poupon R.E., Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis // Hepatology. 2000. Vol. 32. № 6. P. 1196–1199.

⁴ Poupon R., Chazouillères O., Balkau B., Poupon R.E. Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Group // J. Hepatol. 1999. Vol. 30. № 3. P. 408–412.

⁵ Angulo P., Batts K.P., Thorneau T.M., Jorgensen R.A., Dickson E.R., Lindor K.D. Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis // Hepatology. 1999. Vol. 29. № 3. P. 644–647.

⁶ Lindor K.D., Kowdley K.V., Luketic V.A., Harrison M.E., McCashland T., Befeler A.S., Harnois D., Jorgensen R., Petz J., Keach J., Mooney J., Sargeant C., Braaten J., Bernard T., King D., Miceli E., Schmoll J., Hoskin T., Thapa P., Enders F. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis // Hepatology. 2009. Vol. 50. № 3. P. 808–814.

⁷ Pardi D.S., Loftus E.V. Jr., Kremers W.K., Keach J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis // Gastroenterology. 2003. Vol. 124. № 4. P. 889–893.



XVII Российская гастроэнтерологическая неделя

10 мг/кг/сут (не менее 500 мг/сут) также показано в группах риска при наследственной отягощенности ЖКБ, при операциях по поводу ожирения, при резекциях желудка, желудочно-кишечном анастомозе, при резекции подвздошной кишки, при полном парентеральном питании. При билиарном сладже и микролитиазе назначение УДХК в дозировке 8–10 мг/кг/сут на 3 месяца и более приводит к полному исчезновению патологических симптомов в 20,8% случаев, положительная динамика зафиксирована у 54% пациентов, отсутствие выраженного эффекта – у 25%⁸. При лечении вирусных гепатитов применение УДХК не оказывает влияния на вирусную нагрузку, но при этом достоверно снижает уровень трансферринамии, способствует снижению уровня активно-

сти гепатита. Еще одним показанием к применению УДХК является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Прием Урсосана приводит к улучшению биохимических и гистологических показателей и регрессии стеатоза⁹. Положительное влияние Урсосана отмечено при полипах желчного пузыря (при условии исключения факторов риска малигнизации: возраст старше 60 лет, размер полипа больше 10 мм в диаметре и др.), поскольку полипы чаще всего имеют холестериновую природу. При назначении Урсосана в стандартной дозировке в течение 6 месяцев положительный эффект был получен в 70% случаев. «УДХК может служить и дифференциально-диагностическим тестом, и методом лечения холестериновых полипов», – подчеркнула профессор М.Ф. Осипенко.

При функциональных расстройствах желчного пузыря независимо от того, первичные они или вторичные, а также их последствий (ЖКБ, холецистит и проч.) УДХК применяется для улучшения моторики и сократительной способности желчного пузыря, уменьшения выраженности висцеральной альгезии и воспаления¹⁰. «Хотя УДХК является гепатопротектором, ее универсальный антиапоптотический эффект был экспериментально подтвержден не только при поражении печени, но и при заболеваниях нервной системы (болезнь Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона)¹¹. Возможность применения УДХК для терапии этих и других заболеваний активно рассматривается сегодня», – заметила в завершение своего выступления Марина Федоровна Осипенко.



Профессор
О.М. Драпкина

Профессор, д.м.н. Оксана Михайловна ДРАПКИНА (Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) в своем докладе «Холестерин и печень» подробно рассказала о том, как лечить больных, у которых одновременно наблюдаются сердечно-

УДХК против холестерина

сосудистые заболевания, метаболический синдром и заболевания билиарного тракта. В начале докладчик напомнила слушателям некоторые биохимические аспекты обмена холестерина в организме: «Холестерин – это в первую очередь нужное организму вещество, которое содержится в клеточных мембранах, является предшественником синтеза стероидных гормонов и желчных кислот». О.М. Драпкина отметила, что на формирование стеатоза печени оказывают влияние различные факторы – не только образ жизни человека и его диетические пристрастия, но и некоторые генетические дефекты или нарушения функции ключевых ферментов. Именно поэтому у неко-

торых больных изменения в печени довольно долго сохраняются на стадии стеатоза, а у других – быстро переходят в стадию гепатита, а затем цирроза и карциномы. Важное значение в развитии неалкогольного стеатогепатита имеет полиморфизм гена адипонутрина. Предполагается, что действие адипонутрина приводит к увеличению концентрации триглицеридов (особенно ЛПНП) за счет снижения диглицеридов и других видов липидов, что ускоряет развитие стеатоза и воспаления в печени. Частота развития стеатоза зависит от содержания триглицеридов в печени и частоты минорных аллелей по адипонутрину. Выше всего она оказалась у латиноамериканцев (43%), за-

⁸ Ardengh J.C., Malheiros C.A., Rahal F., Pereira V., Ganc A.J. Microlithiasis of the gallbladder: role of endoscopic ultrasonography in patients with idiopathic acute pancreatitis // Rev. Assoc. Med. Bras. 2010. Vol. 56. № 1. P. 27–31.

⁹ Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J., Bihl F., Cerny A., Cereda J.M., Zala J.F., Helbling B., Steuerwald M., Zimmermann A.; Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 4. № 12. P. 1537–1543.

¹⁰ Colechia A., Mazzella G., Sandri L., Azzaroli F., Magliuolo M., Simoni P., Bacchi-Reggiani M.L., Roda E., Festi D. Ursodeoxycholic acid improves gastrointestinal motility defects in gallstone patients // World J. Gastroenterol. 2006. Vol. 12. № 33. P. 5336–5343.

¹¹ Amaral J.D., Viana R.J., Ramalho R.M., Steer C.J., Rodrigues C.M. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid // J. Lipid Res. 2009. Vol. 50. № 9. P. 1721–1734.

Симпозиум «Горизонты применения урсодезоксихолевой кислоты. Теория и практика»

тем – у европеоидов (33%) и ниже всего – у представителей африканской расы (24%).

Многие исследования также показали, что метаболический синдром (МС) и стеатоз связаны между собой. Согласно исследованиям, проведенным в Клинике пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, стеатоз печени при МС встречается в 100% случаев, артериальная гипертензия – в 88%, атерогенная дислипидемия с повышенным уровнем общего холестерина и ЛПНП, гипертриглицеридемией и снижением ЛПВП – в 52%, неалкогольный стеатогепатит – в 42%, ИБС – в 35%, билиарный сладж – в 32%, ЖКБ – в 20%, нару-

шенная толерантность к глюкозе – в 15%, сахарный диабет – в 10%, холестероз желчного пузыря – в 10% случаев. Риск развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у пациентов с избыточной массой тела выше в 1,9 раз, у больных с ожирением – в 3,5 раз¹².

Преимуществами УДХК при лечении НАЖБП и МС являются: защита гепатоцитов (мембранстабилизирующий и цитопротективный эффект), уменьшение воспаления, антифибротический и антиапоптотический эффект, гипохолестеринемический эффект за счет уменьшения всасывания холестерина в кишечнике, уменьшения синтеза холестерина в печени, уменьшения

экскреции холестерина в желчь, повышения экскреции печенью липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

«Поскольку риск развития сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов очень велик, мы задумались о том, как их лечить, поскольку повышение уровня трансаминаз исключает возможность назначения статинов, – сообщила Ольга Михайловна. – У таких больных возможно совместное применение УДХК (750 мг/сут) и статинов (20 мг/сут). Если уровень трансаминаз превышает норму более чем в 3 раза, сначала назначается Урсосан, а затем при нормализации АЛТ и АСТ добавляются статины».

Способы борьбы с холестазом

Доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Елена Николаевна ШИРОКОВА рассказала о российском опыте применения Урсосана при холестатических заболеваниях печени. При холестазах активируются различные адаптивные механизмы, направленные на противодействие повреждению печени. Протективные механизмы включают изменения транспорта, синтеза и детоксикации желчных кислот (ЖК).

«В исследовании, проведенном на кафедре пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в течение трех лет мы проводили изучение гепатоцитарных и каналикулярных транспортных систем при холестазах, – рассказала Е.Н. Широкова. – В исследовании были включены женщины, которые страдали холестатической формой алкогольной болезни печени (АБП) и ПБЦ. При наблюдении мы обратили внимание, что при АБП экспрессия переносчика желчных кислот ОАТР2

(ОАТР – organic anion transporting proteins) существенно снижена, что, с одной стороны, может являться результатом токсического воздействия алкогольного фактора, а с другой стороны, представляет собой защитный механизм, ограничивающий поступление токсичных ЖК в гепатоциты. Что касается пациенток с ПБЦ, была выявлена зависимость экспрессии ОАТР2 от стадии заболевания. Так, у пациенток с 3-й стадией заболевания экспрессия ОАТР2 была существенно меньше, чем у больных с 1-й и 2-й стадией. Снижение уровня ОАТР2 на фоне неизменных показателей BSEP (BSEP – bile salt export pump) – белка-переносчика, осуществляющего транспорт желчных кислот в желчные каналцы, – отражает защитный механизм, ограничивающий аккумуляцию токсичных компонентов желчи в печени при холестазах за счет подавления базолатеральных транспортных систем и поддержания на исходном уровне каналикулярных экспортирующих помп»¹³.



Д.м.н.
Е.Н. Широкова

Пациентки в исследовании получали УДХК (препарат Урсосан) из расчета 13–15 мг/кг/день в течение полугода, после чего им была проведена повторная биопсия печени. Было доказано, что у пациенток с АБП на фоне терапии УДХК происходит достоверное повышение уровня ОАТР2.

У пациенток с ПБЦ на фоне терапии Урсосаном произошло повышение уровня BSEP. Таким образом, было доказано, что терапия УДХК стимулирует экспрессию базолатеральных транспортеров желчных кислот ОАТР2 и каналикулярных экспортирующих насосов BSEP,

¹² Корнеева О.Н., Дранкина, Ивашкин В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: МИА, 2007.

¹³ Кузнецова Е.Л., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Новые данные о молекулярных механизмах гепатобилиарного транспорта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2006. № 6. С. 8–11.



XVII Российская гастроэнтерологическая неделя

ограничивая тем самым накопление токсических компонентов желчи в гепатоцитах при холестазах.

По результатам 4-летней терапии Урсосаном было установлено, что УДХК по своему влиянию на нормализацию биохимических параметров наиболее эффектив-

на у больных с 1-й стадией ПБЦ (происходит нормализация уровня трансаминаз, снижение уровня билирубина в 2,8 раза). Минимальный терапевтический эффект был отмечен у больных с 4-й стадией ПБЦ. «Положительная динамика клинико-лабораторных

и морфологических показателей на фоне терапии Урсосаном у пациентов с холестатической формой АБП и больных с ранними стадиями ПБЦ свидетельствует о высокой эффективности препарата при данных заболеваниях печени», – заключила Е.Н. Широкова.



Профессор
М.В. Маевская

Доклад профессора, д.м.н. Марины Викторовны МАЕВСКОЙ (Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) был посвящен проблеме холестаза у беременных. Беременность – это физиологическое состояние. Тем не менее изменение гормонального фона может приводить к развитию той или иной патологии в организме женщины. Например, у беременной могут появиться сосудистые звездочки, пальмарная эритема. В первом триместре у беременных женщин может наблюдаться достаточно высокий уровень щелочной фосфатазы и сниженный уровень альбумина, однако уровень сывороточных трансаминаз должен быть всегда в пределах нормы – если этот показатель увеличивается, значит, речь идет о каких-то патологических изменениях. Из заболеваний печени у беременных чаще всего наблюдается желтуха, связанная с вирусным гепа-

Холестаз беременных: как помочь матери безопасно для плода

титом, в первую очередь гепатитом А. На втором месте – внутрипеченочный холестаз беременных (ХБ), который приводит к увеличению концентрации желчных кислот в сыворотке крови¹⁴. В России, как и в странах Европы, ХБ поражает примерно 1% населения. Это транзиторное состояние связано с генетическими (наследственными), эндогенными и экзогенными факторами. Развитию холестаза в период беременности способствуют: предшествующие заболевания печени (хронический гепатит, ПБЦ, ПСХ, АИГ, болезнь Вильсона), острые заболевания печени, не имеющие связи с беременностью (острый вирусный гепатит, ЖКБ, синдром Бадда – Киари, лекарственный гепатит), а также заболевания, специфичные для беременности: неукротимая рвота беременных (может приводить к обезвоживанию организма и повышению трансаминаз в 10–20 раз), преэклампсия, HELLP-синдром. Факторами риска холелитиаза у беременных являются уменьшение секреции желчи, уменьшение секреции фосфолипидов, увеличение секреции холестерина и прогестеронопосредованное снижение тонуса гладкой мускулатуры. ХБ вызывает неприятные ощущения (в частности, сильный кожный зуд, особенно на ладонях и подо-

швах), но это состояние разрешается спустя несколько недель после рождения ребенка. Однако холестаз беременных опасен тем, что увеличивает риск преждевременных родов на 11,7%, выход мекония в амниотическую жидкость – на 24,8%; дистресс плода при ХБ возникает в 7,15% случаев, внутриутробная смерть – в 0,4%¹⁵.

Диагноз «холестаз беременных» ставится методом исключения. Уровни АЛТ и АСТ при ХБ в 20–60% случаев повышены в 2–10 раз, показатели билирубина нередко остаются в пределах нормы, уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) обычно не повышен, ЩФ может увеличиваться. У 50% женщин спустя 1–4 недели после появления зуда возникает желтуха. Из других симптомов, распространенных при ХБ, тошнота и рвота встречаются в 5–75% случаев, абдоминальные боли – в 9–24%¹⁶. Уровень желчных кислот в сыворотке крови повышен в 10 и более раз. Обязательным является проведение УЗИ, которое может показать наличие обструкции желчных протоков, очаговых или диффузных поражений печени.

Говоря о принципах ведения пациенток с ХБ, профессор М.В. Маевская подчеркнула, что в качестве препарата первой линии следует назначать УДХК. Рекомендуется

¹⁴ Geenes V., Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy // World J. Gastroenterol. 2009. Vol. 15. № 17. P. 2049–2066.

¹⁵ Glantz A., Marschall H.U., Mattsson L.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates // Hepatology. 2004. Vol. 40. № 2. P. 467–474.

¹⁶ Glantz A., Marschall H.U., Lammert F., Mattsson L.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid // Hepatology. 2005. Vol. 42. № 6. P. 1399–1405.

Симпозиум «Горизонты применения урсодезоксихолевой кислоты. Теория и практика»

ступенчатое увеличение дозы препарата, но не более 20/мг/кг/сут. «УДХК не представляет опасности для плода, не вызывает побочных эффектов, облегчает состояние матери: кожный зуд проходит

в течение двух недель, исчезают или уменьшаются абдоминальные боли. Уровень токсичных желчных кислот у пациенток, получавших терапию Урсосаном, был существенно ниже не только в сыворот-

ке крови, но и в пуповинной крови, амниотической жидкости и в молозиве по сравнению с соответствующим уровнем у нелеченых беременных с холестаозом», – отметила в заключение М.В. Маевская.

Урсодезоксихолевая кислота и ГЭРБ

Доцент, к.м.н. Татьяна Львовна ЛАПИНА (Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) рассказала о применении УДХК при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в докладе «Урсодезоксихолевая кислота при ГЭРБ – от теории к практике. Противоречия применения». Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное спонтанным, регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, что приводит к поражению нижнего отдела пищевода. Докладчик напомнила слушателям, что развитию ГЭРБ способствуют снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС); повреждающие свойства рефлюктанта – содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки, забрасываемого в пищевод; нарушение опорожнения желудка; повышение внутрибрюшного давления; пептическая стриктура пищевода около НПС, являющаяся осложнением хронической ГЭРБ. На развитие заболевания влияют особенности образа жизни: стресс, работа, связанная с наклонным положением туловища, ожирение, беременность, курение, факторы питания (жирная пища, шоколад, кофе, фруктовые соки, алкоголь, острая пища). ГЭРБ проявляется в первую очередь изжогой, кислой отрыжкой, которые чаще возникают после еды, при наклоне тулови-

ща вперед или в ночное время. Вторым по частоте проявлением данного заболевания является загрудинная боль, которая иррадирует в межлопаточную область, шею, нижнюю челюсть, левую половину грудной клетки. Возможны также легочные симптомы (кашель, одышка, чаще возникающие в положении лежа), отоларингологические (охриплость голоса, сухость в горле, тонзиллит, синусит, белый налет на языке) и желудочные симптомы (быстрое насыщение, вздутие, тошнота, рвота). Наблюдения над группой из 442 больных показали, что в 54% случаев возникает неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), в 36% – эзофагит А–В, в 3% – эзофагит С–D, в 7% – пищевод Барретта¹⁷.

Классическими повреждающими факторами слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки являются желчные кислоты в составе желчи. При ГЭРБ очень часто встречается билиарный гастрит, или желчный рефлюкс-гастрит. Т.Л. Лапина рассказала о механизмах защитного действия УДХК, которая вытесняет агрессивные желчные кислоты из пула желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке, оказывает холеретический эффект. Стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой протеинкиназы А ведет к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот, индукция бикарбонатного холереза усиливает выведение



К.м.н.
Т.Л. Лапина

гидрофобных желчных кислот в кишечник. УДХК также оказывает цитопротективный эффект: она встраивается в фосфолипидный слой клеточной мембраны, что приводит к стабилизации последней и повышению устойчивости к повреждающим факторам. Кроме того, УДХК оказывает антиапоптотический эффект: снижение количества ионизированного Са в клетках предотвращает выход цитохрома С из митохондрий, активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов. Иммуномодулирующее действие УДХК осуществляется за счет уменьшения экспрессии молекул HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах и снижения продукции противовоспалительных цитокинов. «Несмотря на то что исследования, посвященные механизмам действия УДХК, проводятся редко, можно с уверенностью говорить о применимости УДХК при желчном рефлюксе и, возможно, при пищевом Барретта как препарата многопланового действия, обладающего цитопротективным эффектом», – подытожила свое выступление Т.Л. Лапина. ☺

¹⁷ Koek G.H., Sifrim D., Lerut T., Janssens J., Tack J. Multivariate analysis of the association of acid and duodeno-gastro-oesophageal reflux exposure with the presence of oesophagitis, the severity of oesophagitis and Barrett's oesophagus // Gut. 2008. Vol. 57. № 8. P. 1056–1064.