



Урсосан: лечебные эффекты и новые возможности применения

Рассмотрению механизмов действия урсодезоксихолевой кислоты, ее лечебных эффектов и новых возможностей применения был посвящен симпозиум компании PRO.MED.CS Praha a.s. (Москва, 19 марта 2016 г.). Эксперты обсудили вопросы, касающиеся эффективности и безопасности препарата урсодезоксихолевой кислоты Урсосана у пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей, а также аспекты применения Урсосана у коморбидных пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, неалкогольным стеатогепатитом и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.



Профессор
П. Хулек

В начале своего выступления президент Чешской ассоциации гастроэнтерологов, профессор Петр ХУЛЕК (Petr HŮLEK) (Университетский госпиталь в чешском городе Градец-Кралове) отметил, что урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – наиболее оптимальный препарат для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей. «В этом меня убеждают не только результаты многочисленных исследований, но и собственный более чем 40-летний опыт», – пояснил докладчик.

В 1976 г. после второй беременности у жены профессора стали появляться классические колики. Данные пероральной холецистографии показали наличие в желчном пузыре камня диаметром менее 1 см. От

Урсодезоксихолевая кислота: история применения, механизмы действия, безопасность

предложенной открытой холецистэктомии пациентка отказалась. Тогда профессор П. Хулек назначил жене терапевтическое лечение, предполагавшее одновременное использование хенодесоксихолевой и урсодезоксихолевой кислот в течение года. По истечении этого срока исчезли и боли, и камень. Впоследствии требовались малые дозы препарата в течение короткого промежутка времени. Сейчас жене профессора 70 лет, у нее нормально функционирует желчный пузырь. Камни в нем отсутствуют.

УДХК составляет небольшую часть пула желчных кислот. В норме ее содержание не превышает 2%. Желчные кислоты являются «чистящими средствами» и необходимы для абсорбции и липидной эмульгации. УДХК была обнаружена в желчи бурого медведя и на протяжении многих веков применялась в китайской и японской медицине для лечения болезней желудка, кишечника и печени. В 1902 г. немецкий исследователь О. Hammersten ввел понятие УДХК, в 1954 г. Т. Kanasawa представил метод синтеза УДХК. В 1957 г. был зарегистрирован и стал производиться первый оригиналь-

ный препарат УДХК URSO 100, выпущенный японской компанией «Токио Танабе» (Tokyo Tanabe), и с этого началось широкое изучение эффективности УДХК. О первых терапевтических эффектах УДХК стало известно в 1972 г. У больных желчнокаменной болезнью, принимавших УДХК, наблюдалось не только растворение мелких камней, но и снижение активности печеночных аминотрансфераз и уровня билирубина.

Спектр применения УДХК ежегодно расширялся. В 1987 г. в исследовании R. Poupon и соавт. была продемонстрирована эффективность УДХК при лечении первичного билиарного цирроза¹. В начале 1990-х гг. исследователи положительно оценили применение препаратов УДХК при фиброзном кистозе, холестазах². Позже, на основании результатов исследований, УДХК стали успешно использовать при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ). По мнению докладчика, на сегодняшний день НАСГ является наиболее важным показанием к применению УДХК.

УДХК оказывает гепатопротективный, гипохолестериновый, антихолестатический и антиоксидантный

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

² Colombo C., Setchell K.D., Podda M. et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy for liver disease associated with cystic fibrosis // J. Pediatr. 1990. Vol. 117. № 3. P. 482–489.

Сателлитный симпозиум компании PRO.MED.CS Praha a.s.

эффекты. УДХК стимулирует гепатобилиарный секрет, обеспечивает цитопротекцию против цитокин-индуцированных повреждений, уменьшает инсулинорезистентность и, будучи антиоксидантом, снижает выработку фактора некроза опухоли альфа и трансформирующего ростового фактора бета.

В 1992 г. компания PRO.MED.CS Praha a.s. начала производство препарата Урсосан под торговым названием Урсосан, который быстро завоевал популярность у специалистов и пациентов не только в Чехии, но также в России и других странах.

Доказательная база эффективности препаратов УДХК постоянно расширяется. В ходе исследований доказана эффективность и безопасность УДХК при использовании у пациентов с первичным билиарным циррозом, первичным склерозирующим холангитом, внутрипеченочным холестазом на фоне беременности, при фиброзном кистозе.

УДХК улучшает ферменты печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и при наличии ассоциированных с ней метаболических факторов

риска. В связи с этим Урсосан может назначаться пациентам с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа.

Уже опубликованы научные работы, характеризующие Урсосан как безопасный препарат, не вызывающий серьезных побочных эффектов. «Урсосан хорошо переносится и успешно применяется у взрослых и детей с холестатическими болезнями печени в течение длительного периода и демонстрирует хороший профиль безопасности», – подчеркнул профессор П. Хуллек, завершая выступление.

Коморбидный пациент с ожирением

Основанность выбора тактики ведения коморбидного больного с ожирением профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Марина Викторовна МАЕВСКАЯ продемонстрировала на конкретном примере.

Пациент X. 52 лет обратился с жалобами на периодически возникающую изжогу. В анамнезе появление изжоги с 2011 г. Результаты лабораторных исследований: уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 384 Ед/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – 156 Ед/л, холестерина – 6,29 ммоль/л, глюкозы – 5,0 ммоль/л. При повторных исследованиях повышение сывороточных трансаминаз сохранялось.

Пациент употребляет алкоголь в умеренных количествах, курит в среднем 20 сигарет в день на протяжении 15 лет, никаких лекарственных препаратов не принимает. Тест AUDIT – 7 баллов, то есть употребление алкоголя не наносит пациенту потенциального вреда.

Объективные данные: состояние удовлетворительное, рост – 175 см, вес – 98 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 32 кг/м², частота сердечных сокращений – 72 уд/мин, артериальное давление (АД) – 140/100 мм рт. ст. Предварительный диагноз: сочетанные заболевания – гипертоническая болезнь 1-й стадии, артериальная гипертония 1-й степени, НАЖБП с подозрением на стеатогепатит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); фоновое заболевание – ожирение 1-й степени.

Как известно, ожирение относится к многофакторным заболеваниям и сопряжено прежде всего с риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, согласно результатам обследования, у пациента очень высокий уровень сывороточных трансаминаз (АЛТ – 384 Ед/л, АСТ – 156 Ед/л), повышенное содержание общего холестерина (6,29 ммоль/л), триглицеридов (2,2 ммоль/л), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (3,7 ммоль/л) и ферритина (562 мкг/л).

Поскольку у пациента X. комбинированное основное заболевание, для оценки риска всех компонентов в плане жизненного прогноза использовалась шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation – оценка риска смертельного сердечно-сосу-



Профессор
М.В. Маевская

дистого заболевания в течение десяти лет). Эта шкала включает такие параметры, как курение, пол, уровни систолического АД и холестерина. Согласно оценке по шкале SCORE, пациент входит в группу высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений в течение ближайших десяти лет. В связи с этим ему провели обследование сердечно-сосудистой системы, которое, исходя из рекомендаций Всероссийского общества кардиологов, предполагает проведение электрокардиографии, эхокардиографии, холтеровского мониторирования. Полученные данные показали наличие умеренно выраженной гипертрофии левого желудочка.

Поскольку у больного имели место изжога и ГЭРБ, при неблагоприятном прогнозе у него могла развиваться аденокарцинома пищевода на фоне пищевода Барретта³.

³ Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации. М., 2014.



Результаты гастроскопии показали наличие желчно-кислотного рефлюкса, но отсутствие эрозии. Риск развития пищевода Барретта и аденокарциномы можно рассматривать как низкий.

Таким образом, ближайший жизненный прогноз пациента был оценен как благоприятный, поскольку отсутствовали признаки нарушения функции печени и серьезные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Но долгосрочный прогноз был напрямую связан с риском прогрессирования заболевания сердца и фиброза.

По словам профессора М.В. Мавевой, при оценке стадии заболевания печени все чаще неинвазивная диагностика превалирует над биопсией печени. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени, среди неинвазивных методов обследования фиброза печени у больных НАЖБП предпочтение отдается шкале фиброза НАЖБП (NAFLD Fibrosis Scale) и шкале BARD. Обе шкалы включают простые параметры, которые можно рассчитать, используя online-калькуляторы. Результаты неинвазивной диагностики продемонстрировали отсутствие у пациента X. выраженного фиброза.

Чтобы жизненный прогноз был максимально точен с учетом предполагаемого НАСГ на фоне высоких сывороточных трансаминаз, больному провели биопсию печени. Гистологическое исследование ткани печени показало наличие признаков баллонной дистрофии, сетчатого фиброза. Это послужило основанием для дополнения предварительного диагноза более точной стадией фиброза – НАСГ. Окончательный диагноз пациента X.: сочетанные заболевания – гипертоническая болезнь 1-й стадии, артериальная гипертензия 1-й степени, дислипидемия,

НАЖБП, НАСГ с умеренным фиброзом, признаки метаболического синдрома, неэрозивная ГЭРБ, кислотно-желчный рефлюкс; фоновое заболевание – ожирение 2-й степени (ИМТ > 32 кг/м²).

Прогноз: высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений и умеренный риск прогрессирования фиброза (развития цирроза) печени.

Была проанализирована связь компонентов заболевания в аспекте взаимного отягощения. В настоящее время НАЖБП рассматривается как заболевание, ассоциированное в плане риска преждевременной заболеваемости и смерти с болезнями сердечно-сосудистой системы. Стадия НАЖБП коррелирует с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти, что делает особенно актуальным необходимость выявления больных на ранних стадиях НАЖБП.

На основании изложенного больному было назначено лечение с целью уменьшения риска для жизни, который заложен в самом факте ожирения и ассоциированных с ним состояний. Тактика ведения пациента была направлена на снижение риска прогрессирования фиброза/цирроза печени и ССЗ и предусматривала модификацию образа жизни (нормализацию массы тела, отказ от курения, достижение целевого уровня ЛПНП) и медикаментозную терапию с использованием УДХК.

Применение УДХК при холестазах обусловлено ее противовоспалительным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим, холеретическим и гиполипидемическим эффектами. Обсуждаются разные аспекты использования этого препарата, в частности в высоких дозах.

В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнива-

ли эффективность УДХК в дозе 30 мг/кг/сут у больных НАСГ с таковой плацебо⁴. Результаты продемонстрировали достоверное ($p < 0,001$) преимущество УДХК в дозе 30 мг/кг/сут перед плацебо в снижении уровней сывороточных трансаминаз и уменьшении инсулинорезистентности в отсутствие побочных явлений.

В метаанализ 12 рандомизированных исследований по оценке эффективности УДХК при НАЖБП были включены 1160 пациентов с этим заболеванием⁵. Установлено, что УДХК эффективна как в виде монотерапии, так и в комбинации с витамином Е, силимарином, глицирризиновой кислотой. На фоне применения УДХК улучшаются показатели печеночных функциональных тестов, в ряде случаев уменьшаются стеатоз и фиброз. У пациентов, принимавших УДХК в высоких дозах (28–35 мг/кг/день), зафиксировано значительное снижение уровней глюкозы крови и гликированного гемоглобина.

У пациентов с НАСГ также эффективна комбинация УДХК с витамином Е. Подобная комбинация способствует снижению уровней сывороточных трансаминаз, уменьшению гепатоцеллюлярного апоптоза, восстановлению уровня адипонектина.

Были проведены исследования влияния УДХК на толщину слоя «интима – медиа» сонных артерий, что очень важно для коморбидных пациентов с НАЖБП и метаболическим синдромом. Результаты исследования, опубликованные в 2015 г., показали, что терапия УДХК у пациентов с НАСГ приводит к статистически значимому уменьшению толщины слоя «интима – медиа» сонных артерий, что реализуется через уменьшение инсулинорезистентности и повышение уровней ли-

⁴ Ratziu V. Presentation title: a multicentric, double-blind, randomized placebo-controlled trial of high dose ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Abstr. T1013.

⁵ Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // BMC Gastroenterol. 2013. Vol. 13. № 140.



Сателлитный симпозиум компании PRO.MED.CS Praha a.s.

попротеинов высокой плотности и аполипопротеина А1⁶.

В российском многоцентровом наблюдательном исследовании РАКУРС оценивали влияние УДХК (с применением препарата Урсосан) на эффективность и безопасность терапии статинами у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и нарушенной функцией печени⁷. Большинство пациентов страдали сахарным диабетом 2-го типа, перенесли инсульт, инфаркт миокарда. Среди сопутствующей гастроэнтерологической патологии более чем у 60% пациентов отмечалась НАЖБП.

Согласно результатам, применение УДХК (Урсосана) со статинами у больных НАСГ приводило к снижению уровня сывороточных трансаминаз. Разница в снижении уровня холестерина на фоне применения комбинации Урсосана и статинов была больше, чем при

использовании статинов. Оценка комбинированной терапии Урсосаном и статинами у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом выявила статистически значимое снижение уровней общего холестерина и ЛПНП. У больных стеатогепатитом наблюдалась нормализация показателей АЛТ. Важно, что исследование продемонстрировало высокий профиль безопасности комбинированной терапии Урсосаном и статинами.

Возвращаясь к клиническому наблюдению, профессор М.В. Маевская акцентировала внимание на наличии у пациента X. симптомов изжоги, неэрозивной ГЭРБ и кислотно-желчного рефлюкса. В связи с этим в качестве медикаментозной терапии больному была назначена комбинация ингибитора протонной помпы и УДХК (Урсосан).

На фоне терапии удалось достичь следующих целевых показателей:

ИМТ < 25 кг/м², АД < 140/90 мм рт. ст., ЛПНП < 2,5 ммоль/л, АЛТ/АСТ < 90 Ед/л. Медикаментозная терапия включала препарат Урсосан в дозе 15 мг/кг массы тела или 1500 мг/сут, витамин Е 800 мг/сут, рабепразол 40 мг/сут.

Эффективность лечения оценивали в динамике на протяжении нескольких лет. Больной был мотивирован на достижение цели и привержен лечению. Вес тела снизился до 73 кг, уровень АЛТ – до 26 Ед/л, АСТ – до 15 Ед/л, АД < 140/90 мм рт. ст. Таким образом, цель лечения была достигнута.

В заключение профессор М.В. Маевская констатировала, что ведение коморбидных пациентов с ожирением должно быть основано на оценке прогноза каждого компонента заболевания. Многоплановый механизм действия УДХК делает обоснованным ее применение у данной категории больных.

Участие микробиома и желчных кислот в процессах повреждения и регенерации печени

Своеобразным итогом многолетнего применения УДХК в клинической практике стало осознание того, что молекула УДХК обладает плейотропным эффектом. По мнению заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, директора Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессора, академика РАН Владимира Трофимовича ИВАШКИНА, приблизиться к пониманию механизма действия УДХК позволило открытие ядерных рецепторов, в частности фарнезоидного ядерно-

го X-рецептора. Чтобы полностью раскрыть механизмы УДХК, необходимо продолжать исследования в этом направлении.

Первичные желчные кислоты (ЖК) синтезируются в печени из холестерина. Вторичные ЖК образуются из первичных ЖК под влиянием кишечных бактерий.

Количество бактерий в организме человека составляет около 100 трлн. Это так называемый микробиом. Его важнейшим продуктом являются липополисахариды (ЛПС) – гликолипиды наружной мембраны грамотрицательных бактерий. Макромолекула ЛПС состоит из полисахаридной части – О-специфической цепи (О-антиген), олигосахаридной коры, ковалентно



Профессор
В.Т. Ивашкин

связанного с липидной частью, и липида А – рецептора ЛПС.

ЛПС и ЖК необходимы для регенерации печени. ЛПС индуцируют продукцию гепатоцитарного фактора роста и синтез ДНК в печени после парциальной гепатэктомии. Нейтрализация ЛПС антителами, стерилизация кишечника

⁶ Ozel Coskun B.D., Yucesoy M., Gursoy S. et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 27. № 2. P. 142–149.

⁷ Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10. № 2. С. 147–152.



(назначение антибиотиков) или снижение содержания ЖК за счет введения холестирамина приводит к ингибированию синтеза ДНК в гепатоцитах и блокаде регенерации печени после резекции 60–70% ее объема.

Как известно, ЖК – гидрокислоты из класса стероидов, производных холестерина, подразделяются на первичные (холевая и хенодзоксиколевая) и вторичные (дзоксиколевая и литохолевая), которые образуются из первичных при участии кишечной микрофлоры. Трансформация ЖК из первичных во вторичные и есть та первая точка взаимодействия ЖК и микрофлоры.

В эксперименте показано, что при одновременном введении животным ЛПС и гепатотарного фактора роста наблюдаются повышение ряда промежуточных молекул, главным образом протеинкиназ, и активация определенных генов в ядре гепатоцитов, что приводит к пролиферации последних.

При ортотопической трансплантации печени возможны два исхода. В трансплантате вследствие тех или иных воздействий развивается вирусное либо бактериальное воспаление. В результате возрастает циркуляция эндотоксинов в портальном кровотоке, повреждается трансплантат и начинается реакция отторжения.

Если пациентам до трансплантации назначают пробиотики, концентрация ЛПС в портальном кровотоке снижается, равно как и активность клеток Купфера, и трансплантат не повреждается.

Таким образом, разный состав пробиотических сред обеспечивает дифференцированные эффекты бактерий в отношении регенерации печени.

У пациентов с циррозом печени в далеко зашедших стадиях, когда имеет место избыточный бактериальный рост, патологическая бактериальная транслокация приводит к повышению циркуляции ЛПС, активности клеток Купфера, продукции ими интерлейкина (ИЛ) 12. Как следствие – увеличе-

ние пула природных киллерных Т-лимфоцитов. Они продуцируют интерферон (ИФН) гамма, что способствует репликации ДНК в гепатоцитах и регенерации печени. Конечно, при условии, что уровень ЛПС не высок.

При введении антибиотиков снижаются уровни ЛПС, ИЛ-12, ИФН-гамма, повышается репликация ДНК в гепатоцитах и активируется процесс регенерации печени.

Приведенные данные позволяют говорить о разных исходах у пациентов с бактериальной транслокацией. В частности, мягкая бактериальная транслокация специфических бактерий, продуцирующих профильные эндотоксины, служит стимулом к регенерации печени. В то же время длительный избыточный бактериальный рост с массивной бактериальной транслокацией негативно влияет на регенерацию печени. Следовательно, диверсифицированная кишечная микробиота участвует в поддержании метаболического и регенераторного гомеостаза печени.

В настоящее время накапливается все больше данных о влиянии различных пробиотических сред на отдельные функциональные составляющие печени. В частности, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* способствуют снижению повреждения и усилению регенерации печени, *Bifidobacterium animalis* – расширению микробного спектра кишечника, повышению уровня ИЛ-10 и функции печени, *Lactobacillus rhamnosus* у пациентов с алкогольным поражением печени – снижению воспаления печени и повышению ее функции.

Одни и те же ЖК в зависимости от состава и концентрации способны оказывать либо цитотоксический, либо пролиферативный эффект. Гидрофобные ЖК, будучи абсорбентами липидов, могут быть и детергентами, повреждающими клеточные мембраны. Сигнал ЖК передается либо через мембранный рецептор, сопряженный с G-протеином (TGR5), либо через ядерный фарнезоидный X-рецептор.

Согласно экспериментальным данным, перегрузка ЖК тормозит регенерацию печени. В обычных стандартных физиологических условиях существует баланс между ЖК и объемом печени. Если баланс смещается в сторону ЖК, не исключен цитотоксический эффект. При смещении баланса в сторону объема печени возможны активация пролиферации гепатоцитов и регенерация печени.

При парциальной резекции печени, если объем функционирующей паренхимы уменьшается, а концентрация ЖК увеличивается, наблюдается перегрузка печени ЖК. Это может стать причиной развития цитотоксичности, окислительного стресса и повышения проницаемости мембран с нарушением трансмембранного переноса метаболитов и ионов.

Установлено, что печень защищает себя от избытка ЖК. Один из механизмов защиты – повышение экспрессии рецепторов и транспортеров, когда увеличивается концентрация TGR5 мембранного рецептора и фарнезоидного ядерного X-рецептора, а также число транспортеров на каналикулярной мембране, направленных на избавление клетки от избыточного содержания липидов и ЖК. Другой механизм заключается в ингибировании синтеза ЖК, когда происходит угнетение ряда ростовых факторов, снижается продукция фактора роста гепатоцитов, метаболических систем.

Взаимодействие между ЖК и кишечными бактериями необходимо для регенерации печени. Нередко такое взаимодействие приводит к угнетению регенерации. В эксперименте, например, показано, что при введении холестирамина уменьшается пул циркулирующих ЖК. Подавление регенерации печени отмечается на фоне хирургического или генетического нарушения портальной кишечечно-печеночной циркуляции ЖК, а также резекции терминальной части подвздошной кишки и прекращения реабсорбции ЖК. Сказанное

УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

NEW! ТЕПЕРЬ И В ВИДЕ ТАБЛЕТОК В ДОЗЕ 500 МГ



**БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА
БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ**



Препарат со множественными регуляторными эффектами для лечения проявлений метаболического синдрома, заболеваний печени и ЖКТ

- Препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- Гиполипидемический эффект Урсосана доказан в мультицентровом исследовании РАКУРС
- Наиболее часто назначаемый гастроэнтерологами препарат для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей*
- УДХК в 2016 г. включена в «Клинические рекомендации по ведению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени Европейского общества по изучению печени (EASL), Европейского общества по изучению диабета (EASD) и Европейского общества по изучению ожирения (EASO)**»

* Исследование Prindex 2015 компании Синовейт Комкон

** EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol (2016) <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>

PRO.MED.CS
Praha a.s.

www.ursosan.ru

Тел./факс (495) 665-61-03

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



подтверждает, что кишечно-печеночная циркуляция ЖК – существенный регуляторный фактор программы регенерации печени. Гепатоцитарный фактор роста купирует воспаление, ускоряет эпителизацию поврежденной кишки, предупреждает патологическую транслокацию бактерий. Из этого можно сделать вывод, что цитокины и факторы роста служат важными факторами регуляции регенерации печени.

Очевидно, что кишечная микробиота регулирует продукцию и метаболизм ЖК. Вначале образуются первичные ЖК из холестерина, в частности холевая и хенодезоксиколевая. Далее имеют место их конъюгирование в гепатоцитах и выход в кишку. Здесь уже трансформация ЖК осуществляется не клеточным энзиматическим путем, а микробным. В кишке происходят деконъюгирование первичных конъюгированных ЖК, их эпимеризация и оксидация.

Следующий этап, связанный с энзиматической активностью кишечной микробиоты, приводит к дегидроксилированию деконъюгированных ЖК при участии 7-альфа-дегидроксилазы. В результате образуются вторичные гидрофобные ЖК – дезоксиколевая и метахолевая. При определенных концентрациях они способны оказывать локальное или системное отрицательное воздействие на желудочно-кишечный тракт и печень.

Каким образом кишечная микробиота регулирует продукцию и метаболизм ЖК, показано в экспериментальных исследованиях на примере введения антибиотиков (стрептомицина, неомицина). Введение антибиотиков приводит к увеличению концентрации таурохолевой кислоты и уменьшению содержания вторичных ЖК. Причиной тому служит уменьшение кишечных бактерий, осуществляющих 7-альфа-дегидроксилирование ЖК.

Вводимые антибиотики в ряде ситуаций блокируют образова-

ние фактора роста фибробластов и активность некоторых внутрипеченочных эффектов. Это приводит к ингибированию превращения холестерина в ЖК. Таким образом микробиота регулирует синтез ЖК.

Согласно экспериментальным данным по применению антибиотиков у пациентов с циррозом печени, в организме накапливаются определенные штаммы бактерий, вследствие чего увеличивается концентрация первичных ЖК, уменьшается содержание суммарных и фекальных ЖК и наблюдается положительный эффект в целом. Кроме того, вторичные гидрофобные ЖК нарушают кишечный барьер, индуцируют избыточный бактериальный рост и патологическую бактериальную транслокацию. В экспериментальных исследованиях на моделях животных продемонстрировано увеличение содержания гидрофобных ЖК на разных стадиях цирроза.

ЖК в свою очередь оказывают регулирующее влияние на кишечную микробиоту. В частности, конъюгированные первичные ЖК повышают активность фарнезоидного ядерного X-рецептора и через последующие реакции демонстрируют антимикробные эффекты в желудочно-кишечном тракте. Выключение фарнезоидного рецептора увеличивает плотность бактериальной популяции в подвздошной кишке, что приводит к нарушению барьерной функции кишки и появлению патологической бактериальной транслокации. Гидрофобные ЖК увеличивают сульфат-редуцирующие кишечные бактерии, проницаемость кишечного барьера, повышают бактериальную транслокацию, холелитиаз и т.д.

По мнению академика В.Т. Ивашкина, в данной ситуации ЖК вносят весомый вклад в развитие системного воспаления. Следовательно, необходимо элиминировать этот пул гидрофобных ЖК, возможно, за счет назначения пациентам гидрофильного препарата УДХК.

Если посмотреть на ось или циркуляторный контур «кишка – печень», то можно заметить, что нарушенный метаболизм ЖК и нарушенный бактериальный рост взаимно поддерживают друг друга. Во всех патологических процессах, связанных с заболеваниями печени и желудочно-кишечного тракта, в той или иной мере задействованы ЖК и кишечная микробиота.

Таким образом, микробиота и ЖК в рамках печеночно-кишечной оси являются ключевыми факторами регуляции метаболизма и воспаления. Ось «кишка – печень» обеспечивает двунаправленное взаимодействие между кишечными микробами и метаболизмом ЖК: кишечная микробиота играет существенную роль в регуляции гомеостаза ЖК, а ЖК влияют на состав кишечной микробиоты.

Заключение

Результаты многочисленных исследований и многолетний клинический опыт применения гепатопротективного препарата Урсосан демонстрируют его эффективность и безопасность в лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей, а также дислипидемии и ожирения, сопутствующих НАСГ/НАЖБП.

Комбинация Урсосана и статинов может использоваться в качестве патогенетической терапии у больных НАЖБП и в качестве гиполлипидемической терапии у коморбидных пациентов с метаболическим синдромом и высоким риском ССЗ.

Широкий спектр применения УДХК основан на ее плейотропном эффекте. Урсосан оказывает желчегонное, антихолестатическое, гиполлипидемическое, гипохолестериновое, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие. Урсосан хорошо переносится и успешно применяется у взрослых и детей в течение длительного периода, демонстрируя высокий профиль безопасности. ●