



Приближаясь к моменту истины...

В 2012 г. в *International Journal of Molecular Sciences* был опубликован обзор М.А. Котб¹, посвященный анализу биохимических и клинических эффектов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) – многообещающего препарата при заболеваниях печени. Обзор М.А. Котб аккумулирует данные о безопасности и перспективах терапевтического применения УДХК.

Настоящая публикация не является альтернативным обзором, прославляющим УДХК. В ней проанализированы ключевые положения оригинальной работы М.А. Котб.

Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) как лекарственного препарата насчитывает более 40 лет, а в традиционной китайской медицине – несколько столетий. Автор оригинального обзора по сути поставил перед собой цель развенчать миф об УДХК как о препарате с плейотропным действием, обеспечивающим позитивные клинические результаты при заболеваниях печени и желчевыводящих путей.

Безусловно, такие работы необходимы, поскольку позволяют раскрыть теневые стороны того или иного препарата, а иногда и посеять зерна сомнения в отношении его клинической эффективности. Однако критика не должна представлять собой набор негативных фактов, слабо связанных между собой, а порой противоречащих логике. При всей достоверности литературных источников, на которые ссылаются авторы публикаций, следует учитывать качество проведенных исследований и воспроизводимость полученных результатов. Кроме того, объективность анализа проблемы требует принимать во внимание и факты, которые не укладываются в авторскую концепцию.

Молекулярные механизмы

М.А. Котб утверждает, что УДХК метаболизируется с образованием токсичной литохолевой кислоты. В то же время из курса биохимии известно, что основной источник образования последней – не УДХК, а первичные желчные кислоты – холевая и хенодезоксихолевая, синтезируемые в печени из холестерина². При этом литохолевая кислота всасывается намного хуже, чем дезоксихолевая. Кроме того, ее

действие на клетки не всегда повреждающее. Так, опубликована работа об увеличении продолжительности жизни дрожжей под воздействием литохолевой кислоты³.

Антиапоптотический эффект УДХК направлен преимущественно на внутренний путь апоптоза. УДХК способствует снижению концентрации ионизированного Ca^{2+} в клетках. Как следствие – предотвращение выхода цитохрома С из митохондрий. Это в свою очередь блокирует активацию каспаз и гибель холангиоцитов⁴. Подобный механизм уменьшает повреждение клеток билиарного эпителия при холестазе. Автор обзора утверждает, что ингибирование апоптоза может привести к увеличению риска злокачественной трансформации. Но тогда следует предполагать рост заболеваемости холангиокарциномой на фоне применения УДХК, что не имеет клинического подтверждения.

Подробнее рассмотрев возможные механизмы подавления апоптоза, автор отмечает, что УДХК ингибирует ядерный транскрипционный фактор NF-κB, регулируя зависимую от этого фактора транскрипцию ДНК. Как результат, УДХК может оказывать антипролиферативное действие. И первый, и второй блок утверждений подкреплен многочисленными литературными ссылками, что убедительно доказывает плейотропность эффектов этой желчной кислоты, изучение которых далеко от завершения.

Следует отметить, что ингибирование активации NF-κB обуславливает подавление синтеза ключевых провоспалительных цитокинов, что, видимо, играет не последнюю роль в реализации клинических эффектов УДХК⁵.

¹ Kotb M.A. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic acid toxicity & side effects: ursodeoxycholic acid freezes regeneration & induces hibernation mode // *Int. J. Mol. Sci.* 2012. Vol. 13. № 7. P. 8882–8914.

² Северин Е.С. Биохимия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003.

³ Goldberg A.A., Richard V.R., Kyryakov P. et al. Chemical genetic screen identifies lithocholic acid as an anti-aging compound that extends yeast chronological life span in a TOR-independent manner, by modulating housekeeping longevity assurance processes // *Aging (Albany NY)*. 2010. Vol. 2. № 7. P. 393–414.

⁴ Gores G.J. Mechanisms of cell injury and death in cholestasis and hepatoprotection by ursodeoxycholic acid // *J. Hepatol.* 2000. Vol. 32. Suppl. 2. P. 11–13.

⁵ Takigawa T., Miyazaki H., Kinoshita M. et al. Glucocorticoid receptor-dependent immunomodulatory effect of ursodeoxycholic acid on liver lymphocytes in mice // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013. Vol. 305. № 6. P. G427–438.



М.А. Kotb приводит результаты многочисленных экспериментальных исследований, свидетельствующих о сложном, часто неблагоприятном действии УДХК: иммуномодулирующем (повышение активности естественных киллеров при первичном билиарном циррозе (ПБЦ) (?)), метаболическом (нарушение конъюгации ксенобиотиков (?)), холеретическом (усугубление последствий внутрипеченочного холестаза (?)) и даже нейротоксическом (повреждение микроглии (?)). При этом вопрос, насколько данные, полученные *in vitro* или на мышинных моделях, можно экстраполировать на человеческий организм в условиях патологического процесса, почему-то не обсуждается.

Вообще надо заметить, что, если бы все перечисленные в обзоре М.А. Kotb патологические эффекты УДХК реализовывались, летальность среди больных, получающих соответствующие препараты, была бы катастрофической. Более того, в процессе эволюции вряд ли выжила бы популяция гималайских медведей, у которых доля УДХК в общем пуле желчных кислот достигает 90%.

Клинические эффекты

Утверждение, что УДХК не влияет на долговременную выживаемость больных ПБЦ, находит отражение в систематическом Кокрейновском обзоре⁶. Однако те же авторы констатируют факт замедления гистологического прогрессирования заболевания, а также указывают на высокий риск ошибок рандомизации, что требует проведения новых исследований, сводящих этот риск к минимуму. В недавно опубликованном обзоре⁷ подчеркивается, что УДХК – единственное одобренное средство для лечения ПБЦ, у большинства больных замедляющее прогрессирование болезней.

Y. Zhang и соавт. провели метаанализ семи рандомизированных клинических исследований (РКИ) и пришли к выводу о наличии убедительных доказательств необходимости как можно более раннего назначения комбинации УДХК и глюкокортикостероидов у больных с перекрестным синдромом «ПБЦ/ аутоиммунный гепатит»⁸.

УДХК «обвиняется» в повышении частоты развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных ПБЦ, не от-

ветивших на терапию. Вполне закономерно, что, если лекарственное средство неэффективно, вероятность неблагоприятного исхода повышается. Но вряд ли обосновано интерпретировать этот факт таким образом, что препарат стал причиной малигнизации. Тем более что в контролируемом исследовании, включавшем 102 пациента с компенсированным циррозом печени в исходе хронического гепатита С, продемонстрировано статистически значимое снижение частоты формирования гепатоцеллюлярной карциномы в течение пяти лет по сравнению с контрольной группой, причем независимо от уровня аланинаминотрансферазы (17,9 против 39,1%, $p=0,025$)⁹.

Для лечения первичного склерозирующего холангита (ПСХ) на сегодняшний день нет ни одного терапевтического средства с доказанной эффективностью. Однако безапелляционно утверждать о канцерогенном эффекте УДХК при ПСХ нет оснований. Кроме того, результаты работы D.S. Pardi и соавт. свидетельствуют о снижении риска колоректального рака у пациентов с сочетанием ПСХ и воспалительных заболеваний кишечника¹⁰. Наконец, обнадеживающие результаты получены в исследовании J.E. Eaton и соавт.¹¹

Отсутствие значимого эффекта УДХК при атрезии желчевыводящих путей у детей неудивительно. Скорее удивляет мотивация авторов соответствующих исследований, поскольку, исходя из патогенеза данной нозологии, альтернатива хирургическому лечению вряд ли возможна.

При неалкогольном стеатогепатите первые обнадеживающие результаты применения УДХК в высоких дозах¹² были подвергнуты сомнению в РКИ с парными биопсиями печени¹³. Между тем в 2013 г. Z. Xiang и соавт., проанализировав 12 РКИ, суммарно включавших 1160 пациентов, установили, что монотерапия УДХК способствовала улучшению функции печени в пяти исследованиях и уменьшала выраженность стеатоза и фиброза в двух. Все пять исследований, в ходе которых оценивали эффективность комбинации УДХК с другими препаратами, продемонстрировали существенное улучшение функциональных печеночных показателей, при этом в двух из них констатировано уменьшение стеатоза и воспаления¹⁴.

⁶ Rudic J.S., Poropat G., Krstic M.N. et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. № 12. CD000551.

⁷ Bowlus C.L., Gershwin M.E. The diagnosis of primary biliary cirrhosis // *Autoimmun. Rev.* 2014. Vol. 13. № 4–5. P. 441–444.

⁸ Zhang Y., Lu J., Dai W. et al. Combination therapy of ursodeoxycholic acid and corticosteroids for primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis: a meta-analysis // *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013.

⁹ Tarao K., Fujiyama S., Ohkawa S. et al. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. Vol. 14. № 1. P. 164–169.

¹⁰ Pardi D.S., Loftus E.V.Jr., Kremers W.K. et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis // *Gastroenterology.* 2003. Vol. 24. № 4. P. 889–893.

¹¹ Eaton J.E., Talwalkar J.A., Lazaridis K.N. et al. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management // *Gastroenterology.* 2013. Vol. 145. № 3. P. 521–536.

¹² Ratziu V. Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: pro // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2012. Vol. 36. Suppl. 1. P. S41–45.

¹³ Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann G. et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Hepatology.* 2010. Vol. 52. № 2. P. 472–479.

¹⁴ 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.



В японском исследовании убедительно показано трехкратное (11,4 против 32,4%) снижение риска гепатотоксичности флутамида на фоне применения УДХК 375 мг/сут больным раком предстательной железы¹⁵. В обзоре М.А. Kotb нет ссылки на это исследование. В то же время упоминается о единственной работе 1991 г., в которой УДХК ухудшала течение индуцированного гризеофульвином гепатита у мышей.

Продемонстрирован эффект от применения УДХК при IgG4-ассоциированной болезни, в частности при аутоиммунном панкреатите, протекающем с синдромом холестаза на фоне стеноза терминального отдела холедоха и сахарного диабета, а также комбинации УДХК и преднизолона при ассоциации аутоиммунного панкреатита и ПБЦ^{16, 17}. Клинический результат заключался в снижении уровня маркеров холестаза, уменьшении размеров поджелудочной железы и стабилизации течения диабета.

В статье М.А. Kotb список заболеваний и состояний, якобы ассоциированных с приемом УДХК, выглядит пугающе: лихорадка, гепатит, холангит, синдром исчезновения желчных протоков, печеночная недостаточность, серозная диарея (?), пневмония, интерстициальная болезнь легких, судороги, мутагенное действие... В связи с этим вспоминается латинская пословица «Post hoc, non est propter hoc»: «После этого – не значит вследствие этого». Если пациент регу-

лярно ел огурцы и у него развился инфаркт миокарда, это не дает основания рассматривать огурцы в качестве этиологического фактора инфаркта. Результаты контролируемых исследований и многолетняя клиническая практика свидетельствуют о том, что УДХК – один из наиболее безопасных препаратов, который может назначаться длительно без риска развития серьезных побочных эффектов.

Критическая оценка устойчивых парадигм важна в любой области знаний, тем более в медицине. Это в полной мере относится к УДХК – лекарственному средству, проверенному практикой и подтвержденному принципами доказательной медицины. Можно согласиться с утверждением М.А. Kotb, что термин «гепатопротекция» неконкретен и необъективен и в XXI в. на смену ему должно прийти понятие таргетной, то есть направленной на конкретную мишень, терапии. Безусловно, УДХК требует более глубокого изучения. Но констатация только негативных, порой сомнительных фактов без детального критического анализа не приблизит нас к моменту истины. ☺

А.О. Буеверов, д.м.н., профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, президент Фонда поддержки и развития доказательной медицины

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- ~ Только НОВИНКИ
- ~ Книги ЛУЧШИХ медицинских издательств
- ~ Ежедневное обновление
- ~ Без регистрации
- ~ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки
- ~ Подарки и СКИДКИ покупателям
- ~ Приятный интерфейс и УДОБНЫЙ поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города. Зайдите к нам!

¹⁵ Kojima M., Kamoi K., Ukimura O. et al. Clinical utility of ursodeoxycholic acid in preventing flutamide-induced hepatopathy in patients with prostate cancer: a preliminary study // Int. J. Urol. 2002. Vol. 9. № 1. P. 42–46.

¹⁶ Tsubakio K., Kiriya K., Matsushima N. et al. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid // Intern. Med. 2002. Vol. 41. № 12. P. 1142–1146.

¹⁷ Li A., Wang Y., Deng Z. Concurrent autoimmune pancreatitis and primary biliary cirrhosis: a rare case report and literature review // BMC Gastroenterol. 2014. Vol. 14. № 10.