

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА В ТЕРАПИИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

И. Маев¹, член-корреспондент РАМН,
Д. Дичева¹, кандидат медицинских наук,
Д. Андреев¹, **Т. Пенкина**², кандидат медицинских наук
¹МГМСУ им. А.И. Евдокимова
²Главный клинический госпиталь МВД России
E-mail: dna-mit8@mail.ru

Рассматривается проблема алкогольной болезни печени с позиций современных данных о патогенетическом базисе данной патологии. Освещена роль урсодезоксихолевой кислоты в терапии алкогольной болезни печени.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, алкогольный гепатит, урсодезоксихолевая кислота, Урсофальк®.

Согласно современным представлениям, алкогольная болезнь печени (АБП) — это группа нозологических форм, обусловленных повреждающим действием этанола на клетки печени [1]. По клинко-морфологическим изменениям АБП классифицируется на несколько стадий (форм): алкогольный стеатоз, алкогольный гепатит и алкогольный цирроз [1–3].

Истинная распространенность сегодня АБП в России неизвестна, однако по некоторым данным она сравнима с поражениями печени вирусной этиологии, в частности с гепатитами В и С [1]. АБП является одной из доминирующих причин смерти в возрастной группе от 45 до 64 лет [4].

Наблюдения, проведенные на клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова в период с 2003 по

2011 г., у больных хроническим гепатитом (ХГ) и циррозом печени (ЦП), продемонстрировали неизменное присутствие в структуре ХГ пациентов с алкогольным генозом этой нозологии: в 2003 г. они составили 20,0%, в 2004 г. — 36,2%, в 2005 г. — 29,4%, в 2006 г. — 53,3%, в 2007 г. — 39,3%, в 2008 г. — 41,0%, в 2009 г. — 43,8% и в 2010 г. — 43,7%.

Обращает на себя внимание, что в возрасте до 30 лет преобладали вирусные гепатиты, а случаи алкогольного гепатита были единичными. При этом в последнем случае преобладали больные работоспособного возраста — до 50 лет (рис. 1). Постановка правильного диагноза принципиально важна, так как у этих пациентов высок риск развития ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы. В более старшем возрасте (от 55 до 70 лет) ХГ выявляется реже, возможно, в связи с формированием у пациентов ЦП.

ЦП алкогольного геноза диагностировался как в работоспособном возрасте, так и в более старшей возрастной группе (рис. 2), но у больных старше 70 лет — в единичных случаях. Таким образом, АБП является заболеванием работоспособного возраста, что подчеркивает социальную актуальность проблемы.

Распространенность и разнообразие форм АБП определяются механизмами действия алкоголя на печень и в первую очередь детерминируются продуктом его метаболизма — ацетальдегидом.

Ацетальдегид является производным нескольких ферментных систем, наиболее значимыми из которых считаются: алкогольдегидрогеназа (АДГ) и микросомальная этанолоксилирующая система (МЭОС), которая представлена изоферментом цитохрома Р-450 — СУР2Е1 [1, 3–7]. В норме примерно до 75% этанола метаболизируется в ацетальдегид под действием АДГ и до 25% — под действием СУР2Е1 [6].

Связываясь с другими белками в интрацитозольном пространстве гепатоцитов, ацетальдегид образует комплексы, или аддукты, что приводит к нарушениям полимеризации тубулина микротрубочек и последующему угнетению белково-синтетической функции клетки [3, 4, 8]. Помимо этого, некоторые авторы придают ацетальдегиду важную роль в активации клеток Ито, что стимулирует последующий фиброгенез [4, 5, 8]. В ходе биотрансформации ацеталь-

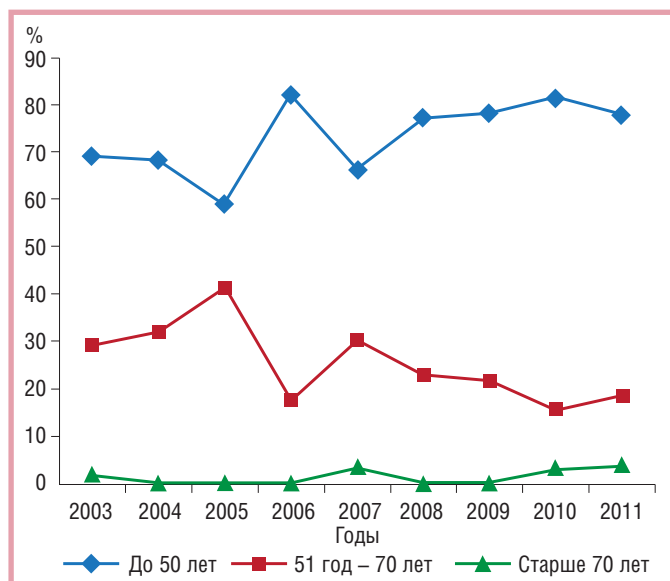


Рис. 1. Возрастная структура пациентов с ХГ (%)

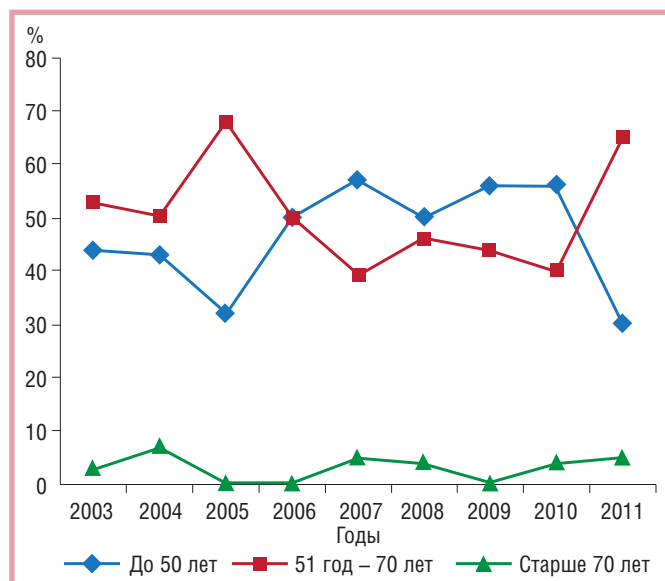


Рис. 2. Возрастная структура пациентов с ЦП (%)

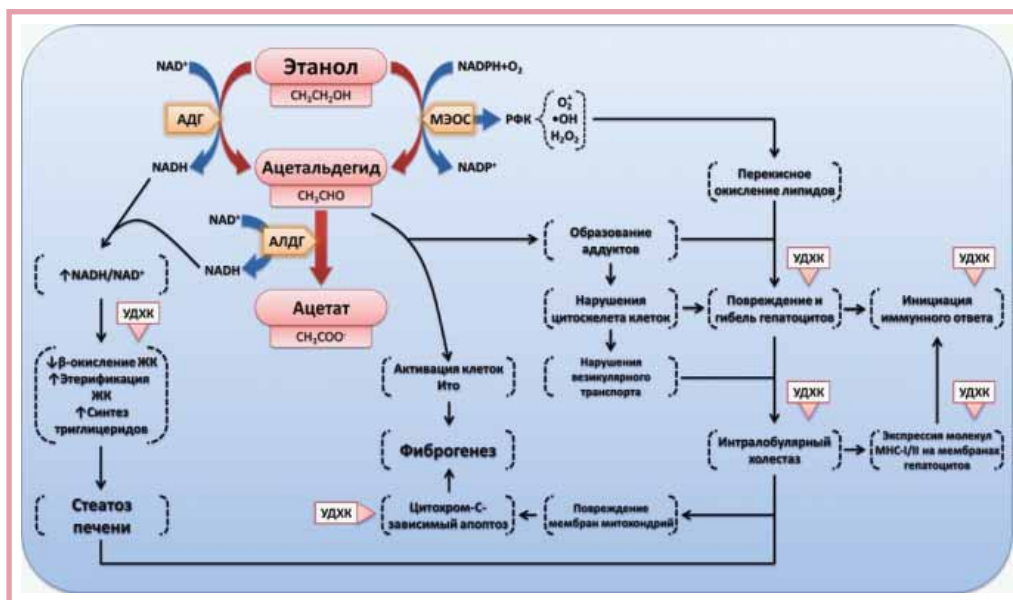


Рис. 3. Метаболизм этанола в печени и ассоциируемые с ним патогенетические компоненты развития АБП [2–8]

дегид конвертируется в ацетат под действием печеночного фермента альдегиддегидрогеназы (АЛДГ) [3, 4, 6]. Процесс образования и последующей конвертации ацетальдегида сопряжен с восстановлением окисленного никотинамидадениндинуклеотида (NAD^+) до восстановленного никотинамидадениндинуклеотида ($NADH$) и, как следствие, с повышением коэффициента соотношения $NADH/NAD^+$ [2–4, 7, 8]. Сдвиг окислительно-восстановительного потенциала гепатоцита в сторону восстановления сопровождается снижением скорости β -окисления жирных кислот в митохондриях и их отложению в печени [3, 8]. Повышается также синтез глицеро-3-фосфата, что определяет усиление синтеза триглицеридов и эстерификации жирных кислот [2, 3]. Данные процессы, по сути, являются начальным этапом развития гиперлипидемии и жировой дистрофии печени [2, 4, 8]. Описанные этапы метаболизма этанола и ассоциируемые с ним патогенетические компоненты развития АБП представлены на рис. 3.

Хроническое употребление алкоголя приводит к повышению активности CYP2E1, что сопряжено с увеличением ге-

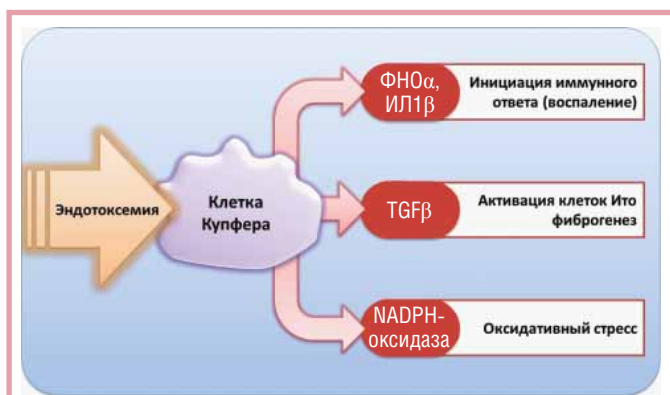


Рис. 4. Эффекты активации клеток Купфера под действием эндотоксемии [5, 7–11]

нерации реактивных форм кислорода – таких, как супероксид анион (O_2^-), гидроксильный радикал ($\bullet OH$) и перекись водорода (H_2O_2). Свободные радикалы инициируют перекисное окисление липидов, повреждая гепатоциты и опосредованно индуцируя локальный иммунный ответ [5, 8].

Ацетальдегид, образуемый при помощи АДГ кишечного эпителия, стимулирует фосфорилирование тирозина плотных контактов клеток, увеличивая проницаемость слизистой оболочки кишечника [5, 7, 9, 10]. При частом употреблении алкоголя увеличивается количество колоний грамотрицательных бактерий в слизистой оболочке кишечника и происходит накопление эндотоксинов (липополисахаридные компоненты клеточных мембран бактерий) [7, 9].

Повышенная проницаемость слизистой оболочки кишечника ведет к транслокации этих эндотоксинов в кровотоки – эндотоксемии. Описанные процессы являются элементом цитокининдуцированного воспаления – важнейшего звена формирования АБП [5, 7, 8]. Эндотоксемия приводит к усиленной активации клеток Купфера, что усугубляет окислительный стресс в тканях печени и опосредованно стимулирует фиброгенез (рис. 4) [7–11].

Холестаз при АБП по своему механизму является внутрипеченочным и определяется как интрабулярный (гепатоцеллюлярный и каналикулярный) вариант холестаза. Интрабулярный холестаз характеризуется непосредственным повреждением клеточных органелл и транспортных систем секреции желчи клеток печени и желчных канальцев [12, 13]. Как было отмечено, ацетальдегид (основной токсический метаболит этанола) способен образовывать аддукты в интрацитозольном пространстве гепатоцита, что ведет к различным нарушениям цитоскелета клеток, в первую очередь за счет дезорганизации полимеризации тубулина микротрубочек. Указанные изменения нарушают внутриклеточный везикулярный транспорт, приводя к снижению содержания функционально активных транспортных молекул на канальцевой мембране и впоследствии – к холестазу. Нарушения цитоскелета клетки также могут обусловить дестабилизацию плотных контактов и, соответственно, ретроградный ток желчи в синусоиды [12].

Развитие холестаза на данном уровне обуславливает дальнейшие токсические эффекты желчи, в частности, наиболее токсичной фракции – гидрофобных желчных кислот [12–14]. Последние обладают способностью проникать в липидные слои плазмолеммы и мембран митохондрий, что приводит к функциональным нарушениям последних. Повреждение мембран митохондрий способствует инактивации синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) и инициированию цитохром-С-зависимого (митохондриального) пути апоптоза [13, 14]. Токсичные желчные кислоты усугубляют явления окислительного стресса при АБП, увеличивая количество свободных радикалов. Гидрофобные желчные кислоты индуцируют экспрессию

молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II класса на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов, что способствует их распознаванию и элиминации иммунокомпетентными клетками [14].

По нашим наблюдениям, холестатический вариант доминирует как при хроническом алкогольном гепатите, так и при ЦП алкогольного генеза, особенно у пациентов молодого возраста. Интересной особенностью является высокий уровень билирубина, γ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы при относительно низкой активности цитолитического синдрома.

При алкогольном поражении печени с развитием холестатического синдрома препаратом выбора является урсодезоксихолевая кислота – УДХК (Урсофальк – Dr. Falk Pharma GmbH, Германия). Препарат был синтезирован в 1954 г. по концепции Т. Kanasawa и успешно применяется в клинической практике с середины 70-х годов прошлого века [15, 16]. Аналоги препарата отличаются от Урсофалька по эффективности, безопасности и вероятности побочных эффектов.

На сегодняшний день расшифрованы различные эффекты УДХК, являющиеся патогенетическим базисом для применения данного препарата у пациентов с АБП. УДХК обладает цитопротективным, антиапоптотическим, антиоксидантным, антифибротическим иммуномодулирующим, холеретическим, гипохолестеринемическим, холелитическими эффектами [14–16].

Цитопротективный эффект определяется способностью УДХК встраиваться в фосфолипидный слой плазмолеммы, делая ее более устойчивой к повреждающим факторам (гидрофобные желчные кислоты, токсические продукты метаболизма этанола) [14, 17].

Антиапоптотический эффект УДХК связан с угнетением митохондриального пути апоптоза за счет блокировки высвобождения митохондриального цитохрома С в цитозоль клетки с последующим образованием апоптосомы [16, 18].

Иммуномодулирующее действие УДХК основано на уменьшении экспрессии молекул МНС I класса и HLA-DR на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов. Также УДХК снижает синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-1, 2, 4, 6; фактора некроза опухоли- α – ФНО α , интерферона- γ) [16].

Холеретический эффект препарата обусловлен конкурентным замещением токсичных гидрофобных желчных кислот в общем их пуле на гидрофильную УДХК. Так, при пероральном приеме УДХК ее доля в общем пуле желчных кислот увеличивается с 5 до 60%. В совокупности с этим УДХК повышает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник и уменьшает их локальную концентрацию в тканях печени [14–16].

Гипохолестеринемический эффект препарата базируется на снижении абсорбции холестерина в кишечнике, угнетении

его секреции в желчь и уменьшении активности ГМК-КоА-редуктазы в гепатоцитах [14, 16].

Холелитическое действие препарата связано с увеличением растворимости холестерина в желчи посредством образования с ним жидких кристаллов. УДХК снижает литогенный индекс желчи, увеличивая содержание в ней желчных кислот.

В ряде экспериментальных моделей установлены также антиоксидантный и антифибротический эффекты УДХК, однако более точные механизмы данных процессов продолжают обсуждаться [14, 18, 19].

Таким образом, УДХК оказывает многофункциональное действие на основные печеночные синдромы, наблюдающиеся у пациентов с АБП (см. таблицу): цитопротективный и антиапоптотический эффекты УДХК способствуют супрессии синдрома цитолиза, холеретический, гипохолестеринемический и холелитический эффекты приводят к регрессии синдрома холестаза, а иммуномодулирующее действие способствует разрешению мезенхимально-воспалительного синдрома.

Первые сообщения об эффективности применения препаратов на основе УДХК у пациентов с алкогольными поражениями печени появились в начале 90-х годов прошлого века. В первых 3 исследованиях [20–22] показано, что применение УДХК приводит к улучшению биохимических показателей, в частности, печеночных ферментов и билирубина. Эффективность УДХК и АБП подтвердилась в последующих исследованиях. Так, было установлено, что применение УДХК в течение 6 мес в стандартной дозировке приводит к значительному улучшению показателей функции печени [23].

Хороший профиль безопасности УДХК в сочетании с широким спектром эффектов позволяет использовать данный препарат практически при любой форме АБП. Стандартной дозировкой УДХК при АБП считается 13–15 мг/кг 3 раза в сутки, длительность терапии определяют индивидуально, обычно она составляет от 3 до 6 мес.

Следует отметить, что Урсофальк является референтным препаратом УДХК в странах Европы, Северной и Южной Америки. Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, достижении максимального эффекта в оптимальные сроки. Все другие препараты УДХК при регистрации в соответствующих странах мира должны представить доказательства фармакологической и клинической эквивалентности Урсофальку. Более 400 исследований по изучению эффективности и безопасности УДХК в Европе проведено с применением Урсофалька. Изучение возможностей применения Урсофалька в новых областях продолжают.

Таким образом, внимание в России к проблеме АБП не ослабевает из-за широкой распространенности последней. Алкогольный гепатит и ЦП – заболевания работоспособного возраста, что подчеркивает социальную значимость вопроса.

Несомненно, ключевым моментом в терапии и профилактике рецидивов АБП является отказ от приема алкоголя, однако мотивация пациентов к длительной абстиненции – задача чрезвычайно трудная. Своевременное начало адекватной медикаментозной терапии позволяет быстрее добиться разрешения цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов и фиброзирования печени.

Возможность УДХК (Урсофалька) одновременно воздействовать на разные патогенетические механизмы повреждения печени на фоне приема алкоголя (см. рис. 3) позволяет уменьшить количество используемых препаратов, повышает качество лечения и тем самым увеличивает комплаентность пациентов.

Влияние терапевтических эффектов УДХК на основные печеночные синдромы при АБП

Эффекты УДХК	Синдромы АБП
Цитопротективный, антиапоптотический	Цитолитический
Иммуномодулирующий	Мезенхимально-воспалительный
Холеретический, гипохолестеринемический, холелитический	Холестатический

Литература

1. Гастроэнтерология. Нац. рук-во. Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 704 с.
2. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Рук-во для врачей. 2-е изд. / М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2005; 536 с.
3. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени // Болезни органов пищевар. – 2001; 16–25.
4. Menon K., Gores G., Shah V. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of alcoholic liver disease // Mayo Clin. Proc. – 2001, 76 (10): 1021–9.
5. Alcoholic Liver Disease. Common Gastrointestinal Problems: A Consumer Health Guide. Arlington, VA // Am. College of Gastroenterol., 2010.
6. Rang H., Dale M., Ritter J. et al. Rang and Dale's Pharmacology / Elsevier Churchill Livingstone, 2007; 792 p.
7. Абдурахманов Д.Т. Алкогольный гепатит // Клин. гепатол. – 2008; 4 (2): 3–10.
8. Байкова И.Е., Никитин И.Г., Гогова Л.М. Алкогольная болезнь печени // РМЖ. – 2011; 19 (17): 1067–71.
9. Vishnudutt Purohit J., Bode C., David A. et al. Alcohol, Intestinal Bacterial Growth, Intestinal Permeability to Endotoxin, and Medical Consequences // Alcohol. – 2008; 42 (5): 349–61.
10. Michael D. Wheeler. Endotoxin and Kupffer Cell Activation in Alcoholic Liver Disease // Alc. Res. Health. – 2003; 27: 300–6.
11. Tilg H., Day P. Management strategies in alcoholic liver disease // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. – 2007; 4: 24–34.
12. Подымова С. Д. Внутривнутрипеченочный холестаза: патогенез и лечение с современных позиций // Consilium Medicum (прил. Гастроэнтерология). – 2004; 3–6.
13. Голованова Е.В. Диагностика и лечение внутривнутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени различной этиологии // Вестн. семейной медицины. Для врачей первичного звена здравоохранения. – 2010; 1: 4–9.
14. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // Consilium Medicum. – 2003; 6: 318–22.
15. Минушкин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в клинической практике // Медицинский совет. – 2010; 1–2: 10–1.
16. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // Consilium Medicum. – 2008; 6 (7): 460–3.
17. Okada K., Shoda J., Tagichi K. et al. Ursodeoxycholic acid stimulates nrf2-mediated hepatocellular transport, detoxification, and antioxidative stress systems // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2008; 295 (4): G735–47.
18. Amaral J., Viana R., Ramalho R. et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid // J. Lipid Res. – 2009; 50 (9): 1721–34.
19. Lukivskaya O., Zavodnik L., Knas M. et al. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis // Adv. Med. Scien. – 2006; 51: 54–9.
20. Bellentani S. et al. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in chronic hepatitis: A double-blind multicenter clinical trial // Gastroenterol. – 1991; 100: A719.
21. Plevris J. et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1991; 3: 653–6.
22. Lirussi F. et al. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of alcoholic patients: influence of hepatitis C virus (HCV) infection // J. Hepatol. – 1992; 16 (Suppl. 1): S99.
23. Bettini R., Gorini M. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyltoxic hepatopathy // Clin. Ter. – 2002; 5 (153): 305–7.

URSODEOXYCHOLIC ACID IN THE THERAPY OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE

I. Mayev, Correspondent Member of the Russian Academy of Medical Sciences¹;
D. Dicheva, Candidate of Medical Sciences¹; **D. Andreyev**¹; **T. Penkina**, Candidate of Medical Sciences²

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov
²Main Clinical Hospital of Ministry of the Interior of Russia

The paper considers the problem of alcoholic liver disease in the context of an update on the pathogenetic basis of this pathology. It covers the role of ursodeoxycholic acid in the therapy of alcoholic liver disease.

Key words: alcoholic liver disease, alcoholic hepatitis, ursodeoxycholic acid, Ursolfalk®.