

Скворцов В.В.,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры внутренних болезней

Родионова И. В., доцент, к.м.н.
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ
Россия, г. Волгоград

Цецера Д.Э.
Студентка

3 курс, лечебный факультет
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ
Россия, г. Волгоград

Гуляян С.Г.
Студент

3 курс, лечебный факультет
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ
Россия, г. Волгоград

ОСНОВНЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ ЭФФЕКТЫ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Аннотация: статья посвящена вопросам лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей с помощью урсодезоксихолевой кислоты.

Ключевые слова: холестаз, печень, желчевыводящие пути, урсодезоксихолевая кислота.

Annotation: The article is devoted to the treatment of liver and biliary tract diseases with ursodeoxycholic acid.

Key words: cholestasis, liver, biliary tract, ursodeoxycholic acid, treatment.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – гидрофильная, третичная желчная кислота (ЖК), ее содержание от общего пула ЖК человека составляет от 1 до 5%. УДХК синтезируется в печени из 7-кетолитохолевой кислоты, являющейся продуктом бактериального окисления хенодеоксихолевой кислоты.

При приеме внутрь она всасывается преимущественно в тонкой кишке за счет пассивной диффузии, после чего в печени происходит ее конъюгация с глицином, таурином, N-ацетилглюкозамином, глюкуроновой кислотой и сульфатом. УДХК, попадая в желчь, включается в систему энтеро – гепатической циркуляции, в результате которой ее конъюгаты всасываются в дистальном отделе тонкой кишки и вступают в новый цикл. Неабсорбированные конъюгаты УДХК поступают в толстую кишку, деконъюгируются и под влиянием кишечной микробиоты превращаются в литохолевую кислоту, которая после сульфатирования в печени выводится с калом. При систематическом приеме УДХК становится основной ЖК в сыворотке крови и составляет около 48% общего количества ЖК в крови, что и приводит к дозозависимому увеличению ее доли в пуле ЖК. Около 50–70% УДХК выводится с желчью. УДХК вытесняет ЖК, обладающие повреждающим действием на слизистые оболочки. Это происходит, например, вследствие конкурентного захвата рецепторами ЖК в подвздошной кишке, а также за счет увеличения пассажа желчи и повышенного выведения токсичных ЖК через кишечник. [1,2]

УДХК обычно используется для лечения пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ), иммуноопосредованным холестатическим заболеванием печени, характеризующимся разрушением внутрипеченочных желчных протоков. Исследования показывают, что УДХК может значительно замедлить прогрессирование цирроза печени у пациентов с ранними стадиями ПБХ. УДХК также нашла применение при лечении муковисцидоза, болезни "трансплантат против хозяина", поражающей печень, отторжения

аллотрансплантата печени, синдромов дефицита желчных протоков, таких как атрезия желчных путей, и неалкогольного стеатогепатита. [2]

Действительный механизм действия при холестатических заболеваниях до сих пор не ясен. Холестатические заболевания печени связаны с накоплением гидрофобных желчных кислот, а именно хенодезоксихолевой кислоты, дезоксихолевой кислоты и литохолевой кислоты. Они вызывают гепатоцеллюлярное повреждение из-за их детергентного действия. Апоптоз гепатоцитов недавно был признан важной формой клеточной гибели у пациентов с холестатическими заболеваниями печени, что также связывают с токсическим действием накопленных гидрофобных желчных кислот. [3]

Амиды УДХК также стимулируют секрецию желчных кислот, фосфолипидов и холестерина у пациентов с ПБХ и ПСХ, а также в желчных фистулах крыс и изолированных гепатоцитах.

Известно, что УДХК может повышать экскреторную способность холестатических клеток печени путем активации сигнальной сети, протеинкиназы С, кальциевых и митоген-активируемых протеинкиназ. Стимуляция нарушенной гепатоцеллюлярной секреции УДХК приводит к снижению концентрации эндогенных гидрофобных желчных кислот в крови и в гепатоцитах, что в значительной степени способствует антихолестатическому эффекту УДХК. [4]

Урсодезоксихолевая кислота также конкурентно вытесняет молекулы токсичных ЖК из клеточных мембран и клеточных органелл и таким образом предотвращает повреждение, которое может быть вызвано более токсичными солями желчных кислот как на уровне гепатоцитов, так и на уровне холангиоцитов. Амиды УДХК, по-видимому, также необходимы для этого защитного эффекта. Вместе эти действия несут прямую ответственность за следующие полезные эффекты.

Цитопротекторный эффект связан с тем, что цитолиз гепатоцитов, индуцированный гидрофобными солями желчных кислот, заметно снижается

под действием конъюгатов УДХК. Было показано, что гликохенодезоксихолевая кислота способствует открытию белковых пор во внутренней митохондриальной мембране, вызывая увеличение проницаемости внутренней митохондриальной мембраны для ионов, что приводит к набуханию митохондрий и коллапсу потенциала митохондриальной мембраны. Это является конечным общим путем гибели клеток в результате апоптоза. Недавно было показано, что скормливание крысам токсичных желчных кислот вызывает апоптоз в печени, а совместное введение УДХК ингибирует апоптоз *in vivo*. [5]

Мембранстабилизирующий эффект урсодезоксихолевой кислоты заключается в том, что УДХК связывается с аполярным доменом мембран, а конъюгаты УДХК включаются в поверхность мембраны, снижая полярность мембран и защищая их от детергентного действия липофильных желчных кислот. Проницаемость митохондриальной мембраны также изменяется под действием токсичных солей желчных кислот, что приводит к некрозу гепатоцитов, а УДХК предотвращает изменение проницаемости. [6]

Антиоксидантный эффект проявляется в том, что урсодезоксихолевая кислота повышает уровень глутатиона в плазме, связывает свободные радикалы, уменьшает активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также ингибирует активацию клеток Купфера.

Иммуномодулирующий эффект УДХК связан с уменьшением аутоиммунных реакций против клеток печени и желчных путей и подавлением аутоиммунного воспаления. Известно, что у больных с ПБХ и внепеченочным холестазом экспрессия антигенов МНС класса I и II увеличивается в гепатоцитах и в желчных протоках. Гидрофобные ЖК, как было показано, также напрямую активируют гены МНС класса I и II. Поскольку УДХК заменяет гидрофобные желчные кислоты в пуле желчных кислот, эффект гидрофобных желчных кислот на гены МНС снижается, и они подавляются. Также было показано, что урсодезоксихолевая кислота

активирует глюкокортикоидные рецепторы (ГР) и ингибирует интерферон- γ C1FN- γ , индуцируя активацию промотора МНС класса II посредством активации ГР. Помимо воздействия на гены МНС, УДХК также ингибирует аномальную продукцию иммуноглобулинов и цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови. [7]

Другие механизмы действия УДХК также могут сыграть свою роль. Введение урсодезоксихолевой кислоты снижает число эозинофилов, дегрануляцию и инфильтрацию в портальных трактах у пациентов с ПБХ. Известно, что они повышены у пациентов с ПБХ. Терапия урсодезоксихолевой кислотой также нормализует сниженный уровень анионообменной (АЕ2) матричной РНК в печени, наблюдаемый у пациентов с ПБХ. [8]

Использованные источники:

1. Achufusi T.G. O., Safadi A.O., Mahabadi N. Ursodeoxycholic acid //StatPearls [Internet]. – StatPearls Publishing, 2022.
2. Волынец Г.В., Хавкин А.И. Урсодезоксихолевая кислота и болезни печени //Лечащий врач. – 2020. – №. 6. – С. 62-68.
3. Dahyeon Lee, Jeong Seop Park, Doyoung Kim, Hyun Sook Hong, Substance P Hinders Bile Acid-Induced Hepatocellular Injury by Modulating Oxidative Stress and Inflammation, Antioxidants, 10.3390/antiox11050920, 11, 5, (920), (2022).
4. Ashwani Sood, Deepa Singh, Usha Dutta, Bhagwant Rai Mittal, Madan Parmar, Gurvinder Kaur, Komalpreet Kaur, Effect of ursodeoxycholic acid in facilitating early hepatic clearance of radiotracer among patients undergoing ^{99m}Tc -sestamibi myocardial perfusion scintigraphy: A randomized double blind placebo controlled parallel trial, Journal of Nuclear Cardiology, 10.1007/s12350-019-01597-z, 27, 6, (2337-2348), (2019).
5. O'Brien CB, Senior JR, Arora-Mirchandani R, et al. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis: a 30-month pilot study. Hepatology

1991; 14: 838-47.

6. Mohammad Mehdi Ommati, Ali Amjadinia, Khadijeh Mousavi, Negar Azarpira, Akram Jamshidzadeh, Reza Heidari, N-acetyl cysteine treatment mitigates biomarkers of oxidative stress in different tissues of bile duct ligated rats, *Stress*, 10.1080/10253890.2020.1777970, (1-40), (2020).

7. Вовк Е.И. Молекулярные механизмы токсичности и побочных эффектов урсодезоксихолевой кислоты: замедление регенерации и индукция состояния клеточного покоя // *РМЖ*. 2014. № 15. С. 1120–1129.

8. Ильченко А.А., Богатырева О.Е., Шibaева Л.О. и др. Урсодезоксихолевая кислота. Клинико-морфологическое исследование при желчнокаменной болезни, сочетающейся с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны // *Южно-рос. мед. журн.* 2002. № 1. С. 48–53