

Урсодезоксихолевая кислота и болезни печени

А. И. Хавкин, Г. В. Волинец

Резюме. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) - гидрофильная желчная кислота, которая является мощным антиоксидантом и в настоящее время используется в качестве «панацеи» для медикаментозного лечения широкого спектра заболеваний печени.

Показана фармакокинетика УДХК, механизмы действия, среди которых выделены защита холангиоцитов от цитотоксичности гидрофобных желчных кислот; стимуляция гепатобилиарной секреции; защита гепатоцитов от апоптоза, вызванного желчными кислотами, а также использование УДХК при различных холестатических заболеваниях: первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, прогрессирующие и не прогрессирующие формы семейного внутрипеченочного холестаза, муковисцидоз, внутрипеченочный холестаз беременных, лекарственно индуцированный холестаз, гипохолестеролиемия-ассоциированная желчнокаменная болезнь. УДХК широко используется в терапии различных заболеваний печени, а при холестатических заболеваниях она является препаратом терапии первой линии. Несмотря на то, что во многих случаях лечение УДХК не является патогенетическим, ее применение сопровождается уменьшением кожного зуда, улучшением биохимических показателей и улучшает результаты гистологических и холангиографических исследований. Поэтому проводимое лечение является благоприятным и направлено больше на купирование осложнений при холестатических заболеваниях. Все пациенты, получавшие УДХК при первичном склерозирующем холангите, имели более благоприятное течение заболевания с более редким появлением серьезных осложнений.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – гидрофильная желчная кислота, которая является мощным антиоксидантом и в настоящее время используется в качестве «панацеи» для медикаментозного лечения широкого спектра заболеваний печени [1]. Известно также защитное действие УДХК и при других заболеваниях. Установлено, что УДХК регулирует поляризацию макрофагов [1], защищает от болезни Альцгеймера [2], болезни Паркинсона [3] и гепатотоксичности, вызванной алкоголем [4], вследствие улучшения функции митохондрий *in vivo* или *in vitro*. Показаны противовоспалительные эффекты УДХК [5]. Сообщается о ее положительном влиянии на обмен глюкозы и энергетический гомеостаз [1, 6], улучшении чувствительности к инсулину [7], ускорении энтерогепатической циркуляции желчных кислот [8] и важной роли в клеточном окислительно-восстановительном гомеостазе [9]. Проведенные исследования не показали явных побочных эффектов УДХК с нарушением клеточного гомеостаза [1, 10]. Более того, сообщалось, что УДХК можно сочетать с противоопухолевыми препаратами для усиления противоопухолевой активности [11–14]. Установлен очень сильный эффект УДХК как антиоксидантного средства при лечении первичного билиарного цирроза (ПБЦ) и других холестатических заболеваний печени [15, 16], а также нефротоксичности, вызванной цисплатином, без снижения противоопухолевой активности цисплатина.

УДХК является одним из терапевтических препаратов первой линии, используемых для лечения холестатических болезней печени.

Фармакокинетика

После перорального введения фармакологических доз (10–15 мг/кг/сут) УДХК поглощается в основном в тонкой и в небольшом количестве — в толстой кишке путем пассивной неионной диффузии [17]. Поскольку критический pH мицеллообразования для УДХК близок к pH = 8, растворение УДХК в проксимальном отделе тощей кишки происходит путем солюбилизации в смешанных мицеллах других желчных кислот [17]. У пациентов с холестазом и сниженной секрецией желчных кислот абсорбция УДХК может быть снижена эндогенными желчными кислотами.

Вследствие энтерогепатической циркуляции из кишечника в порталный кровоток и в печень поступает около 50% УДХК [17], где она конъюгируется в основном с глицином и в меньшей степени — с таурином и затем активно секретируется в желчь. Хотя конъюгаты УДХК являются активными видами, опосредующими ее фармакологические эффекты при холестатических заболеваниях, даже при холестазах конъюгация в печени настолько эффективна, что этого достаточно для введения неконъюгированной молекулы. Степень обогащения УДХК в желчи после постоянного приема внутрь коррелирует с суточной дозой. Ежедневная доза от 13 до 15 мг/кг УДХК вызывает обогащение желчных кислот у пациентов с ПБЦ примерно на 40–50%. При увеличении дозы УДХК дополнительного обогащения не происходит из-за неспособности УДХК ингибировать синтез желчных кислот и эпимеризации УДХК до хенодезоксихолевой кислоты [17].

Конъюгаты УДХК всасываются главным образом в дистальном отделе подвздошной кишки, где они конкурируют за активный транспорт с эндогенными желчными кислотами и подвергаются энтерогепатической циркуляции. Неабсорбированные конъюгаты УДХК поступают в толстую кишку, деконъюгируются и под влиянием кишечной микробиоты превращаются в литохолевую кислоту. Из-за низкой растворимости в воде большая часть

образовавшейся литохолевой кислоты остается нерастворимой в содержимом толстой кишки. Фракция литохолевой кислоты, возвращающаяся в печень, подвергается сульфатированию, что в свою очередь приводит к выделению ее с калом.

В моче, даже у пациентов с холестатическим заболеванием печени, обнаруживается менее 5% дозы УДХК в виде конъюгатов и метаболитов, что свидетельствует о том, что элиминация ее через почки минимальна [17].

Механизмы действия УДХК

Все больше раскрываются механизмы, лежащие в основе положительного влияния УДХК при холестатических заболеваниях. Экспериментальные данные указывают на три основных механизма действия:

- защита холангиоцитов от цитотоксичности гидрофобных желчных кислот;
- стимуляция гепатобилиарной секреции;
- защита гепатоцитов от апоптоза, вызванного желчными кислотами.

Один или все эти механизмы могут иметь отношение к отдельным холестатическим расстройствам и/или различным стадиям холестатического заболевания печени.

Защита холангиоцитов

При высоких (от микромолярных до миллимолярных) концентрациях *in vitro* гидрофобные желчные кислоты (литохолевая, дезоксихолевая, хенодезоксихолевая и холевая) повреждают клеточные мембраны. Конъюгаты УДХК нейтрализуют действие гидрофобных желчных кислот [18, 19]. В мембранозащитные эффекты УДХК вовлечена модуляция структуры и состава смешанных фосфолипидных мицелл в желчи [19]. Поскольку высокие концентрации желчных кислот присутствуют только в просвете желчных протоков и повреждают прежде всего холангиоциты, актуальность влияния на них УДХК *in vitro*, по-видимому, ограничена билиарным деревом. От повреждения, вызванного гидрофобными желчными кислотами, мембраны холангиоцитов защищают фосфолипиды желчи путем образования смешанных мицелл с желчными кислотами.

В экспериментах на животных показано, что обогащение УДХК делает желчь более гидрофильной и менее цитотоксической. Введение внутрь УДХК снижает степень холангиоцеллюлярного повреждения, портального воспаления и пролиферации желчных протоков [20]. Аналогично у пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) и ПБЦ, получавших УДХК, воспалительная реакция вокруг желчных протоков была менее выраженной [21–25]. Прием УДХК предотвращал пролиферацию протоков, которая, как считается, индуцируется гидрофобными желчными кислотами, в том числе при лигировании желчных протоков [26].

Показано, что влияние УДХК на холангиоциты опосредовано Ca^{2+} - и протеинкиназой C- α (protein kinase C- α — РКC- α) зависимыми механизмами. Ca^{2+} - и РКC- α -зависимые механизмы способствуют антихолестатическому действию конъюгатов УДХК в гепатоцитах [27–29]. Таким образом, согласно концепции A. F. Hofmann [17], предполагается, что конъюгаты УДХК могут защищать холангиоциты от повреждения желчными кислотами путем стимуляции базолатеральной секреции и снижения концентрации гидрофобных желчных кислот в холангиоцеллюлярных клетках.

Стимуляция гепатобилиарной секреции

Общим для всех форм холестаза является нарушение образования желчи. Это приводит к задержке желчных кислот и других потенциально токсичных компонентов желчи в печени, что вызывает повреждение гепатоцитов с дальнейшим нарушением образования желчи и гепатоцеллюлярный апоптоз.

Экспериментально УДХК стимулирует секрецию желчных кислот и других органических анионов (например, глюкуронидов билирубина, глутатионовых конъюгатов) и предотвращает печеночный холестаз, вызванный гидрофобными желчными кислотами [21, 30]. В соответствии с этими наблюдениями, УДХК стимулирует секрецию желчных кислот в желчь у пациентов с ПБЦ и ПСХ [31] и снижает уровень в сыворотке крови билирубина [22, 24, 32–34] и эндогенных желчных кислот [35]. Таким образом, положительное действие УДХК при холестазе, вероятнее всего, связано с усилением выведения токсических соединений из гепатоцитов.

Секреторная способность гепатоцитов определяется количеством и активностью белков-носителей в апикальной мембране и может регулироваться как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровне. Было показано, что УДХК стимулирует экспрессию белков-транспортеров в гепатоцитах для дальнейшей секреции желчных кислот в желчные протоки [36] и нацеливает и внедряет молекулы транспортеров в мембрану канальцев [21, 37].

Благодаря положительной регуляции синтеза, апикальной вставки и активации белка-транспортера (Bile Salt Export Pump — BSEP), осуществляющего экскрецию желчных кислот из гепатоцита в желчные каналулы, и белка множественной лекарственной устойчивости (multidrug resistance protein 2 — MRP2), который транспортирует

органические катионы, протеин-2 при экспорте конъюгата, УДХК может усиливать поток желчи. Влияние УДХК на уровни мРНК и белка важно для длительной регуляции, тогда как влияние на внедрение белков-переносчиков в мембрану канальца и на активность белка-переносчика может определять кратковременную регуляцию секреции.

Апикальное введение белков-транспортеров

При холестазе нацеливание везикулярных белков на мембрану канальца нарушается. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что тауриновый конъюгат УДХК (ТУДХК) посредством сложной сети сигналов стимулирует гепатобилиарный везикулярный экзоцитоз и вставление белков-носителей в апикальную мембрану гепатоцита [21, 28, 29, 37–39]. Установлено также, что при холестазах ТУДХК значительно повышает уровень белка MRP2 в мембранах канальцев, что улучшает насосную функцию для экспорта конъюгата и тем самым стимулирует секрецию потенциально токсичных соединений в желчь с последующим их выведением [27].

Критическим для ТУДХК-индуцированного экзоцитоза в модели перфузированной печени крысы, по-видимому, является цитозольный свободный кальций $[Ca^{2+}]$ [28]. Устойчивое повышение $[Ca^{2+}]$ в изолированных гепатоцитах вызывает именно ТУДХК, а не тригидрокситаурохолевая желчная кислота [28, 40]. ТУДХК также избирательно индуцирует транслокацию Ca^{2+} -чувствительной α -изоформы протеинкиназы C (PKC) — ключевого медиатора регулируемого экзоцитоза — в гепатоцеллюлярные мембраны и активирует мембраносвязанную PKC [29, 41]. Ингибирование PKC- α бисиндолилмалеимидом I заметно ухудшает ТУДХК-индуцированную секрецию модельного субстрата динитрофенил-S-глутатиона MRP2 при экспериментальном холестазе, что решительно подтверждает идею о том, что Ca^{2+} - и PKC- α -зависимые механизмы оказывают, по крайней мере частично, антихолестатические эффекты ТУДХК [27].

Канальцевая секреция желчных кислот в нормальной печени может быть увеличена с помощью ТУДХК через альтернативные сигнальные пути, независимые от PKC [37, 39]. Активация малого GTP-связывающего белка Ras и митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) внеклеточной сигнальной киназой (Erk) — Erk-1 и Erk-2, с одной стороны, и Ras/Raf-независимой p38МАРК, с другой, опосредует ТУДХК-индуцированную секрецию желчных кислот в перфузированной печени крысы [37, 39]. ТУДХК индуцирует временную и зависимую от концентрации активацию p38МАРК и Erk-2. Это сопровождается усилением введения BSEP в канальцевую мембрану и увеличением экскреции таурохолевой кислоты [37].

Таким образом, конъюгаты УДХК могут улучшить нарушенную секреторную способность печени при холестазах, модулируя сложные внутриклеточные сигнальные каскады, включая кальций, PKC- α и различные МАРК.

Активация/инактивация белков-транспортеров

Фосфорилирование/дефосфорилирование белков-транспортеров в месте их действия может быть третьим механизмом, посредством которого УДХК модулирует апикальную секрецию в гепатоцитах. Установлено, что транспортная способность BSEP увеличивается посредством PKC- α -опосредованного фосфорилирования [42, 43]. Поскольку установлено, что тауролитохолевая кислота селективно транслоцирует PKC- α в канальцевые мембраны [44], привлекательным является предположение, что холестатические желчные кислоты (например, тауролитохолевая) и антихолестатические (например, ТУДХК) путем дифференциальной модуляции изоформ PKC [27, 44] непосредственно влияют на транспортную активность в мембране канальца [42, 43].

Холангиоциты способствуют образованию желчи путем выделения жидкости, богатой HCO_3^- . При муковисцидозе Cl^- -зависимая секреция HCO_3^- обычно нарушается из-за мутации гена CFTR, который кодирует Ca^{2+} -независимый канал Cl^- . Известно, что УДХК стимулирует секрецию HCO_3^- . Было высказано предположение, что УДХК может стимулировать секрецию холангиоцитами HCO_3^- с помощью Ca^{2+} -зависимых механизмов посредством активации Ca^{2+} - и Cl^- -зависимых каналов и сопутствующей стимуляции обмена Cl^-/HCO_3^- через анионит-2. УДХК напрямую увеличивает $[Ca^{2+}]$ в холангиоцитах и индуцирует мембранное связывание Ca^{2+} -зависимой PKC- α с помощью механизмов, сходных с теми, которые наблюдаются в гепатоцитах [28, 29, 40, 41, 45]. Конъюгаты УДХК также косвенно увеличивают $[Ca^{2+}]$ в холангиоцитах, возможно, путем стимуляции секреции билиарной АТФ, которая затем может индуцировать Ca^{2+} -зависимую секрецию Cl^- через апикальные рецепторы АТФ [46]. Интересно, что экспрессия анионообменника-2 и секреция бикарбоната нарушаются у пациентов с ПБЦ и повышаются после лечения УДХК [47, 48].

Таким образом, стимуляция холангиоцеллюлярной секреции HCO_3^- может способствовать антихолестатическому эффекту УДХК по крайней мере при некоторых холестатических заболеваниях, при которых секреция HCO_3^- нарушена.

Защита от билиарного кислотного-индуцированного апоптоза

Основной формой гибели гепатоцитов при холестатических заболеваниях является апоптоз [49]. Это связано с

патогенным действием накопленных при холестазе в клетках печени гидрофобных желчных кислот [49]. В гепатоцитах гликохенодезоксихолевая кислота или гликодезоксихолевая кислота индуцируют апоптоз за счет лиганд-независимой активации рецептора смерти Fas [50] с последующей активацией каспазы-8 и проапоптотической молекулы BID. BID шаперонным способом проникает в другую проапоптотическую молекулу BAX в митохондриальной мембране. Таким образом индуцируется проницаемость наружной мембраны митохондрий (mitochondrial membrane permeability transition — MMPT), увеличивающая проницаемость для ионов внутренней мембраны митохондрий. Затем следует отек митохондрий, высвобождение цитохрома С в цитозоль, взаимодействие цитохрома С с активирующим апоптотическую протеазу фактором-1, последующая активация каспазы-9 и апоптотическая гибель клеток [49].

Антиапоптотическое действие УДХК связано со снижением MMPT и выбросом митохондриального цитохрома С [49, 51, 52]. УДХК посредством активации рецептора эпидермального фактора роста и MAPK индуцирует сигнал выживания в гепатоцитах, который способствует антиапоптотическому эффекту [5, 53]. Однако положительное влияние УДХК на антиапоптотические механизмы при холестатических заболеваниях в настоящее время остается неясным.

Обсуждается ряд других потенциальных мест действия УДХК при хронических холестатических заболеваниях. Наблюдается модуляция клеточно-опосредованного иммунитета с помощью УДХК, такая как изменение аберрантной экспрессии молекул HLA класса I на гепатоцитах [32, 54], но, по-видимому, она является вторичной по отношению к антихолестатическому эффекту УДХК. Исследования *in vitro* показали прямое иммуномодулирующее действие УДХК на секрецию цитокинов периферическими моноцитами. Однако физиологическая значимость этих исследований была поставлена под сомнение из-за методологических проблем [55].

Терапевтическое использование и эффективность УДХК

Первичный билиарный цирроз

ПБЦ начинается с воспалительного поражения межлобулярных желчных протоков неизвестной этиологии, что приводит к разрушению желчных протоков, фиброзу и, наконец, к циррозу печени. Поскольку причина заболевания неизвестна, для сдерживания его развития терапия должна быть направлена на подавление основных патогенетических процессов.

Исследования по использованию УДХК при ПБЦ показали, что УДХК в дозах от 13 до 15 мг/кг/сут улучшает химический состав печени, включая уровень билирубина, являющийся важным прогностическим маркером при ПБЦ [23, 24, 56, 57], оценку риска Мейо [33] и гистологические изменения печени [23, 24]. Это может задержать прогрессирование заболевания до тяжелого фиброза или цирроза [58]. Показано также, что, наряду с заметным снижением уровня билирубина и всех других сывороточных маркеров холестаза в сыворотке крови, у пациентов, получавших лечение в течение 4 лет, время до трансплантации печени или смерти значительно увеличивалось [59]. При лечении в течение двух лет явного улучшения показателей выживаемости или сроков проведения трансплантации печени, а также смертности после трансплантации не наблюдалось [46]. Назначение УДХК в дозе 7,7 мг/кг/сут в течение 24 месяцев при ПБЦ было малоэффективным [61]. Дозы УДХК 7,7 и 10 мг/кг/сут при ПБЦ в настоящее время считаются слишком низкими. Для достижения статистически достоверной оценки терапевтической эффективности УДХК при ПБЦ необходимы более длительные исследования.

Первичный склерозирующий холангит

ПСХ — это хроническое холестатическое заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется хроническим перидуктальным воспалением внутри- и внепеченочных желчных протоков, приводящим к облитерирующему фиброзу, гибели желчных протоков и билиарному циррозу.

Хотя несколько рандомизированных контролируемых исследований показали, что УДХК в дозе от 13 до 15 мг/кг/день улучшает сывороточные биохимические показатели, отражающие функцию печени, в том числе важного прогностического маркера ПСХ — билирубина, ни одно из исследований не установило влияния на прогрессирование заболевания или выживаемость пациентов без трансплантации печени [25, 32, 34]. Тем не менее S. A. Mitchell с соавт. [62] установили, что лечение ПСХ высокой дозой (20 мг/кг/сут) УДХК может оказать положительное влияние на гистологическую картину, данные холангиографии и прогнозируемую выживаемость, и предположили, что терапия пациентов с ПСХ высокими дозами УДХК является многообещающей, но необходимо проведение крупных контролируемых исследований. Предполагается, что у пациентов с ПСХ абсорбция УДХК снижается из-за нарушенного подщелачивания желчи измененным эпителием желчных протоков. Следовательно, для успешного лечения может потребоваться более высокая доза УДХК. Если ответа на лечение УДХК нет, должно быть исключено доминирование стриктуры желчного протока [63].

Внутрипеченочный холестаз беременных

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВПХБ) является наиболее распространенным заболеванием печени во время беременности. Он характеризуется транзиторным холестазом и кожным зудом, которые появляются во

время беременности и купируются в послеродовом периоде [64]. У плода, особенно если у беременной с ВПХБ имеет место высокий уровень желчных кислот (> 40 мкмоль/л), могут быть серьезные осложнения, а риск мертворождения увеличивается, когда концентрации желчных кислот в сыворотке крови ≥ 100 мкмоль/л [65]. Центральными в патогенезе этого заболевания являются репродуктивные гормоны. ВПХБ чаще встречается при многоплодной беременности и у женщин, получавших лечение от бесплодия или кожного зуда, вызванного оральными контрацептивами [66]. Заболевание обычно начинается в третьем триместре беременности, когда концентрации гормонов выше и способны снижать активность BSEP [67]. Вероятен рецидив холестаза при последующих беременностях.

Для улучшения симптомов при ВПХБ используются такие препараты, как холестирамин, дексаметазон, S-аденозил-1-метионин, Рифампицин и УДХК [68, 69].

УДХК используется в терапии первой линии, она способна уменьшать как осложнения у матери, так и неблагоприятное внутриутробное влияние на плод при ВПХБ [70], в большинстве случаев улучшать клинические проявления и биохимические показатели матери [64]. Беременным с предшествующим ВПХБ и гибелью плода следует начинать терапию УДХК на ранних сроках беременности.

Поражение печени при муковисцидозе

Муковисцидоз — это генетически детерминированное заболевание, вызванное мутациями гена *CFTR*, которые приводят к образованию вязких секретов, в том числе желчи. Это может привести к образованию пробок в желчных протоках, обструкции желчных путей, очаговому фиброзу и фокальному билиарному циррозу.

Установлено, что использование УДХК в течение одного года улучшает биохимические маркеры холестаза, состояние питания и общее состояние пациентов с муковисцидозом [71]. Сообщалось также о гистологическом улучшении ткани печени [72]. Однако прогностическая значимость этих результатов остается неясной. Более высокая доза УДХК (20 мг/кг/сутки), по-видимому, более эффективна, чем более низкая (10 мг/кг/сутки), потому что кишечная абсорбция УДХК и, как следствие, обогащение желчи УДХК может быть нарушена вследствие недостаточности поджелудочной железы при этом заболевании [73].

УДХК — эффективное и безопасное средство лечения холестатической болезни печени при муковисцидозе.

Прогрессирующие формы семейного внутрипеченочного холестаза

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (ПСВПХ) представляет собой гетерогенную группу аутомно-рецессивных заболеваний с дебютом, как правило, в детском возрасте, характеризующуюся внутрипеченочным холестазом вследствие дефектов синтеза желчи или ее экскреции [74]. Ранее были идентифицированы три различных типа ПСВПХ [74–78]: прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 1-го типа (ПСВПХ-1), который связан с мутацией гена *ATP8B1*, кодирующего аминоксффолипидные ферменты (белок familial intrahepatic cholestasis — FIC1), переносящие фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин с одной стороны бислоя синусоидальной мембраны на другую; прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 2-го типа (ПСВПХ-2), также известный как дефицит белка, выполняющего функцию транспортного насоса солей желчных кислот (BSEP), кодируемого геном *ABCB11*; прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 3-го типа (ПСВПХ-3), известный как дефицит Р-гликопротеина, ассоциирующегося с дефицитом белка MDR3, ответственного за множественную лекарственную резистентность класса III (multidrug resistance — MDR3), кодируемого геном *ABCB4*.

Разработка таких методов диагностики, как секвенирование нового поколения (next generation sequencing — NGS) и полноэкзомное секвенирование (whole-exome sequencing — WES), позволила обнаружить такие новые гены, как ген белка плотных межклеточных соединений-2 (Tight junction protein 2 — *TJP2*) [79] и ген *NR1H4*, кодирующий экспрессию фарнезоидного ядерного X-рецептора (Farnesoid X Receptor — FXR) [80], отвечающие соответственно за ПСВПХ4 и ПСВПХ5 [81, 82]. Наконец, сообщалось о мутации в гене миозина 5В (*MYO5B*), ответственного за ПСВПХ-подобную форму заболевания — врожденную атрофию микроворсинок тонкого кишечника [83, 84].

В стартовом лечении детей с ПСВПХ важным является назначение УДХК [85], в то время как панкреатические ферменты и жирорастворимые витамины показаны при наличии симптомов, связанных с кишечными проявлениями заболевания (включая панкреатит) [77]. Для лечения кожного зуда при ПСВПХ также используются холестирамин и рифампицин [78]. Когда медикаментозная терапия не сопровождается успехом, для частичного отведения желчи следует использовать назобилиарный дренаж, который также помогает отобрать потенциальных кандидатов для оперативного лечения.

При ПСВПХ-3 пациенты с остаточной секрецией фосфатидилхолина и экспрессией MDR3, особенно те, которые имеют миссенс-мутации, в 70% случаев отвечают на лечение УДХК [86], в то время как пациентам с печеночной недостаточностью, связанной с ПСВПХ-3, следует проводить трансплантацию печени.

Непрогрессирующие формы внутрипеченочного холестаза

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (ДРВПХ) — это генетически детерминированное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся периодическим возникновением тяжелого холестаза (минимум двух эпизодов желтухи) [87]. Клиническая картина, как правило, менее агрессивна, чем ПСВПХ [79]. ДРВПХ обычно дебютирует позже, чем ПСВПХ, и не является прогрессирующим. Известны две генетические особенности рецессивных наследственных форм ДРВПХ: ДРВПХ-1 возникает при мутациях гена *ATP8B1*, в то время как ДРВПХ-2 — при мутациях в гене *ABCB11*.

ДРВПХ сопровождается непрогрессирующим течением, так как функция белка, кодируемого геном *ABCB11*, нарушена лишь частично [88]. Триггерами дебюта заболевания могут быть беременность, инфекции или лекарственные препараты, прежде всего такие как оральные контрацептивы. Кожный зуд обычно отмечается перед появлением желтухи. Между приступами холестаза лабораторные показатели возвращаются в нормальный диапазон, и пациент чувствует себя хорошо.

Лечение ДРВПХ симптоматическое, направлено на уменьшение частоты приступов холестаза и предотвращение их рецидивов. Используются УДХК, холестирамин, кортикостероиды, рифампицин, антигистаминные препараты, фенобарбитал и карбамазепин [87]. При печеночной недостаточности целесообразно проведение детоксикации с помощью экстракорпорального диализа с использованием альбумина как молекулярного адсорбента [89]. В отдельных случаях может рассматриваться оперативное лечение, направленное на частичное отведение желчи [90].

Хроническая болезнь «трансплантат против хозяина»

Болезнь «трансплантат против хозяина», вовлекающая печень, может вызвать холестаз. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что профилактическое введение УДХК у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга с препаративной схемой «бусульфан + циклофосфамид», снижало частоту осложнений со стороны печени [91].

Лекарственно индуцированный холестаз

Лекарственно индуцированные поражения печени (ЛИПП) представляют собой серьезную проблему общественного здравоохранения, на которую приходится около 5% случаев госпитализации по поводу желтухи и более 40% случаев гепатита у взрослых старше 50 лет [92]. ЛИПП являются наиболее распространенной причиной острой фульминантной печеночной недостаточности (более чем в 50% случаев) [93]. Сообщалось, что различные заболевания печени вызывают растительные лекарственные средства. Приблизительно 30% ЛИПП являются холестатическими (лекарственно индуцированный холестаз — ЛИХ) [94]. Перечень лекарств, которые могут вызывать холестаз, включает нестероидные противовоспалительные препараты, антигипертензивные, антидиабетические, противосудорожные препараты, гиплипидемические средства и психотропные препараты [92]. Показано, что 27% женщин с ВПХБ в анамнезе жаловались на кожный зуд при приеме оральных контрацептивов или во второй половине менструального цикла [66].

Клиническим проявлением ЛИХ может быть острый или хронический гепатит. Холестаз часто протекает бессимптомно, а лабораторные показатели лишь незначительно увеличиваются [93]. Иногда присутствуют кожный зуд, ксантомы и/или меланодермия.

Наблюдения за этими случаями нарушения печени предполагают, что эффективным может быть лечение УДХК [49].

Хотя УДХК использовалась для лечения холестатических заболеваний печени несколько десятилетий, основные механизмы ее антихолестатического действия только сейчас раскрываются. Дальнейшие усилия будут сосредоточены на определении клинического использования УДХК, помимо тех показаний, которые были установлены до сих пор, на оптимизированных схемах дозирования, а также на дальнейшем выяснении потенциальных механизмов действия УДХК. Среди них предположение, что УДХК индуцирует цитохром P450 3A4 (CYP3A4) — фермент, метаболизирующий желчные кислоты, лекарственные препараты и холестерин [95]. Особый интерес вызывает гипотеза о том, что УДХК снижает концентрацию гидрофобных желчных кислот в холангиоцеллюлярных клетках.

Холестатический кожный зуд

Кожный зуд является характерным симптомом нескольких серьезных заболеваний, включая холестаз. Холестатический зуд способен вызывать ограничения жизнедеятельности до такой степени, что может быть предложена трансплантация печени. Частота и тяжесть зуда варьируют в зависимости от причины холестаза. С особенно тяжелым зудом, как правило, связаны синдром Алажилия, ПСВПХ и реже — билиарная атрезия и склерозирующий холангит [96, 97].

Холестатический зуд, по крайней мере частично, объясняется стимуляцией кожных нервных окончаний вследствие

задержки желчных кислот в коже. Зуд снимается с помощью терапии, направленной на снижение концентрации желчных кислот в сыворотке крови [98]. Кроме того, пациенты, страдающие первичным дефицитом желчных кислот, испытывают кожный зуд несмотря на гепатоцеллюлярный холестаз, и у этих пациентов сообщалось об усилении зуда в случаях передозировки желчных кислот [99]. Корреляция между концентрацией желчных кислот в сыворотке крови и интенсивностью зуда еще не установлена.

В лечении, независимо от причины зуда, с самого начала должны быть приняты различные меры общего характера. К ним относятся: терапия кожного ксероза (ежедневное нанесение смягчающих средств на кожу, использование коротких теплых душей вместо горячих ванн), предотвращение царапин на пораженных участках кожи и избегание определенных тканей (например, шерсти), которые усиливают зуд. Для любых других состояний, связанных с холестатическим зудом, следует применять специальные методы лечения, которые при необходимости должны назначаться специалистом.

При хроническом холестазе широко назначается УДХК в суточной дозе 600 мг/м² в сутки. Эта гидрофильная третичная желчная кислота увеличивает скорость абсорбции гидрофобных желчных кислот [100, 101]. Тем не менее ее эффективность для уменьшения зуда при ПСВПХ и других хронических холестатических заболеваниях малоэффективна [102–105].

Гипофосфолипид-ассоциированная желчнокаменная болезнь

Мутации в генах *FIC* ответственны также за формирование гипофосфолипид-ассоциированной желчнокаменной болезни (ГФАЖКБ). Дефицит белка, кодируемого геном *ABCB4*, может вызывать ЖКБ у молодых людей, не имеющих других известных факторов риска ее развития. Распространенность ГФАЖКБ неизвестна, однако соотношение мужчин и женщин составляет примерно 1:3. Тем не менее до 10% населения Европы и Америки имеют камни в желчном пузыре, а в 25% случаев отмечаются симптомы этого заболевания [106]. ГФАЖКБ сопровождается внутрипеченочным холелитиазом, симптомы которого часто отмечаются после холецистэктомии и хорошо купируются при использовании УДХК [70]. Снижение секреции фосфолипидов в желчь снижает растворимость холестерина, способствуя его кристаллизации и образованию желчных камней. Для диагностики ГФАЖКБ необходимы как минимум два из следующих критериев [107]:

- симптоматика ЖКБ у пациентов молодого возраста (до 40 лет);
- внутрипеченочные экзогенные очаги или микролитиаз при УЗИ;
- рецидив билиарных симптомов после холецистэктомии.

Заключение

УДХК широко используется в терапии различных заболеваний печени, а при холестатических заболеваниях она является препаратом терапии первой линии. Хотя во многих случаях лечение УДХК не является патогенетическим, ее применение сопровождается уменьшением кожного зуда, улучшением биохимических показателей и улучшает результаты гистологических и холангиографических исследований. Поэтому проводимое лечение является благоприятным и направлено больше на купирование осложнений при холестатических заболеваниях. Все пациенты, получавшие УДХК при ПСХ, имели более благоприятное течение заболевания с более редким появлением серьезных осложнений. Наиболее удобной формой для применения у детей в плане подбора дозы является суспензия УДХК (Урсофальк суспензия). Следует отметить, что референтным препаратом УДХК в Российской Федерации и Евросоюзе является препарат Урсофальк, с которым сравнивается эффективность других препаратов УДХК.

Статья выполнена в рамках Госзадания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидизирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения». Номер госрегистрации АААА-А18-118051790107-2.

Литература / References

1. Chen Y. S., Liu H. M., Lee T. Y. Ursodeoxycholic Acid Regulates Hepatic Energy Homeostasis and White Adipose Tissue Macrophages Polarization in Leptin-Deficiency Obese Mice // *Cells*. 2019, Mar 16; 8 (3): pii: E253. DOI: 10.3390/cells8030253.
2. Bell S. M., Barnes K., Clemmens H., Al-Rafiah A. R., Al-Ofi E. A., Leech V., Bandmann O., Shaw P. J., Blackburn D. J., Ferraiuolo L., Mortiboys H. Ursodeoxycholic Acid Improves Mitochondrial Function and Redistributes Drp1 in Fibroblasts from Patients with Either Sporadic or Familial Alzheimer's Disease // *J Mol Biol*. 2018; 430 (21): 3942-3953. DOI: 10.1016/j.jmb.2018.08.019.
3. Abdelkader N. F., Safar M. M., Salem H. A. Ursodeoxycholic Acid Ameliorates Apoptotic Cascade in the Rotenone Model of Parkinson's Disease: Modulation of Mitochondrial Perturbations // *Mol Neurobiol*. 2016; 53 (2): 810-817. DOI: 10.1007/s12035-014-9043-8.
4. Manley S., Ding W. Role of farnesoid X receptor and bile acids in alcoholic liver disease // *Acta Pharm Sin B*. 2015; 5 (2): 158-167. DOI: 10.1016/j.apsb.2014.12.011.

5. Bellentani S. Immunomodulating and anti-apoptotic action of ursodeoxycholic acid: where are we and where should we go? // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005, Feb; 17 (2): 137-140. DOI: 10.1097/00042737-200502000-00001.
6. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L. E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials // *Pharmacol Res*. 2018; 135: 144-149. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.08.008.
7. Ma H., Sales V. M., Wolf A. R., Subramanian S., Matthews T. J., Chen M., Sharma A., Gall W., Kulik W., Cohen D. E., Adachi Y., Griffin N. W., Gordon J. I., Patti M. E., Isganaitis E. Attenuated Effects of Bile Acids on Glucose Metabolism and Insulin Sensitivity in a Male Mouse Model of Prenatal Undernutrition // *Endocrinology*. 2017; 158 (8): 2441-2452. DOI: 10.1210/en.2017-00288.
8. Zhang Y., Jiang R., Zheng X., Lei S., Huang F., Xie G., Kwee S., Yu H., Farrar C., Sun B., Zhao A., Jia W. Ursodeoxycholic acid accelerates bile acid enterohepatic circulation // *Br J Pharmacol*. 2019; 176 (16): 2848-2863. DOI: 10.1111/bph.14705.
9. Ducker G. S., Chen L., Morscher R. J., Ghergurovich J. M., Esposito M., Teng X., Kang Y., Rabinowitz J. D. Reversal of Cytosolic One-Carbon Flux Compensates for Loss of the Mitochondrial Folate Pathway // *Cell Metab*. 2016; 24 (4): 640-641. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.09.011.
10. Ozcan U., Yilmaz E., Ozcan L., Furuhashi M., Vaillancourt E., Smith R. O., Görgün C. Z., Hotamisligil G. S. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes // *Science*. 2006; 313 (5790): 1137-1140. DOI: 10.1126/science.1128294.
11. Dos Santos N. A., Carvalho Rodrigues M. A., Martins N. M., dos Santos A. C. Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update // *Arch Toxicol*. 2012; 86 (8): 1233-1250. DOI: 10.1007/s00204-012-0821-7.
12. Goossens J. F., Bailly C. Ursodeoxycholic acid and cancer: From chemoprevention to chemotherapy // *Pharmacol Ther*. 2019; 203: 107396. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107396.
13. Lee S., Cho Y. Y., Cho E. J., Yu S. J., Lee J. H., Yoon J. H., Kim Y. J. Synergistic effect of ursodeoxycholic acid on the antitumor activity of sorafenib in hepatocellular carcinoma cells via modulation of STAT3 and ERK // *Int J Mol Med*. 2018; 42 (5): 2551-2559. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3807.
14. Van Heumen B. W., Roelofs H. M., Te Morsche R. H., Marian B., Nagengast F. M., Peters W. H. Celecoxib and tauro-ursodeoxycholic acid co-treatment inhibits cell growth in familial adenomatous polyposis derived LT97 colon adenoma cells // *Exp Cell Res*. 2012; 318 (7): 819-827. DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.02.004.
15. Goet J. C., Hirschfield G. M. Guideline review: British Society of Gastroenterology/UK-PBC Primary Biliary Cholangitis treatment and management guidelines // *Frontline Gastroenterol*. 2019; 10 (3): 316-319. DOI: 10.1136/flgastro-2018-101109.
16. Hirschfield G. M., Dyson J. K., Alexander G. J. M., Chapman M. H., Collier J., Hübscher S., Patanwala I., Pereira S. P., Thain C., Thorburn D., Tiniakos D., Walmsley M., Webster G., Jones D. E. J. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines // *Gut*. 2018; 67 (9): 1568-1594. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315259.
17. Hofmann A. F. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug // *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1994; 204: 1-15. DOI: 10.3109/00365529409103618.
18. Güldütuna S., Zimmer G., Imhof M., Bhatti S., You T., Leuschner U. Molecular aspects of membrane stabilization by ursodeoxycholate // *Gastroenterology*. 1993; 104 (6): 1736-1744. DOI: 10.1016/0016-5085(93)90653-t.
19. Heuman D. M., Bajaj R. S., Lin Q. Adsorption of mixtures of bile salt taurine conjugates to lecithin-cholesterol membranes: implications for bile salt toxicity and cytoprotection // *J Lipid Res*. 1996; 37: 562-573. PMID: 8728319.
20. Van Nieuwkerk C. M., Elferink R. P., Groen A. K., Ottenhoff R., Tytgat G. N., Dingemans K. P., van den Bergh Weerman M. A., Offerhaus G. J. Effects of Ursodeoxycholate and cholate feeding on liver disease in FVB mice with a disrupted *mdr2* P-glycoprotein gene // *Gastroenterology*. 1996; 111 (1): 165-171. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8698195.
21. Beuers U., Bilzer M., Chittattu A., Kullak-Ublick G. A., Keppler D., Paumgartner G., Dombrowski F. Tauroursodeoxycholic acid inserts the apical conjugate export pump, Mrp2, into canalicular membranes and stimulates organic anion secretion by protein kinase C-dependent mechanisms in cholestatic rat liver // *Hepatology*. 2001; 33 (5): 1206-1216. DOI: 10.1053/jhep.2001.24034.
22. Heathcote E. J., Cauch-Dudek K., Walker V., Bailey R. J., Blendis L. M., Ghent C. N., Michieletti P., Minuk G. Y., Pappas S. C., Scully L. J., et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis // *Hepatology*. 1994; 19 (5): 1149-1156. PMID: 8175136.
23. Parés A., Caballería L., Rodés J., Bruguera M., Rodrigo L., García-Plaza A., Berenguer J., Rodríguez-Martínez D., Mercader J., Velicia R. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver // *J Hepatol*. 2000; 32 (4): 561-566. DOI: 10.1016/s0168-8278(00)80216-0.
24. Poupon R. E., Balkau B., Eschwege E., Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group // *N Engl J Med*. 1991; 324 (22): 1548-1554. DOI: 10.1056/NEJM199105303242204.
25. Stiehl A., Walker S., Stiehl L., Rudolph G., Hofmann W. J., Theilmann L. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period // *J Hepatol*. 1994; 20 (1): 57-64. DOI: 10.1016/s0168-8278(05)80467-2.
26. Alpini G., Baiocchi L., Glaser S., Ueno Y., Marziani M., Francis H., Phinizz J. L., Angelico M., Lesage G. Ursodeoxycholate and tauroursodeoxycholate inhibit cholangiocyte growth and secretion of BDL rats through activation of

PKC alpha // *Hepatology*. 2002; 35 (5): 1041-1052. DOI: 10.1053/jhep.2002.32712.

27. Beuers U., Bilzer M., Chittattu A., Kullak-Ublick G. A., Keppler D., Paumgartner G., Dombrowski F.

Tauroursodeoxycholic acid inserts the apical conjugate export pump, Mrp2, into canalicular membranes and stimulates organic anion secretion by protein kinase C-dependent mechanisms in cholestatic rat liver // *Hepatology*. 2001; 33 (5): 1206-1216. DOI: 10.1053/jhep.2001.24034.

28. Beuers U., Nathanson M. H., Isales C. M., Boyer J. L. Tauroursodeoxycholic acid stimulates hepatocellular exocytosis and mobilizes extracellular Ca⁺⁺ mechanisms defective in cholestasis // *J Clin Invest*. 1993; 92 (6): 2984-2993. DOI: 10.1172/JCI116921.

29. Beuers U., Throckmorton D. C., Anderson M. S., Isales C. M., Thasler W., Kullak-Ublick G. A., Sauter G., Koebe H. G., Paumgartner G., Boyer J. L. Tauroursodeoxycholic acid activates protein kinase C in isolated rat hepatocytes // *Gastroenterology*. 1996; 110: 1553-1563. DOI: 10.1053/gast.1996.v110.pm8613063.

30. Kitani K., Ohta M., Kanai S. Tauroursodeoxycholate prevents biliary protein excretion induced by other bile salts in the rat // *Am J Physiol*. 1985; 248 (4 Pt 1): G407-417. DOI: 10.1152/ajpgi.1985.248.4.G407.

31. Jazrawi R. P., de Caestecker J. S., Goggin P. M., Britten A. J., Joseph A. E., Maxwell J. D., Northfield T. C. Kinetics of hepatic bile acid handling in cholestatic liver disease: effect of ursodeoxycholic acid // *Gastroenterology*. 1994; 106 (1): 134-142. DOI: 10.1016/s0016-5085 (94)94899-2.

32. Beuers U., Spengler U., Kruis W., Aydemir U., Wiebecke B., Heldwein W., Weinzierl M., Pape G. R., Sauerbruch T., Paumgartner G. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial // *Hepatology*. 1992; 16 (3): 707-714. DOI: 10.1002/hep.1840160315.

33. Lindor K. D., Dickson E. R., Baldus W. P., Jorgensen R. A., Ludwig J., Murtaugh P. A., Harrison J. M., Wiesner R. H., Anderson M. L., Lange S. M., et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis // *Gastroenterology*. 1994; 106 (5): 1284-90. DOI: 10.1016/0016-5085(94)90021-3.

34. Lindor K. D. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group // *N Engl J Med*. 1997; 336 (10): 691-695. DOI: 10.1056/NEJM199703063361003.

35. Poupon R. E., Chretien Y., Poupon R., Paumgartner G. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid therapy // *Hepatology*. 1993; 17 (4): 599-604. DOI: 10.1002/hep.1840170412.

36. Fickert P., Zollner G., Fuchsbichler A., Stumptner C., Pojer C., Zenz R., Lammert F., Stieger B., Meier P. J., Zatloukal K., Denk H., Trauner M. Effects of ursodeoxycholic and cholic acid feeding on hepatocellular transporter expression in mouse liver // *Gastroenterology*. 2001; 121 (1): 170-183. DOI: 10.1053/gast.2001.25542.

37. Kurz A. K., Graf D., Schmitt M., Vom Dahl S., Häussinger D. Tauroursodesoxycholate-induced choleresis involves p38 (MAPK) activation and translocation of the bile salt export pump in rats // *Gastroenterology*. 2001; 121 (2): 407-419. DOI: 10.1053/gast.2001.26262.

38. Häussinger D., Saha N., Hallbrucker C., Lang F., Gerok W. Involvement of microtubules in the swelling-induced stimulation of transcellular taurocholate transport in perfused rat liver // *Biochem J*. 1993; 291 (Pt 2): 355-360. DOI: 10.1042/bj2910355.

39. Schliess F., Kurz A. K., vom Dahl S., Häussinger D. Mitogen-activated protein kinases mediate the stimulation of bile acid secretion by tauroursodeoxycholate in rat liver // *Gastroenterology*. 1997; 113 (4): 1306-1314. DOI: 10.1053/gast.1997.v113.pm9322526.

40. Bouscarel B., Fromm H., Nussbaum R. Ursodeoxycholate mobilizes intracellular Ca²⁺ and activates phosphorylase a in isolated hepatocytes // *Am J Physiol*. 1993; 264 (2 Pt 1): G243-251. DOI: 10.1152/ajpgi.1993.264.2.G243.

41. Stravitz R. T., Rao Y. P., Vlahcevic Z. R., Gurley E. C., Jarvis W. D., Hylemon P. B. Hepatocellular protein kinase C activation by bile acids: implications for regulation of cholesterol 7 alpha-hydroxylase // *Am J Physiol*. 1996; 271 (2 Pt 1): G293-303. DOI: 10.1152/ajpgi.1996.271.2.G293.

42. Noe J., Hagenbuch B., Meier P. J., St-Pierre M. V. Characterization of the mouse bile salt export pump overexpressed in the baculovirus system // *Hepatology*. 2001; 33 (5): 1223-1231. DOI: 10.1053/jhep.2001.24171.

43. Noe J. A., Meier P. J., St-Pierre M. V. Functional characterization of the phosphorylation of the bile salt export pump by protein kinase C [abstract] // *Hepatology*. 2001; 34 (Part 2): 255A.

44. Beuers U., Probst I., Soroka C., Boyer J. L., Kullak-Ublick G. A., Paumgartner G. Modulation of protein kinase C by tauroolithocholic acid in isolated rat hepatocytes // *Hepatology*. 1999; 29 (2): 477-482. DOI: 10.1002/hep.510290227.

45. Beuers U., Nathanson M. H., Boyer J. L. Effects of tauroursodeoxycholic acid on cytosolic Ca²⁺ signals in isolated rat hepatocytes // *Gastroenterology*. 1993; 104 (2): 604-612. DOI: 10.1016/0016-5085(93)90433-d.

46. Nathanson M. H., Burgstahler A. D., Masyuk A., Larusso N. F. Stimulation of ATP secretion in the liver by therapeutic bile acids // *Biochem J*. 2001; 358 (Pt 1): 1-5. DOI: 10.1042/0264-6021: 3580001.

47. Medina J. F., Martinez A., Vazquez J. J., Prieto J. Decreased anion exchanger 2 immunoreactivity in the liver of patients with primary biliary cirrhosis // *Hepatology*. 1997; 25 (1): 12-17. DOI: 10.1002/hep.510250104.

48. Prieto J., Garcia N., Marti-Clement J. M., Penuelas I., Richter J. A., Medina J. F. Assessment of biliary bicarbonate secretion in humans by positron emission tomography // *Gastroenterology*. 1999; 117 (1): 167-172. DOI: 10.1016/s0016-5085 (99)70564-0.

49. Lazaridis K. N., Gores G. J., Lindor K. D. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders' // *J Hepatol*. 2001; 35 (1): 134-146. DOI: 10.1016/s0168-8278 (01)00092-7.

50. Faubion W. A., Guicciardi M. E., Miyoshi H., Bronk S. F., Roberts P. J., Svingen P. A., Kaufmann S. H., Gores G. J. Toxic bile salts induce rodent hepatocyte apoptosis via direct activation of Fas // *J Clin Invest*. 1999; 103 (1): 137-145. DOI:

10.1172/JCI4765.

51. Benz C., Angermüller S., Töx U., Klöters-Plachky P., Riedel H. D., Sauer P., Stremmel W., Stiehl A. Effect of tauroursodeoxycholic acid on bile-acid-induced apoptosis and cytolysis in rat hepatocytes // *J Hepatol.* 1998; 28 (1): 99-106. DOI: 10.1016/s0168-8278 (98)80208-0.
52. Rodrigues C. M., Fan G., Wong P. Y., Kren B. T., Steer C. J. Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production // *Mol Med.* 1998; 4 (3): 165-178. PMID: PMC2230355.
53. Qiao L., Yacoub A., Studer E., Gupta S., Pei X. Y., Grant S., Hylemon P. B., Dent P. Inhibition of the MAPK and PI3K pathways enhances UDCA-induced apoptosis in primary rodent hepatocytes // *Hepatology.* 2002; 35 (4): 779-789. DOI: 10.1053/jhep.2002.32533.
54. Calmus Y., Gane P., Rouger P., Poupon R. Hepatic expression of class I and class II major histocompatibility complex molecules in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid // *Hepatology.* 1990; 11 (1): 12-15. DOI: 10.1002/hep.1840110104.
55. Bergamini A., Dini L., Baiocchi L., Cappannoli L., Falasca L., Bolacchi F., Capozzi M., Faggioli E., Nistri A., Salanitro A., Ventura L., Rocchi G., Angelico M. Bile acids with differing hydrophilic-hydrophobic properties do not influence cytokine production by human monocytes and murine Kupffer cells // *Hepatology.* 1997; 25 (4): 927-933. DOI: 10.1002/hep.510250423.
56. Lindor K. D., Dickson E. R., Baldus W. P., Jorgensen R. A., Ludwig J., Murtaugh P. A., Harrison J. M., Wiesner R. H., Anderson M. L., Lange S M., et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis // *Gastroenterology.* 1994; 106 (5): 1284-1290. DOI: 10.1016/0016-5085 (94)90021-3.
57. The Canadian multicenter double-blind randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis // *Hepatology.* 1994; 19 (5): 1149-1156. PMID: 8175136.
58. Corpechot C., Carrat F., Bonnand A. M., Poupon R. E., Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis // *Hepatology.* 2000; 32 (6): 1196-1199. DOI: 10.1053/jhep.2000.20240.
59. Poupon R. E., Lindor K. D., Cauch-Dudek K., Dickson E. R., Poupon R., Heathcote E. J. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis // *Gastroenterology.* 1997; 113 (3): 884-890. DOI: 10.1016/s0016-5085 (97)70183-5.
60. Goulis J., Leandro G., Burroughs A. K. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis // *Lancet.* 1999; 354 (9184): 1053-1060. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)11293-X.
61. Eriksson L. S., Olsson R., Glauman H., Prytz H., Befrits R., Rydén B. O., Einarsson K., Lindgren S., Wallerstedt S., Wedén M. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with primary biliary cirrhosis. A Swedish multicentre, double-blind, randomized controlled study // *Scand J Gastroenterol.* 1997; 32 (2): 179-186. DOI: 10.3109/00365529709000190.
62. Mitchell S. A., Bansal D. S., Hunt N., Von Bergmann K., Fleming K. A., Chapman R. W. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis // *Gastroenterology.* 2001; 121 (4): 900-907. DOI: 10.1053/gast.2001.27965.
63. Stiehl A., Rudolph G., Klöters-Plachky P., Sauer P., Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment // *J Hepatol.* 2002; 36: 151-156.
64. Westbrook R. H., Dusheiko G., Williamson C. Pregnancy and liver disease // *J Hepatol.* 2016; 64 (4): 933-945. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.030.
65. Ovadia C., Seed P. T., Sklavounos A., Geenes V., Di Ilio C., Chambers J., et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses // *Lancet.* 2019; 393 (10174): 899-909. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18)31877-4.
66. Williamson C., Hems L. M., Goulis D. G., Walker I., Chambers J., Donaldson O., et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group // *BJOG.* 2004; 111 (7): 676-681. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2004.00167.x.
67. Vallejo M., Briz O., Serrano M. A., Monte M. J., Marin J. J. Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy // *J Hepatol.* 2006; 44 (6): 1150-1157. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.09.017.
68. Geenes V., Chambers J., Khurana R., Shemer E. W., Sia W., Mandair D., et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 189: 59-63. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.03.020.
69. Kong X., Kong Y., Zhang F., Wang T., Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study) // *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (40): e4949. DOI: 10.1097/MD.0000000000004949.
70. Davit-Spraul A., Gonzales E., Baussan C., Jacquemin E. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspect // *Semin Liver Dis.* 2010; 30 (2): 134-146. DOI: 10.1055/s-0030-1253223.
71. Colombo C., Battezzati P. M., Podda M., Bettinardi N., Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis // *Hepatology.* 1996; 23 (6): 1484-1490. DOI: 10.1002/hep.510230627.
72. Lindblad A., Glaumann H., Strandvik B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile

acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease // *Hepatology*. 1998; 27 (1): 166-174. DOI: 10.1002/hep.510270126.

73. Van de Meeberg P. C., Houwen R. H., Sinaasappel M., Heijerman H. G., Bijleveld C. M., Vanberge-Henegouwen G. P. Low-dose versus high-dose ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-related cholestatic liver disease. Results of a randomized study with 1-year follow-up // *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32 (4): 369-373. DOI: 10.3109/00365529709007686.

74. Colombo C., Vajro P., Degiorgio D., Coviello D. A., Costantino L., Tornillo L., et al. Clinical features and genotype-phenotype correlations in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 related to ABCB4 mutations // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52 (1): 73-83. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181f50363.

75. Degiorgio D., Crosignani A., Colombo C., Bordo D., Zuin M., Vassallo E., et al. ABCB4 mutations in adult patients with cholestatic liver disease: impact and phenotypic expression // *J Gastroenterol*. 2016; 51 (3): 271-280. DOI: 10.1007/s00535-015-1110-z.

76. Gordo-Gilart R., Hierro L., Andueza S., Muñoz-Bartolo G., López C., Díaz C., et al. Heterozygous ABCB4 mutations in children with cholestatic liver disease // *Liver Int*. 2016; 36 (2): 258-267. DOI: 10.1111/liv.12910.

77. Hori T., Nguyen J. H., Uemoto S. Progressive familial intrahepatic cholestasis // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010; 9 (6): 570-578. PMID: 21134824.

78. Stapelbroek J. M., van Erpecum K. J., Klomp L. W., Houwen R. H. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies // *J Hepatol*. 2010; 52 (2): 258-271. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.012.

79. Morotti R. A., Suchy F. J., Magid M. S. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: a review of the liver pathology findings // *Semin Liver Dis*. 2011; 31 (1): 3-10. DOI: 10.1055/s-0031-1272831.

80. Knisely A. S., Strautnieks S. S., Meier Y., Stieger B., Byrne J. A., Portmann B. C., et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency // *Hepatology*. 2006; 44 (2): 478-486. DOI: 10.1002/hep.21287.

81. Gomez-Ospina N., Potter C. J., Xiao R., Manickam K., Kim M. S., Kim K. H., et al. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis // *Nat Commun*. 2016; 7: 10713. DOI: 10.1038/ncomms10713.

82. Herbst S. M., Schirmer S., Posovszky C., Jochum F., Rödl T., Schroeder J. A., et al. Taking the next step forward - Diagnosing inherited infantile cholestatic disorders with next generation sequencing // *Mol Cell Probes*. 2015; 29 (5): 291-298. DOI: 10.1016/j.mcp.2015.03.001.

83. Sambrotta M., Strautnieks S., Papouli E., Rushton P., Clark B. E., Parry D. A., et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease // *Nat Genet*. 2014; 46 (4): 326-8. DOI: 10.1038/ng.2918.

84. Gonzales E., Taylor S. A., Davit-Spraul A., Thébaud A., Thomassin N., Guettier C., et al. MYO5B mutations cause cholestasis with normal serum gamma-glutamyl transferase activity in children without microvillous inclusion disease // *Hepatology*. 2017; 65 (1): 164-173. DOI: 10.1002/hep.28779.

85. Qiu Y. L., Gong J. Y., Feng J. Y., Wang R. X., Han J., Liu T., et al. Defects in myosin VB are associated with a spectrum of previously undiagnosed low γ -glutamyltransferase cholestasis // *Hepatology*. 2017; 65 (5): 1655-1669. DOI: 10.1002/hep.29020.

86. Jacquemin E., Hermans D., Myara A., Habes D., Debray D., Hadchouel M., et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis // *Hepatology*. 1997; 25 (3): 519-523. DOI: 10.1002/hep.510250303.

87. Folvik G., Hilde O., Helge G. O. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: review and long-term follow-up of five cases // *Scand J Gastroenterol*. 2012; 47 (4): 482-488. DOI: 10.3109/00365521.2011.650191.

88. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis // *J Clin Exp Hepatol*. 2014; 4 (1): 25-36. DOI: 10.1016/j.jceh.2013.10.005.

89. Stange J., Hassanein T. I., Mehta R., Mitzner S. R., Bartlett R. H. The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigations, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers // *Artif Organs*. 2002; 26 (2): 103-110. PMID: 11879237.

90. Hollands C. M., Rivera-Pedrogo F. J., Gonzalez-Vallina R., Loret-de-Mola O., Nahmad M., Burnweit C. A. Ileal exclusion for Byler's disease: an alternative surgical approach with promising early results for pruritus // *J Pediatr Surg*. 1998; 33 (2): 220-224. PMID: 9498390.

91. Essell J. H., Schroeder M. T., Harman G. S., Halvorson R., Lew V., Callander N., Snyder M., Lewis S. K., Allerton J. P., Thompson J. M. Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann Intern Med*. 1998; 128 (12 Pt 1): 975-981. DOI: 10.7326/0003-4819-128-12_part_1-199806150-00002.

92. Pauli-Magnus C., Meier P. J., Stieger B. Genetic determinants of drug-induced cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Semin Liver Dis*. 2010; 30 (2): 147-159. DOI: 10.1055/s-0030-1253224.

93. Padda M. S., Sanchez M., Akhtar A. J., Boyer J. L. Drug-induced cholestasis // *Hepatology*. 2011; 53 (4): 1377-1387. DOI: 10.1002/hep.24229.

94. Nakanishi Y., Saxena R. Pathophysiology and Diseases of the Proximal Pathways of the Biliary System // *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 139 (7): 858-866. DOI: 10.5858/arpa.2014-0229-RA.

95. Bodin K., Bretillon L., Aden Y., Bertilsson L., Broomé U., Einarsson C., Diczfalusy U. Antiepileptic drugs increase plasma levels of 4 β -hydroxycholesterol in humans: evidence for involvement of cytochrome p450 3A4 // *J Biol Chem*. 2001; 276 (42): 38685-38789. DOI: 10.1074/jbc.M105127200.

96. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases // *J Hepatol*. 2009; 51 (2): 237-267. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
97. Tajiri K., Shimizu Y. Recent advances in the management of pruritus in chronic liver diseases // *World J Gastroenterol*. 2017, May 21; 23 (19): 3418-3426. DOI: 10.3748/wjg.v23.i19.3418.
98. Jankowska I., Czubkowski P., Kaliciński P., Ismail H., Kowalski A., Ryśko J., Pawłowska J. Ileal exclusion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58 (1): 92-95. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a9097c.
99. Gonzales E., Gerhardt M. F., Fabre M., Setchell K. D., Davit-Spraul A., Vincent I, Heubi J. E., Bernard O., Jacquemin E. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy // *Gastroenterology*. 2009; 137 (4): 1310-1320. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.043.
100. Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis // *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006; 3 (6): 318-328. DOI: 10.1038/ncpgasthep0521.
101. Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action // *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012; 36 Suppl 1: S3-12. DOI: 10.1016/S2210-7401 (12)70015-3.
102. Волынец Г. В. Семейный внутрипеченочный холестаз у детей: проблемы и перспективы // *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22: (6): 388-394.
[Volynets G. V. Semeyny vnutriphechenochny kholestaz u detey: problem i perspektivy [Familial intrahepatic cholestasis in children: problems and prospects] // *Russian Pediatric Journal*. 2019; 22: (6): 388-394. DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-6-388-394.]
103. Davit-Spraul A., Fabre M., Branchereau S., Baussan C., Gonzales E., Stieger B., Bernard O., Jacquemin E. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history // *Hepatology*. 2010; 51 (5): 1645-1655. DOI: 10.1002/hep.23539.
104. Jacquemin E., Hermans D., Myara A., Habes D., Debray D., Hadchouel M., Sokal E. M., Bernard O. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis // *Hepatology*. 1997; 25 (3): 519-523. DOI: 10.1002/hep.510250303.
105. Willot S., Uhlen S., Michaud L., Briand G., Bonnevalle M., Sfeir R., Gottrand F. Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia // *Pediatrics*. 2008; 122 (6): e1236-41. DOI: 10.1542/peds.2008-0986.
106. Fisher V. J., Sewell W. A., Holding S. Predictive value of anti-mitochondrial antibodies for development of cholestasis and primary biliary cirrhosis // *Gastroenterol*. 2013; 144: 966.
107. Rosmorduc O., Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene // *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 11 (2): 29. DOI: 10.1186/1750-1172-2-29.

Г. В. Волынец¹, доктор медицинских наук

А. И. Хавкин, доктор медицинских наук, профессор

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

¹ Контактная информация: volynec_g@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.75.99.012

Урсодезоксихолевая кислота и болезни печени/ Г. В. Волынец, А. И. Хавкин
Для цитирования: Лечащий врач № 6/2020; Номера страниц в выпуске: 62-68
Теги: печень, цирроз, холангит, холестаз