

Влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на биохимические показатели крови и результаты эластографии печени у пациентов с 1b генотипом HCV-инфекции, не ответивших на стандартное противовирусное лечение

☞ Е.А. Краснякова¹, С.В. Морозов², Н.Ю. Стукова³, Ю.А. Кучерявый⁴

¹ Консультативно-диагностическое отделение ОАО “Лечебный центр”, Москва

² Отделение гастроэнтерологии и гепатологии НИИ питания РАМН, Москва

³ Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко
ОАО “Российские железные дороги”, Москва

⁴ Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
Лечебного факультета Московского государственного
медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

Проведено исследование по изучению влияния препаратов урсодезоксихолевой кислоты на биохимические показатели и динамику плотности печени у пациентов с компенсированным циррозом печени, обусловленным HCV-инфекцией, после неуспешной эрадикации вируса при стандартной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином. Длительное применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты сопровождалось положительной динамикой биохимических показателей и плотности печени по данным ультразвуковой эластографии.

Ключевые слова: цирроз печени, вирусный гепатит С, эластография, урсодезоксихолевая кислота.

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) остается значимой социальной и медицинской проблемой ввиду большой распространенности заболевания, возможности формирования тяжелых осложнений и всё еще невысокой доступности **противовирусной терапии** (ПВТ) в нашей стране. Считается, что примерно 3% населения в мире (или 170 млн. человек) инфицированы **вирусом гепатита С (ВГС)** [36]. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что у 10–25% пациентов в течение

20 лет после инфицирования вирусом развивается цирроз печени [13, 35].

В соответствии с текущими рекомендациями, ПВТ строго показана больным ХВГС с наличием выраженного и тяжелого фиброза печени [9, 15]. Однако эффективность стандартной ПВТ (пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином), оцениваемая по достижению устойчивого вирусологического ответа, у пациентов с циррозом печени ниже и составляет, по данным разных авторов, от 25 до 40%, особенно при наличии генотипа 1 ВГС [14, 16, 23]. С началом клинического использования нового класса противовирусных пре-

Контактная информация: Кучерявый Юрий Александрович, e-mail: proped@mail.ru

паратов, непосредственно воздействующих на вирус, — селективных ингибиторов сериновой протеазы NS3/4A ВГС (боцепревир и телапревир) — частота достижения устойчивого вирусологического ответа значительно повысилась, но даже при применении этой схемы лечения она не превышает 62% [5, 18, 29, 43]. Следует отметить, что в России эти противовирусные препараты стали доступны недавно, однако стоимость их непомерно высока. Соответственно, закономерным является вопрос о выборе тактики ведения пациентов с циррозом печени, обусловленным ВГС, у которых отсутствует ответ на ПВТ. Согласно результатам исследований, эффективность повторных курсов ПВТ у таких пациентов низкая, кроме того, ввиду высокой стоимости она не всегда доступна.

Замедление прогрессирования заболевания теоретически может быть достигнуто при помощи средств, обладающих так называемым антифибротическим эффектом, одним из которых является **урсодезоксихолевая кислота** (УДХК). Считается, что антифибротический эффект УДХК может быть обусловлен ее противовоспалительной активностью. Последняя, в свою очередь, определяется уменьшением цитотоксичности гидрофобных желчных кислот, стимуляцией гепатобилиарной секреции, снижением продукции провоспалительных цитокинов, в том числе за счет связывания с рецепторами к глюкокортикоидам [17, 19, 24, 28, 33, 39, 42]. Польза применения препаратов УДХК у больных ХВГС определяется и антиапоптотическим действием благодаря ее способности предохранять митохондрии от повреждения, снижать окислительный стресс и подавлять токсин-индуцированный апоптоз [32].

Эффективность УДХК доказана у больных первичным билиарным циррозом печени в метаанализах рандомизированных контролируемых исследований [37, 38]. В то же время данные о возможности использования препаратов на основе УДХК у пациентов с циррозом печени, обусловленным ХВГС, с целью замедления прогрессирова-

ния заболевания малочисленны. Всего опубликовано чуть более десятка рандомизированных исследований, небольшое ретроспективное исследование и один метаанализ, результаты которых свидетельствуют о способности УДХК достоверно уменьшать выраженность цитолиза, холестаза и индекс Кноделя, а также показатели эхогенности паренхимы печени по данным фиброэластометрии у больных ХВГС [1, 6, 10, 22, 27, 31, 32, 40]. Доказана способность УДХК увеличивать продолжительность жизни больных циррозом печени, ассоциированным с ВГС, в том числе за счет достоверного снижения риска гепатоцеллюлярной карциномы [40].

Первые исследования, посвященные оценке влияния УДХК на течение ХВГС, касались применения УДХК в дополнение к интерферону, когда рибавирин еще не входил в схемы стандартной терапии или его назначение было невозможно [10, 31, 32]. В дальнейших исследованиях по применению монотерапии УДХК у больных ХВГС, не ответивших на терапию интерфероном, показана целесообразность длительной монотерапии УДХК (12 мес) в дозе 600 мг/сут у всех больных ХВГС (с циррозом печени или без него) вне зависимости от генотипа вируса [22]. Результаты другого исследования с похожим дизайном свидетельствуют о целесообразности увеличения дозы УДХК до 900 мг/сут, что обеспечивает дополнительный эффект в виде достоверного снижения уровня маркеров холестаза и цитолиза [34]. В специально спланированном сравнительном исследовании по оценке эффективности двух дозировок УДХК (600 и 900 мг/сут) не было выявлено преимуществ повышения дозы препарата, что и объясняет наличие рекомендаций по применению УДХК у больных ХВГС в дозах, не превышающих 10 мг/кг/сут [3, 27].

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что длительная терапия УДХК, являющаяся, по оценке метаанализов, не только эффективной в отношении контроля маркеров цитолиза и холестаза, но и высокобезопасной, должна быть терапией выбо-

ра у больных ХВГС, не ответивших на стандартную ПВТ. Эта идея послужила основой для проведения данного исследования.

Целью исследования было изучение влияния длительного применения препаратов УДХК на биохимические показатели и динамику плотности печени у больных с компенсированным циррозом печени, обусловленным ВГС генотипа 1b, не ответивших на проведенную ранее стандартную ПВТ.

Материал и методы

Проведено ретроспективное сравнительное исследование за период с 2006 г. (со времени внедрения в практику метода **ультразвуковой эластографии печени (УЭП)**) по май 2013 г. В исследование были включены данные 44 больных с компенсированным циррозом печени (класс А по классификации Чайлда–Пью), обусловленным ВГС (генотип 1b), у которых стандартная ПВТ (пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином) оказалась неэффективна и у которых были доступны данные наблюдения в течение не менее 1 года (биохимический анализ крови, результаты УЭП). Учитывая, что скорость прогрессирования фиброза может в значительной степени зависеть от генотипа вируса, в исследование включали лишь пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1b [4, 7].

Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение, направленное на коррекцию проявлений цирроза печени в соответствии со стандартами терапии. Однако повторное применение ПВТ любыми препаратами интерферона (в комбинации с рибавирином или без него) являлось критерием исключения больных из дальнейшего анализа. Период, прошедший с момента окончания курса ПВТ, должен был составлять не менее полугода. Другими критериями исключения являлись указания (по данным медицинской документации) на этиологию заболевания, отличную от таковой ВГС: инфицирование (в том числе коинфицирование) другими гепатотропными вирусами, вирусом иммунодефицита человека,

злоупотребление алкоголем, тетауризмозы, аутоиммунные заболевания, ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²), признаки наличия инсулинорезистентности, сахарного диабета, а также опухолевые поражения печени.

На основании различий в проводимом лечении пациенты были разделены на две группы. Первую группу (основная, $n = 28$) составили пациенты, которые, по данным медицинской документации, получали препараты УДХК в постоянном режиме из расчета не менее 10 мг/кг/сут. Во вторую группу (контрольная, $n = 16$) были включены больные, которым препараты УДХК не назначались.

Учитывая, что схемы лечения, назначенные больным их лечащими врачами, существенно не различались, а комбинации препаратов и их дозы значительно варьировали в зависимости от клинических проявлений и индивидуальных особенностей, имевшихся у того или иного пациента, оценить влияние других фармацевтических средств не представлялось возможным.

Эффекты от проводимой терапии оценивали по данным биохимических показателей крови и измерения плотности печени с помощью УЭП.

Определение плотности печени методом УЭП выполнялось на кафедре пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, в отделении гастроэнтерологии Центральной клинической больницы № 2 им. Н.А. Семашко ОАО “Российские железные дороги”, а также в отделении гастроэнтерологии и гепатологии НИИ питания РАМН. Необходимым условием для включения результатов УЭП в исследование являлось наличие не менее 10 успешных измерений; при этом интерквартильный размах значений отдельных измерений не должен был превышать 1/4 от общего результата исследования (медиана значений совокупного количества измерений). Наличие цирроза печени диагностировалось в тех случаях, когда плотность пе-

чени по данным УЭП составляла 12,5 кПа и выше [2].

В связи с тем, что исследование имело ретроспективный дизайн, лабораторное обследование пациентов проводилось в различных лабораториях, на разном оборудовании, с использованием разных реактивов и, соответственно, интервалы нормальных значений лабораторных показателей были разными, мы анализировали не абсолютные значения биохимических параметров, а уровень превышения нормы. Последний определялся путем расчета частного от деления результата лабораторного показателя, имевшегося у больного, на верхний предел нормы этого параметра.

Статистический анализ данных проводился при помощи стандартных прикладных программ (MS Excel 2003, Statistica 6.0).

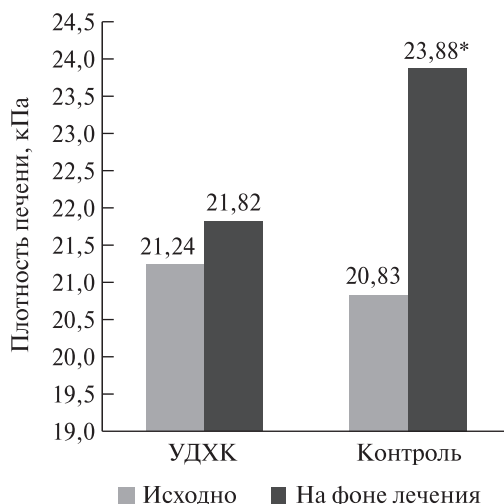
Результаты

В исследование было включено 27 женщин (61,4% от общего числа пациентов) и 17 мужчин (38,6% от общего числа больных) в возрасте от 26 до 69 лет (средний возраст $46,5 \pm 9,6$ года).

Основную группу, получавшую лечение с применением УДХК, составили 28 пациентов – 16 женщин (57,1% от числа пациентов в подгруппе) и 12 мужчин (42,9% от числа пациентов в подгруппе). Возраст пациентов в группе не различался у представителей обоего пола ($p > 0,05$). Контрольную группу составили 16 пациентов – 10 мужчин (62,5% от числа больных в группе) и 6 женщин (37,5% от числа больных в группе). Возраст пациентов существенно не различался с таковым в основной группе, а также у мужчин и женщин ($p > 0,05$ в обоих случаях).

Средний период между контрольными исследованиями составил $65,4 \pm 7,3$ нед и не различался в основной и контрольной группах.

Доза УДХК, назначенная лечащими врачами пациентам основной группы, составила в среднем $14,3 \pm 1,4$ мг/кг. Учитывая идентичность действующего вещества пре-



Динамика результатов УЭП у пациентов обеих групп. * $p = 0,006$.

паратов УДХК, а также относительно небольшую численность основной группы, отдельный анализ по оцениваемым параметрам в зависимости от коммерческого наименования препарата не проводился.

Динамика результатов УЭП. У пациентов основной и контрольной групп исходные результаты УЭП достоверно не различались: $21,24 \pm 8,0$ и $20,83 \pm 7,2$ кПа соответственно ($p = 0,97$). При проведении контрольного исследования через указанный промежуток времени отмечалось увеличение показателей плотности печени как в основной, так и в контрольной группе (рисунок). При этом, так же как и в исходной точке, результаты между группами существенно не различались: средние показатели УЭП в группе УДХК составили $21,82 \pm 9,2$ кПа по сравнению с $23,88 \pm 7,7$ кПа в контрольной группе ($p = 0,34$). В то же время при внутригрупповом анализе были выявлены достоверные различия между исходными и конечными данными в группе контроля ($p = 0,006$), в то время как различия этих показателей в группе УДХК не были статистически значимыми.

Динамика биохимических тестов. Исходные значения исследуемых биохимических показателей крови у больных, а также их

Динамика биохимических показателей крови у пациентов обеих групп* ($M \pm m$)

Параметр	Основная группа (n = 28)	Контрольная группа (n = 16)	p
АЛТ			
исходно	1,67 ± 0,83**	1,65 ± 0,82	>0,05
на фоне лечения	1,43 ± 0,71**	1,73 ± 0,70	>0,05
АСТ			
исходно	1,56 ± 0,77	1,76 ± 0,78	>0,05
на фоне лечения	1,39 ± 0,54	1,69 ± 0,70	>0,05
Щелочная фосфатаза			
исходно	1,34 ± 0,38**	0,93 ± 0,40	<0,05
на фоне лечения	1,04 ± 0,34**	0,98 ± 0,32	>0,05
ГГТ			
исходно	1,61 ± 0,79**	1,42 ± 0,49	>0,05
на фоне лечения	1,05 ± 0,50**	1,38 ± 0,52	<0,05
Билирубин общий			
исходно	1,44 ± 0,70	1,13 ± 0,37**	>0,05
на фоне лечения	1,41 ± 0,52	1,34 ± 0,33**	>0,05
Обозначения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — γ-глутамилтранспептидаза.			
* Анализировались не абсолютные значения биохимических параметров, а уровень превышения нормы путем расчета частного от деления результата лабораторного показателя, имевшегося у больного, на верхний предел нормы этого параметра.			
** Достоверные различия ($p < 0,01$) между исходными значениями и результатами, полученными на фоне лечения.			

динамика на фоне лечения представлены в таблице. Как видно из приведенных данных, исходные показатели биохимического анализа крови существенно не различались в обеих группах. У больных ВГС, получавших УДХК, отмечено достоверное снижение уровней аланинаминотрансферазы, γ-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. Превышение показателей щелочной фосфатазы в основной группе, по-видимому, отражало большую выраженность у этих больных холестатического

синдрома, что, возможно, и предопределило назначение им препаратов УДХК лечащими врачами. О значимом влиянии препаратов УДХК на холестатический синдром у больных циррозом печени может свидетельствовать и появление достоверных различий по уровню γ-глутамилтранспептидазы на фоне лечения между основной и контрольной группой.

Обсуждение

Несмотря на то что механизмы действия УДХК полностью не ясны, в ряде работ была выявлена ее способность влиять на биохимические показатели активности воспаления и увеличивать выживаемость пациентов с холестатическими заболеваниями печени, включая первичный билиарный и ассоциированный с ВГС цирроз печени [1, 8, 14, 21, 22, 30, 34, 37, 39]. Поэтому неудивительна более выраженная положительная динамика биохимических показателей крови, отражающих синдром цитолиза и канальцевого холестаза, у пациентов основной группы исследования.

На наш взгляд, более интересными являются результаты динамической оценки показателей плотности печени по данным УЭП. Следует отметить, что этот метод в настоящее время широко используется для косвенной оценки выраженности фиброза печени, учитывая, что между показателями плотности печени по данным УЭП и результатами гистологической оценки выраженности фиброза существует достоверная корреляция [2, 5, 11]. Кроме того, в ряде исследований была продемонстрирована тесная взаимосвязь между результатами УЭП и клиническими проявлениями у пациентов с циррозом печени, а также высокая воспроизводимость метода [12, 20, 25, 41].

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у пациентов как основной, так и контрольной группы отмечалось увеличение плотности печени со временем. Однако у больных, не получавших непрерывной терапии УДХК, увеличение плотности печени было выражено значительно

в большей степени. Статистически незначимое увеличение плотности печени у пациентов основной группы может быть объяснено несколькими факторами. С одной стороны, на полученные результаты могло повлиять то, что у этих больных исходно был более выражен холестатический синдром, что подтверждается результатами анализа биохимических показателей крови (щелочная фосфатаза). В то же время исходное наличие канальцевого холестаза и уменьшение его выраженности в процессе лечения могли сказаться на результатах измерения плотности печени и обусловить отсутствие выраженной динамики показателей УЭП при сохраняющемся прогрессировании фиброза печени. С другой стороны, на результаты исследования могло повлиять уменьшение воспалительного отека и воспалительной инфильтрации паренхимы печени у больных на фоне приема УДХК за счет механизмов, описанных ранее в ряде работ. В частности, в работе K. Nakamura et al. была показана возможность иммуномодулирующих эффектов УДХК у пациентов с аутоиммунным перекрестом при ХВГС (ассоциировавшимся с наличием гипергаммаглобулинемии, аутоантител AMA и ANA) [26]. Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что УДХК может уменьшать NF-κB-зависимую транскрипцию, связываясь с рецепторами к глюкокортикоидам, и снижать синтез цитокин-индуцированной фосфолипазы A₂, что может усиливать антифибротические эффекты препарата за счет уменьшения активности воспаления *in vivo* [4, 17, 27, 39]. Аналогично, холеретическое действие, влияние на структуру желчных кислот в мелких желчных протоках, антиапоптичес-

кий эффект препарата, уже отмечавшиеся ранее, могут способствовать выравниванию процессов фиброгенеза и фибролиза и, вероятно, восстановлению структуры органа в условиях персистирования этиологического фактора.

Присущие настоящему исследованию недостатки, связанные с ретроспективным характером работы (в частности, относительно небольшое количество пациентов как основной, так и контрольной группы; не превышающая 1,5 лет длительность наблюдения; отсутствие гистологической верификации диагноза, динамической гистологической оценки выраженности стеатоза и фиброза печени, а также оценки взаимосвязи изучаемых показателей с динамикой индекса массы тела, стратифицированной оценки корреляции показателей с возрастом и полом пациентов; отсутствие оценки влияния сопутствующей терапии на изучаемые показатели; невозможность оценить комплаентность больных), не позволяют в полной мере подтвердить влияние препаратов УДХК на выраженность фиброза печени. С этой целью требуются более масштабные исследования с проспективным дизайном.

Выводы

Длительное применение препаратов УДХК у пациентов с ХВГС (генотип 1b) с исходом в компенсированный цирроз печени и с отсутствием эффекта от ПВТ сопровождается положительной динамикой биохимических показателей и плотности печени по данным УЭП.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru*

Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection Genotype 1b

E.A. Krasnyakova, S.V. Morozov, N.U. Stukova, and U.A. Kucheryavy

The study was aimed to investigate the effect of ursodeoxycholic acid on biochemical parameters and liver density in patients with compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection non-responsible to conventional therapy with pegylated interferon and ribavirin. Long-term therapy with ursodeoxycholic acid was associated with improvement of biochemical parameters and liver density measured with ultrasound elastography.

Key words: cirrhosis, hepatitis C, elastography, ursodeoxycholic acid.