

О МЕХАНИЗМЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

И. Сарвилина, доктор медицинских наук
Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону
E-mail: isarvilina@mail.ru

Исследование молекулярных звеньев механизма действия препарата Урсофальк® на фоне противовирусной терапии хронического гепатита С продемонстрировало участие в его реализации многочисленных межмолекулярных взаимодействий, что позволяет продолжить поиск новых молекул-мишеней для разработки средств лечения гепатита С.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, хронический вирусный гепатит С, механизм действия.

В ближайшие 10–20 лет ведущей проблемой в здравоохранении будет борьба с гепатитом С, распространение которого приведет, по данным ВОЗ, к увеличению заболеваемости хроническим гепатитом на 60%, раком печени – на 70%, а также печеночной декомпенсированной формой – на 280% [2]. Прогнозируется повышение смертности в 2 раза. Экономический ущерб государству от всех вирусных гепатитов (ВГ) в России превышает 5 млрд руб. ежегодно, стоимость современных противовирусных программ для их лечения составляет 100–500 тыс. руб. на 1 год терапии [7].

Сегодня 500 млн человек инфицированы вирусом гепатита С (ВГС). В США ежегодно вновь заражаются ВГС до 28 тыс. человек, в России – до 30 тыс. В России гепатит С встречается у 1,1% взрослого населения, среди детей – у 0,7% [5]. В последние 8 лет отмечается спад заболеваемости острыми формами ВГС, но частота хронических форм заболевания продолжает расти [6]. Динамика статистики острых и хронических форм связана с внедрением стандартов терапии ВГС, включающих применение интерферонотерапии, аналогов нуклеозидов, ингибиторов протеаз, иммуномодуляторов. Однако при использовании современных режимов терапии ВГС лишь 15–30% больных отвечают на первичный курс лечения, у 40–50% пациентов отмечен транзиторный ответ. Некоторые больные не могут получать противовирусную терапию (ПВТ) из-за противопоказаний, неблагоприятных побочных реакций (НПР), высокой стоимости препаратов [1]. В данной ситуации пациенты получают терапию, способствующую снижению активности воспаления и замедлению фиброза печени [4].

Как известно, препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) применяются для лечения хронической холестатической болезни печени при хроническом гепатите С (ХГС). Фармакодинамика препаратов связана с реализацией литолического, холеретического, иммуномодулирующего, гипохолестеринемического, антиапоптотического, антифибротического и цитопротективного эффектов УДХК [3, 8].

Именно препараты УДХК могут рассматриваться сегодня в качестве эффективных патогенетических средств лече-

ния ХГС и профилактики его прогрессирования. До сих пор остается открытым вопрос о ключевых звеньях в механизме эффективности УДХК при ХГС, которые позволили бы разработать диагностическую программу оценки эффективности и безопасности применения УДХК при ХГС и провести сравнительную оценку ее препаратов, представленных в России.

Поэтому целью работы явилось исследование молекулярных звеньев механизма эффективности УДХК при ХГС на модели генотипа 2.

Исследование являлось пострегистрационным проспективным с параллельным дизайном и проводилось в соответствии с Правилами проведения качественных клинических испытаний (GCP) (ОСТ №42-511-99 от 29.12.98), Положением о порядке проведения экспертизы эффективности и безопасности лекарственных средств (№291-22/81 от 04.11.99), Приказом №103 «О порядке принятия решения о проведении клинических исследований лекарственных средств» (от 24.03.2000), Приказом №260 «Стандарт медицинской помощи больным хроническим гепатитом В, хроническим гепатитом С» (от 23.11.04). Исследование выполнено в соответствии с принципами Декларации Хельсинки/Токио/Венеция/Гонконг/Вашингтон/Эдинбург/Сеул (1964–2008).

В исследование были включены 68 пациентов (мужчин – 42, женщин – 26) с диагнозом: «хронический вирусный гепатит С, фаза репликации вируса, генотип 2, II степень активности» (классификация Всемирного конгресса гастроэнтерологов, 1994, Лос-Анджелес, США). Средний возраст пациентов составил $37,2 \pm 5,5$ года, средний рост – $170,4 \pm 5,3$ см, средняя масса тела – $87,2 \pm 6,4$ кг.

Критерии включения в исследование: амбулаторные пациенты с ХГС того и другого пола в возрасте старше 18 лет (генотип 2), не получавшие ПВТ; положительный результат иммуноферментного анализа на антитела к HCV; обнаружение RNA HCV в сыворотке >4000 копий RNA/мл; повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке; отрицательный тест на беременность; добровольное информированное согласие.

Критерии исключения из исследования: желчнокаменная болезнь II–III стадии; беременные или кормящие женщины; прием противовирусных, противоопухолевых и иммуномодулирующих препаратов за ≤ 6 мес до начала лечения; сопутствующий острый или хронический активный ВГ другой этиологии, ВИЧ-инфекция; хроническое поражение печени, не обусловленное ВГС (гемохроматоз, аутоиммунный гепатит, метаболические заболевания печени, эндогенные интоксикации); гепатоцеллюлярная карцинома; анамнез или симптомы кровотечений из варикозных вен пищевода или другие состояния, свидетельствующие о декомпенсации функций печени; число нейтрофилов $<1,5 \cdot 10^9$ /л или тромбоцитов $<90 \cdot 10^9$ /л; уровень креатинина в сыворотке, более чем в 1,5 раза превышающий верхнюю границу нормы; серьезные психические заболевания, прием психотропных препаратов, суицидальные попытки в анамнезе; тяжелые судорожные расстройства в анамнезе, прием противосудорожных препаратов; заболевания иммунной системы, хронические заболевания легких с функциональными нарушениями, тяжелые болезни сердца; заболевания щитовидной железы; тяжелая ретинопатия; наркомания в течение 1 года до включения в исследование; мужчины, партнерши которых беременны; уровень гемоглобина <120 г/л у женщин или <130 г/л у мужчин; больные с исходно повышенным риском анемии; больные с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной патологией; алкоголизм и

наркомания в настоящее время либо в анамнезе; пациенты, страдающие злокачественным новообразованием любой локализации, что было известно при включении в исследование; участие пациента (в последние 3 мес или одновременно) в другом клиническом исследовании.

Проводилось компьютерное формирование рандомизированного списка пациентов и определялась схема лечения для следующих групп: 1-я группа (n=34) – пациенты с ХГС, генотип 2, получавшие комбинированную ПВТ пегилированным интерфероном (ИФН)-α2а в дозе 180 мкг 1 раз в неделю подкожно и рибавирин 1000 мг/сут перорально, в течение 24 нед; 2-я группа (n=34) – пациенты с ХГС, генотип 2, получавшие комбинированную ПВТ пегилированным ИФНα2а в дозе 180 мкг 1 раз в неделю подкожно и рибавирин 1000 мг/сут перорально, а также УДХК по 750 мг/сут (3 капсулы препарата Урсофальк®), перорально 3 раза в день, запивая небольшим количеством жидкости. Длительность исследования составляла 24 нед. В контрольную группу вошли 20 пациентов с ХГС, не получавших ПВТ.

У участвовавших в исследовании пациентов изучали жалобы и анамнез заболевания, проводили физикальные методы исследования, катанестическое наблюдение, применяли лабораторные и инструментальные (УЗИ) методы исследования (табл. 1)

Для оценки клинической эффективности и безопасности препарата УДХК у пациентов с ХГС, а также для изучения молекулярного механизма действия УДХК выполняли общий (анализаторы Advia 120 Bayer Diagnostics, Германия) и биохимический анализы крови (анализатор Olympus AU640, Япония), вирусологическое исследование (полимеразная цепная реакция, амплификатор DT-96, Россия; детектор «Джин-4», Россия), УЗИ органов брюшной полости с характеристикой пузырной желчи (SonoAce R3, Medison Samsung, Южная Корея), анализ желчевыделительной функции печени методом этапного хроматического дуоденального зондирования (ЭХДЗ, TJF-M20, Olympus согр., Япония), изучали биохимический состав (анализатор Human Star 300, Human, Германия) пузырной и печеночной желчи, проводили протеомный анализ пузырной желчи. Молекулярное фенотипирование пузырной желчи выполняли на этапах процедуры очистки (аффинная хро-

матография с лектином, Amersham Biosciences; Sigma, St. Louis, MO), разделения на белковые фракции методом одномомерного электрофореза в полиакриламидном геле (SDS-PAGE) с идентификацией белков и пептидов методом масс-спектрометрического анализа на основе MALDI-TOF-МС (прибор Autoflex III, Bruker, США). Желчь для исследования получена методом эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. Применяли программное обеспечение для протеомики и масс-спектрометрии (Flex Control, Flex Analysis 2.x с функцией Auto Xecute, ClinProTools 1.0, Biotoools 3.0) и идентификацию пептидного фингерпринта молекулярных маркеров в интегрированной базе данных Mascot Search (v2.1, Matrix Science, Лондон, Великобритания). Результаты исследования представлены в виде молекулярного профиля пузырной желчи, включающего выявленные белки с указанием молекулярной массы (Мг) белков (Да). Условием для включения белка в диагностический профиль являлся показатель «покрытия сиквенса» при анализе масс-спектрограмм

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=34)	Контрольная группа (n=20)
<i>Анамнестические данные</i>			
Пол (мужчины/женщины)	13/21	14/20	8/12
Возраст, годы	36,8±5,2 [#]	37,5±5,5 [#]	37,0±5,3
Масса тела, кг	86,7±6,1 [#]	87,0±6,3 [#]	87,9±6,5
Рост, см	168,8±5,0 [#]	171,2±5,2 [#]	172,5±5,7
VL>2 млн копий РНК/мл,%	88,2	85,3	90
VL<2 млн копий РНК/мл,%	11,8	14,7	10
Давность заболевания, годы	3,3±0,5 [#]	2,7±0,2 [#]	3,0±0,3
Средняя частота биохимических рецидивов в год	3,9±0,6 [#]	3,8±0,4 [#]	3,8±0,4
Длительность биохимического рецидива, дни	28,1±2,3 [#]	28,5±2,5 [#]	28,2±2,4
Средняя продолжительность межрецидивного периода, мес	2,2±0,8 [#]	2,4±0,5 [#]	2,3±0,3
<i>Клинические синдромы</i>			
Болевой, %	79,4	76,5	75
Желудочная диспепсия, %	61,8	58,8	55
Кишечная диспепсия, %	38,2	32,3	30
Астеновегетативный, %	94,1	91,2	90
Желтушный, %	32,3	29,4	30
Геморрагический, %	29,4	32,3	30
Сосудистые проявления, %	44,1	47	45
Гепатомегалия, %	73,5	76,4	75
Спленомегалия, %	32,3	35,3	30
<i>Лабораторные синдромы</i>			
Синдром холестаза	94,1	91,2	95
Синдром цитолиза	82,4	88,2	95
Мезенхимально-воспалительный синдром	70,5	85,2	90
Синдром фиброза	55,9	52,9	50
Примечание. VL – вирусная нагрузка; РНК – рибонуклеиновая кислота; [#] – недостоверные различия по сравнению с контрольной группой.			

>15%. Биоинформационный анализ межмолекулярных взаимодействий белков пузырной желчи проведен на основе программы String 9.1.

Мониторинг безопасности проводимой терапии включал оценку частоты, характера, выраженности, длительности возникающих неблагоприятных побочных реакций (НПР) и их связи с приемом препарата. Критериями эффективности проведенной терапии была оценка пациентом течения заболевания:

- значительное улучшение – сокращение длительности рецидива и (или) увеличение длительности ремиссии в ≥ 2 раза;
- улучшение – сокращение длительности рецидива и (или) увеличение длительности ремиссии более чем в 2 раза;
- отсутствие эффекта – отсутствие общих проявлений изменения течения заболевания. Проведенное лечение считали эффективным при значительном улучшении состояния пациента.

Статистическую обработку материала исследования проводили с применением пакета программ Statistica 12.0. Эмпирические распределения переменных испытаны на согласие с законом нормального распределения по критерию Шапиро–Уилка. Определяли среднюю величину (M), стандартную ошибку средней (SEM), доверительный интервал. С целью проверки гипотез применяли методы, основанные на сравнении с распределением Стьюдента – двухвыбороч-

ный t-критерий для зависимых выборок. Значимое различие между показателями составило 5%.

До начала исследования у пациентов всех групп (n=68) был верифицирован ХГС, генотип 2; диагноз подтвержден обнаружением в сыворотке крови антител HCV, положительным тестом PCR-HCV-RNA. Высокую вирусную нагрузку (>2 млн копий RNA/мл) зарегистрировали у 59 (86,8%) обследованных. Кроме того, были выявлены высокая средняя частота и большая длительность биохимических рецидивов при коротких межрецидивных периодах ХГС (см. табл. 1).

Из клинических синдромов ХГС чаще регистрировали болевой и астеновегетативный синдромы, желудочную диспепсию и гепатомегалию, у меньшего количества пациентов – кишечную диспепсию, желтушный и геморрагический синдромы, сосудистые проявления и спленомегалию. У большинства обследованных были обнаружены синдромы холестаза, цитолиза, мезенхимально-воспалительный синдром, у половины больных – синдром фиброза (см. табл. 1).

До начала исследования у многих пациентов выявлялись признаки билиарного сладжа: эхогенная взвесь (в 1-й группе – у 79,4%; во 2-й – у 73,5%, в контрольной – у 75%), ступки (соответственно у 8,8; 11,8 и 10%), замазкообразная желчь (у 5,9; 8,8 и 10%), микрохолелитиаз (у 5,9; 5,9 и 5%).

При оценке желчевыделительной функции печени до начала исследования у пациентов были выявлены гипертонический тип работы сфинктеров Одди и Люткенса, нарушение печеночной секреции (табл. 2).

Таблица 2

Динамика желчевыделительной функции печени у обследованных пациентов с ХГС (M±SEM)

Показатель	Норма	Исходно			Через 24 нед		
		1-я группа	2-я группа	контроль	1-я группа	2-я группа	контроль
<i>I этап (порция А)</i>							
Средний объем, мл	30,0±4,0	60,0±8*	58,0±6,0*	59,0±7,0*	55,0±5,0*; н	38,0±4,0*; н	58,0±6,0*; н
Время, мин	20,0±2,0	33,0±4,0*	31,0±5,0*	29,0±3,0*	29,0±3,0*; н	22,0±2,0*; н	28,0±3,0*; н
Напряжение, мл/мин	1,3±0,1	1,8±0,2	1,7±0,2*	1,7±0,2*	1,7±0,2*; н	1,5±0,1; н	1,7±0,2*; н
<i>II этап (сфинктер Одди)</i>							
Время, мин	6,0±1,0	11,2±2,0*	10,0±2,0*	11,0±2,0*	10,0±2,0*; н	7,0±2,0; н	11,0±2,0*; н
<i>III этап (сфинктер Люткенса)</i>							
Средний объем, мл	3,0±2,0	6,0±3,0 ^н	5,0±3,0 ^н	5,0±3,0 ^н	5,0±3,0 ^н	4,0±2,0 ^н	5,0±3,0 ^н
Время, мин	3,0±1,0	6,0±2,0 ^н	6,0±3,0 ^н	5,0±2,0 ^н	5,0±2,0 ^н	3,0±1,0 ^н	5,0±2,0 ^н
Напряжение, мл/мин	1,0±0,2	1,0±0,5 ^н	1,1±0,7 ^н	1,0±0,5 ^н	1,0±0,3 ^н	1,0±0,3 ^н	1,0±0,4 ^н
<i>IV этап (порция В)</i>							
Средний объем, мл	64,0±7,0	76,0±9,0 ^н	75,0±8,0 ^н	77,0±8,0 ^н	74,0±8,0 ^н	67,0±7,0 ^н	76,0±8,0 ^н
Время, мин	33,0±3,0	25,0±4,0*	23,0±4,0*	24,0±4,0*	28,0±4,0 ^н	31,0±4,0 ^н	25,0±4,0 ^н
Напряжение, мл/мин	2,1±0,2	3,0±0,4*	3,2±0,5*	2,9±0,3*	2,8±0,4*; н	2,2±0,3*; н	2,8±0,4*; н
<i>V этап (порция С)</i>							
Средний объем, мл	34,0±5,0	73,0±9,0*	70,0±8,0*	72,0±8,0*	61,0±7,0*; н	38,0±5,0*; н	69,0±8,0*; н
Время, мин	24,0±2,0	37,0±5,0*	35,0±4,0*	38,0±6,0*	32,0±4,0*; н	25,0±2,0*; н	37,0±6,0*; н
Напряжение, мл/мин	1,3±0,1	1,9±0,2*	1,8±0,2*	1,9±0,2*	1,7±0,2*; н	1,4±0,2 ^н	1,8±0,2*; н
Объем желчи за 1 ч	78,0±7,0	105,0±10,0*	101,0±8,0*	102,0±8,0*	95,0±8,0 ^н	86,0±5,0*; н	100,0±8,0*; н

Примечание. * – различия достоверны, ^н – недостоверны. Сравнение проводили: в начале исследования – с нормой; через 24 нед – с нормой (1-й знак в индексе) и с исходным показателем (2-й знак в индексе) – здесь и в табл. 3, 4.

При анализе биохимического состава крови у всех пациентов с ХГС исходно было выявлено наличие синдромов холестаза и цитолиза, мезенхимально-воспалительного и синдрома фиброза (табл. 1, 3).

При анализе биохимического состава порций пузырной и печеночной желчи в начале исследования во всех группах пациентов, включая контрольную, была понижена секреция холевой кислоты (ХК), фосфолипидов (ФЛ), холатохолестериновый (ХХК) и фосфолипидно-холестериновый (ФЛХК) коэффициенты, что отражает ее высокие литогенные свойства (табл. 4).

Проведенное исследование продемонстрировало уменьшение длительности текущего биохимического рецидива, симптомов рецидива (боль, желудочная и кишечная диспепсия, астеновегетативный, желтушный, геморрагический синдромы и сосудистые проявления, гепатоспленомегалия), периода интоксикации (головная боль, слабость) более чем в 2 раза, увеличение продолжительности ремиссии, сокращение частоты и длительности повторных биохимических рецидивов в 1,5 раза; нормализация лабораторных показателей (общего анализа крови, серологических признаков ХГС, RNA HCV в сыворотке >4000 копий RNA/мл) отмечена у 88,2% пациентов с ХГС, принимавших ПВТ и Урсофальк® (в 1-й группе – у 76,5%).

Через 24 нед во 2-й группе увеличилось число пациентов с эхооднородной билиарной желчью (52,9%; в 1-й – 20,6%) и уменьшилось – с эхо неоднородной взвесью (35,3%), сгустками (5,9%). В эти сроки не было пациентов с микрохолелитиазом (в 1-й группе – 2,9%; в контроле – 10%).

Через 24 нед исследования произошло достоверное снижение объема желчи и времени I этапа желчеотделения

и уменьшились напряжение желчи на IV этапе, объем печеночной желчи, часовой объем печеночной секреции и время V этапа желчеотделения у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й и контрольной. У пациентов с ХГС не зарегистрировано достоверных изменений показателей работы II, III этапов желчеотделения, среднего объема желчи и времени IV этапа, однако в группе принимавших ПВТ и Урсофальк® выявлено восстановление процесса секреции желчи на всех этапах (см. табл. 2).

В указанные сроки отмечено достоверное уменьшение выраженности синдромов холестаза, цитолиза, мезенхимально-воспалительного во 2-й группе и синдрома фиброза – в 1-й и 2-й группах (см. табл. 3), а также достоверное увеличение во 2-й группе содержания ХК, ХХК, ФЛ и снижение уровня кальция в пузырной и печеночной желчи, а также значимое уменьшение уровня билирубина в пузырной желчи по сравнению с аналогичными показателями в исходном периоде (см. табл. 4).

Динамика молекулярных процессов, объясняющих изменения в процессах холестаза, цитолиза, фиброза, мезенхимально-воспалительных реакциях, активности процессов секреции желчи и желчеотделения, представлена в табл. 5: на фоне приема ПВТ и Урсофалька зарегистрировано уменьшение числа пациентов с высокой экспрессией лектина-3, трансферрина, витамин D-связывающего белка, селенсвязывающего белка, муцина-2 и -16, панкреатической амилазы- α 2a, ванина-1, кератина-9, панкреатической карбоксипептидазы- A_1 и увеличение числа пациентов с высокой экспрессией β_2 -гликопротеина, фибриногена- β и - γ , эластазы-3В в пузырной желчи по сравнению с контролем; наименее выраженная динамика экспрессии белков-маркеров

Таблица 3

Динамика биохимического состава крови у пациентов с ХГС (M±SEM)

Показатель	Норма	Исходно			Через 24 нед		
		1-я группа	2-я группа	контроль	1-я группа	2-я группа	контроль
Общий билирубин, мкмоль/л	11,9±7,7	40,6±8,8*	34,6±6,8*	38,2±7,4*	28,2±6,1* ^н	12,1±4,9* ^н	29,4±6,3* ^н
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,9±2,5	9,7±2,1*	8,1±1,7*	9,5±2,0*	9,0±4,3* ^н	3,9±2,2* ^н	9,1±4,1* ^н
АСТ, Ед/л	34,3±4,5	71,2±6,6*	66,8±5,1*	69,4±6,2*	52,4±5,8* ^н	38,2±4,6* ^н	62,3±6,0* ^н
АЛТ, Ед/л	35,1±4,7	59,5±5,3*	53,4±5,0*	55,8±5,2*	52,1±5,0* ^н	39,2±4,8* ^н	54,9±5,1* ^н
ЩФ, Ед/л	95,2 ±8,0	426,2±40,0*	402,3±39,5*	418,4±38,6*	383,1±17,5* ^н	99,3±9,1* ^н	416,6±37,8* ^н
γ -ГТП, Ед/мл	40,5±5,2	217,6±21,2*	205,8±21,6*	207,8±19,4*	179,5±18,7* ^н	47,4±5,8* ^н	204,3±19,1* ^н
Общий белок, г/л	73,5±7,1	72,2±6,8 ^н	73,9±7,5 ^н	71,5±6,3 ^н	74,2±6,6 ^н	75,6±7,2 ^н	72,3±6,1 ^н
Альбумин, г/л	43,8±3,6	36,5±3,1*	37,3±2,7*	36,3±3,1*	43,2±3,6 ^н	45,6±4,2* ^н	42,5±3,5 ^н
γ -Глобулины, г/л	10,6±1,3	33,7±2,5*	32,7±2,5*	33,2±2,2*	29,5±2,3* ^н	13,1±1,7* ^н	32,5±2,5* ^н
Фибриноген, г/л	3,0±0,5	1,9±0,1*	1,5±0,1*	1,8±0,1*	2,5±0,7 ^н	2,9±0,5* ^н	2,2±1,0 ^н
ХС, ммоль/л	4,8±0,4	6,6±0,5*	6,1±0,5*	6,5±0,5*	5,8±0,6 ^н	5,1±0,3* ^н	6,3±0,5* ^н
ЖК, мкмоль/л	4,6±0,6	6,5±0,9*	6,4±0,8*	6,2±0,8*	5,9±1,0 ^н	4,8±0,6* ^н	6,1±0,7* ^н
ТИМП1, нг/мл	5,0±0,8	25,3±1,7*	25,4±1,4*	24,8±1,6*	15,9±1,5* ^н	5,4±1,0* ^н	24,2±1,6* ^н
ГК, нг/мл	53,8±4,4	68,2±5,8*	64,9±5,7*	66,8±5,4*	60,5±5,0 ^н	55,3±4,9 ^н	65,6±5,2* ^н
Коллаген 4-го типа, мкг/л	74,3±7,3	157,4±11,2*	148,7±10,9*	155,9±10,9*	99,3±8,1* ^н	75,4±7,6* ^н	150,5±9,7* ^н
ФНО α , пг/мл	46,3±5,4	97,0±9,3*	98,4±9,8*	96,2±9,0*	65±6,3* ^н	47,2±5,6* ^н	94,5±8,7* ^н

Примечание. АСТ – аспаратаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; γ -ГТП – γ -глутамилтранспептидаза; ХС – холестерин; ЖК – желчные кислоты; ТИМП1 – тканевый ингибитор металлопротеиназы-1; ГК – гиалуроновая кислота; ФНО α – фактор некроза опухоли- α .

основных синдромов поражения печени наблюдалась в протеомном профиле пузырной желчи пациентов 1-й группы. На рисунке представлен пример межмолекулярных взаимодействий лектина-3 в пузырной желчи.

Зарегистрированы НПР пегелированного ИФН- α 2а (лихорадка – у 13; тромбоцитопения – у 5 пациентов) средней степени тяжести, требующие уменьшения дозы препарата и приема лекарств для их устранения, и НПР препарата Урсофальк® (абдоминальный дискомфорт – у 2 пациентов) легкой степени, потребовавшие уменьшения дозы препарата.

Применение при ХГС ПВТ и препарата Урсофальк® в течение 24 нед оказалось наиболее эффективным; во 2-й группе значительное улучшение состояния отметили 30 (88,2%) пациентов, в то время как в 1-й группе (только ПВТ) – 26 (76,5%).

Рассмотрим молекулярные механизмы реализации эффектов УДХК с учетом выявленных различий в изученных показателях.

Уменьшение числа пациентов с высокой экспрессией лектина-3 в пузырной желчи, принимавших дополнительно Урсофальк®, свидетельствует о снижении плотности лектино-

Таблица 4
Динамика биохимического состава пузырной (в числителе) и печеночной (в знаменателе) желчи у пациентов с ХГС (M \pm SEM)

Показатель	Норма	Исходно			Через 24 нед		
		1-я группа	2-я группа	контроль	1-я группа	2-я группа	контроль
ХК	19,4 \pm 0,13 3,76 \pm 0,1	8,3 \pm 0,9* 2,13 \pm 0,1*	8,2 \pm 0,9* 2,10 \pm 0,1*	8,3 \pm 0,9* 2,14 \pm 0,1*	11,3 \pm 0,5*;* 2,53 \pm 0,1*;* 3,5 \pm 0,2**	18,5 \pm 0,4*;* 3,5 \pm 0,2**	8,5 \pm 0,8*;* 2,2 \pm 0,1**
ХС	8,0 \pm 0,7 2,38 \pm 0,3	8,7 \pm 0,8 ^н 2,40 \pm 0,3 ^н	8,8 \pm 0,8 ^н 2,43 \pm 0,3 ^н	8,9 \pm 0,9 ^н 2,42 \pm 0,3 ^н	8,5 \pm 0,7 ^н ; ^н 2,35 \pm 0,3 ^н ; ^н	8,0 \pm 0,7 ^н ; ^н 2,29 \pm 0,2 ^н ; ^н	8,8 \pm 0,8 ^н ; ^н 2,4 \pm 0,3 ^н ; ^н
ХХК	2,9 \pm 0,2 2,0 \pm 0,2	0,93 \pm 0,2* 0,88 \pm 0,3*	0,94 \pm 0,2* 0,89 \pm 0,3*	0,92 \pm 0,2* 0,87 \pm 0,3*	0,98 \pm 0,3*;* ^н 0,9 \pm 0,3*;* ^н	2,64 \pm 0,2*;* 1,92 \pm 0,2*;* 0,94 \pm 0,2*;* ^н	0,94 \pm 0,2*;* ^н 0,88 \pm 0,3*;* ^н
Билирубин	3,8 \pm 0,4 1,04 \pm 0,1	4,24 \pm 0,4 ^н 0,90 \pm 0,2*	4,25 \pm 0,3 ^н 0,90 \pm 0,2*	4,25 \pm 0,3 ^н 0,91 \pm 0,2*	4,1 \pm 0,4 ^н ; ^н 0,92 \pm 0,2 ^н ; ^н	3,5 \pm 0,3*;* 1,02 \pm 0,2 ^н ;* 0,94 \pm 0,2*;* ^н	4,20 \pm 0,3 ^н ; ^н 0,90 \pm 0,2 ^н ; ^н
Кальций	1,4 \pm 0,05 1,3 \pm 0,1	2,63 \pm 0,2* 1,55 \pm 0,1*	2,64 \pm 0,2* 1,56 \pm 0,1*	2,62 \pm 0,2* 1,55 \pm 0,1*	2,3 \pm 0,2*;* ^н 1,4 \pm 0,1 ^н ;* ^н	1,6 \pm 0,05*;* 1,32 \pm 0,1 ^н ;* 2,59 \pm 0,2*;* ^н	2,59 \pm 0,2*;* ^н 1,58 \pm 0,1 ^н ;* ^н
ФЛ	3,63 \pm 0,4 0,38 \pm 0,03	2,20 \pm 0,4* 0,32 \pm 0,04 ^н	2,22 \pm 0,5* 0,32 \pm 0,03 ^н	2,20 \pm 0,5* 0,33 \pm 0,03 ^н	2,3 \pm 0,4*;* ^н 0,30 \pm 0,03*;* ^н	3,34 \pm 0,5*;* 0,36 \pm 0,03*;* 2,15 \pm 0,4*;* ^н	2,15 \pm 0,4*;* ^н 0,3 \pm 0,03*;* ^н
ФЛХК	0,34 \pm 0,1 0,19 \pm 0,05	0,28 \pm 0,1* 0,13 \pm 0,03 ^н	0,25 \pm 0,1* 0,12 \pm 0,02 ^н	0,23 \pm 0,1* 0,14 \pm 0,04 ^н	0,27 \pm 0,1*;* ^н 0,14 \pm 0,03 ^н ;* ^н	0,32 \pm 0,1 ^н ;* ^н 0,17 \pm 0,04 ^н ;* ^н	0,24 \pm 0,1 ^н ;* ^н 0,13 \pm 0,04 ^н ;* ^н
СРБ, %	–	85,2 78,7	82,3 76,4	60 80	64,7 55,9	32,3 29,4	70 80

Примечание. СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 5
Динамика протеомного профиля пузырной желчи у пациентов с ХГС (%) на фоне приема комбинированной ПВТ и препарата Урсофальк®

Белок	Мг, Да	Исходно			Через 24 нед		
		контроль	1-я группа	2-я группа	контроль	1-я группа	2-я группа
Лектин-3	64 491	100	95	100	95	80	40
Трансферрин	71 726	95	100	100	95	75	45
β_2 -Гликопротеин	50 000	40	35	45	45	65	85
Витамин D-связывающий белок	56 000	85	90	90	85	80	50
Селенсвязывающий белок	52 000	95	100	100	90	75	60
Фибриноген- γ	47 000	100	100	100	100	90	100
Фибриноген- β	56 000	45	65	45	100	80	100
Муцин-16	110 000	90	85	90	90	80	55
Муцин-2	300 000	100	95	100	100	85	70
Панкреатическая амилаза- α 2а	56 948	100	90	19	100	85	60
Ванин-1	57 000	90	85	95	90	75	45
Кератин-9	62 129	95	90	90	95	75	55
Эластаза-3В	29 000	30	25	35	30	45	85
Панкреатическая карбоксипептидаза-А ₁	47 140	100	90	95	100	80	65

вых рецепторов к ВГС в синусоидальных эндотелиальных клетках печени, которые являются его дополнительным резервуаром. Сокращение числа пациентов с ХГС с экспрессией лектина (ИЛ)-6 в пузырной желчи посредством снижения активации синтеза ИЛ6 ядерным белком гепатита С через толл-подобные рецепторы 2-го типа, что способствует уменьшению активности мезенхимально-воспалительного синдрома. Снижение экспрессии коагуляционного фактора II, взаимодействующего с лектином-3, свидетельствует о сопряженном уменьшении выраженности мезенхимально-воспалительных реакций и замедлении развития фиброза в печени (см. рисунок).

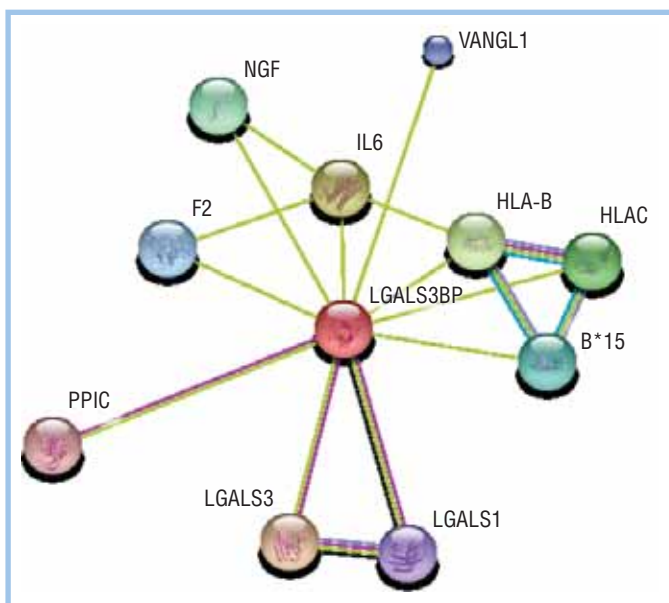
Уменьшение числа пациентов с высокой экспрессией трансферрина в пузырной желчи на фоне применения ПВТ и препарата Урсофальк® свидетельствует о снижении плотности рецепторов к трансферрину 1-го типа и блокаде интернализации вирусных частиц в гепатоците. Сокращение числа пациентов 2-й группы с экспрессией витамин D-связывающего белка в пузырной желчи обусловлено блокадой превращения витамин D-связывающего белка в фактор, активирующий макрофаги (что замедляет формирование острой печеночной недостаточности), а больных с экспрессией селенсвязывающего белка в пузырной желчи – потенцированием препаратом Урсофальк® эффекта ингибирования NS3-хеликазы вируса гепатита С свободным селеном.

Наиболее важным фактом исследования является уменьшение во 2-й группе числа пациентов с высокой экспрессией муцина 2-го и 16-го типов в пузырной желчи, что свидетельствует об антинеопластическом и антиметастатическом эффектах препарата Урсофальк®, в том числе в случае онкотрансформации клеток и развития гепатоцеллюлярной

карциномы и холангиокарциномы при ХГС. В этой группе также стало меньше пациентов с высокой экспрессией в пузырной желчи панкреатической амилазы- $\alpha 2a$ (что отражает влияние препарата Урсофальк® на улучшение метаболизма амилазы в печени и уменьшение содержания неакмулированного фермента в крови), ванина-1 (что отражает изменение PPAR α -активности и улучшение липидного метаболизма в печени), кератина-9 (что свидетельствует об участии данной молекулы в антифибротическом и антиапоптотическом эффектах препарата Урсофальк®). Уменьшение во 2-й группе числа пациентов с высокой экспрессией панкреатической карбоксипептидазы A₁ в пузырной желчи способствует снижению активности молекулярных путей онкотрансформации в печени и желчном пузыре при ХГС.

В то же время при приеме ПВТ и препарата Урсофальк® увеличилось число пациентов с высокой экспрессией в пузырной желчи β_2 -гликопротеина (что свидетельствует о положительном влиянии препарата УДХК на процесс внутреннего пути свертывания крови), фибриногена- β и - γ (что отражает увеличение образования комплексов «ядро ВГС – фибриноген- β /ядро ВГС – фибриноген- γ », которые выполняют функцию отрицательной обратной связи для генов, регулирующих синтез острофазовых белков при ХГС), эластазы-3В (что показывает улучшение транспорта и метаболизма ХС, а также улучшение процесса пищеварения в тонкой кишке).

Таким образом, исследование молекулярных звеньев механизма действия препарата Урсофальк® на фоне ПВТ ХГС продемонстрировало участие многочисленных межмолекулярных взаимодействий в его реализации, что позволяет продолжить поиск новых молекул-мишеней для разработки средств лечения гепатита С.



Межмолекулярные взаимодействия лектина-3 в пузырной желчи: LGALS3BP – белок, связывающий растворимый лектин-3; LGALS3 – растворимый лектин-3; interleukin-6 – интерлейкин-6; HLA-B – главный комплекс гистосовместимости, класс I; HLAC – α -цепь антигена Sw-1 главного комплекса гистосовместимости, класс I; NGF – фактор роста нервных волокон; B*15 – α -цепь антигена B-52 главного комплекса гистосовместимости, класс I; F2 – коагуляционный фактор II (тромбин); VANGL1 – белок Ван Гога-1; LGALS1 – растворимый лектин; PPIC – пептидил-пролил изомеразы С

Литература

1. Ильченко Л.Ю., Винницкая Е.В., Васнев О.С. и др. Проблема диагностики и лечения основных осложнений цирроза печени // Фарматека. – 2007; 2: 71–8.
2. Максимов В.А. Патология гепато-билиарной системы и билиарная недостаточность / М.: Издательство «АдамантЪ», 2013; 496 с.
3. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук, Р.Н. Богданов Билиарный сладж: нерешенные вопросы // Лечащий врач. – 2007; 6: 24–8.
4. Минушкин О.Н., Леонтьев С.И., Масловский Л.В. и др. Применение дискриминантной счетной шкалы для оценки фиброобразования в печени у больных с хроническими гепатитами // Гепатология. – 2005; 1: 16–23.
5. Онищенко Г.Г. Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации // Медицина для всех. – 1999; 2 (13): 2–4.
6. Сперанский М.Д., Востриков Г.Л. Распространенность заболеваний печени (гепатиты и циррозы) среди населения г. Москвы // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2002; 2: 98.
7. Шаханина И.Л., Радуто О.И. Вирусные гепатиты в России: официальная статистика и экономические потери. Центральный НИИ эпидемиологии Минздрава России // М. Вирусные гепатиты. – 2001; 6 (18): 6–9.
8. Lirussi F., Beccarello A., Bortolato L. et al. Long-term treatment of chronic hepatitis C with ursodeoxycholic acid: influence of HCV genotypes and severity of liver disease // Liver. – 1999; 19 (5): 381–8.

ON THE MECHANISM OF EFFICACY OF URSODEOXYCHOLIC ACID IN CHRONIC HEPATITIS C

I. Sarvilina, MD

«Novomeditsina» Medical Center, Rostov-on-Don

The investigation of the molecular components of the mechanism of action of Ursolfalk® during antiviral therapy for chronic hepatitis C has demonstrated its involvement of many intermolecular interactions, which makes it possible to continue a search for new target molecules to design agents for the treatment of hepatitis C.

Key words: ursodeoxycholic acid, chronic hepatitis C, mechanism of action.