

*Текут по телу жизненные соки,
И в печени сокрыты их истоки.
Храни премного печень – от нее
Всех органов зависит бытие.
Запомни: в ней основа всех основ.
Здоров дух печени, и организм здоров.*

Авиценна

Препараты урсодезоксихолевой кислоты в лечении хронических диффузных заболеваний печени

Губергриц Н. Б.

Президент Украинского клуба панкреатологов, избранный президент Европейского клуба панкреатологов (2016), член Совета Европейского клуба панкреатологов и Международной ассоциации панкреатологов, многократный лауреат премий Европейского клуба панкреатологов и Международной ассоциации панкреатологов, доктор медицинских наук, профессор.



Несмотря на значительные успехи в диагностике заболеваний органов пищеварения, на практике в ряде случаев не удается установить конкретный нозологический диагноз. В основном это касается хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) – хронических гепатитов (ХГ) и циррозов печени (ЦП), протекающих с достаточно неспецифическими клиническими проявлениями (дискомфорт в правом подреберье, астения, желтуха, гепатомегалия, биохимические изменения и др.).

Ведущие синдромы определяют тактику лечения

В условиях амбулаторного приема врачи широкого терапевтического профиля зачастую не имеют возможности провести морфологическое исследование печени, то есть ее пункционную биопсию, и поэтому формулируют диагноз эмпирически, а значит — на недостаточно доказательном уровне. Однако в отношении ХДЗП тактика лечения, по большому счету, зависит преимущественно от синдрома или синдромов, имеющих место у больного. Такими определяющими синдромами являются цитолиз, холестаза, снижение синтетической функции печени (гепатопривный синдром), гиперазотемия, иммуновоспалительный синдром, портальная гипертензия, гиперспленизм, синдром патологической регенерации и опухолевого роста гепатоцитов. Безусловно, следует учитывать этиологию заболевания и, при возможности, назначать этиотропную терапию.

Важнейшие синдромы при хронических гепатитах и циррозах печени

1. Цитолиз, то есть повреждение гепатоцитов (вирусом, токсическим агентом, иммунными механизмами и т. д.). Цитолиз обычно является синонимом воспалительно-некротической активности при ХГ и ЦП. Цитолиз разной выраженности наблюдается при любом ХГ, кроме ХГ с минимальной активностью (которая чаще выражена инфльтрацией портальных трактов). Цитолиз при ЦП свидетельствует об активном ЦП, а ЦП без цитолиза — это неактивный ЦП.

2. Холестаза (внутрипеченочный) возникает вследствие нарушения экскреции желчи в желчных капиллярах. Наблюдается при билиарных ЦП, первичном склерозирующем холангите и различных этиологических вариантах ХГ.

3. Гепатопривный синдром (гепатодепрессивный, малая печеночная недостаточность) — снижение синтетической функции печени при значительном уменьшении количества функционально полноценных гепатоцитов. Может возникнуть при массивном цитолизе (тяжелый ХГ) или значительном фиброзе (ЦП).

4. Печеночная гиперазотемия — следствие снижения дезинтоксикационной функции печени. Обычно следует за гепатопривным синдромом и вместе с ним составляет большую печеночную недостаточность — гепатаргию. Развивается как исход ЦП, реже — вследствие бурного цитолиза при вирусном, аутоиммунном ХГ. Гиперазотемия может быть также проявлением шунтирования печени при развитых портальных анастомозах у больных ЦП.

5. Иммуновоспалительный синдром (моно- или поликлональная гаммапатия) развивается при аутоиммунном поражении печени и является следствием резкого увеличения продукции антител к различным элементам гепатоцита. Наблюдается при аутоиммунном ХГ, при ЦП, развившемся вследствие аутоиммунного ХГ, при первичном билиарном ЦП.

6. Портальная гипертензия — нарушение венозного оттока из непарных органов брюшной полости вследствие затруднения кровотока по воротной вене, создаваемого цирротической печенью. В патогенезе этого синдрома важную роль играют также вторичный гиперальдостеронизм, гипопроteinемия. Наблюдается при ЦП.

7. Гиперспленизм — гиперфункция селезенки. Обычно сочетается со спленомегалией. Наблюдается при ЦП, протекающих с портальной гипертензией.

8. Синдром патологической регенерации и опухолевого роста гепатоцитов наблюдается при гепатоцеллюлярной карциноме (но не при холангиогенном раке или метастатическом поражении печени). Реже наблюдается и меньше выражен этот синдром при ЦП.

9. Желтуха — полиэтиологический синдром, который при ХГ и ЦП чаще является результатом цитолиза гепатоцитов, но в ряде случаев — и результатом холестаза, гемолиза эритроцитов. Для дифференциальной диагностики врачу также необходимо знать особенности синдрома желтухи при различных вариантах функциональных гипербилирубинемий.

10. Гепатомегалия — неспецифический симптом, определяющийся при различных заболеваниях не только печени, но и патологии других органов и систем.

В отношении ХДЗП тактика лечения, по большому счету, зависит преимущественно от синдрома или синдромов, отмечающихся у больного. Безусловно, следует учитывать этиологию заболевания и, при возможности, назначать этиотропную терапию.

11. Фиброз печени в последние годы приобрел характер не только гистологического признака и патогенетического механизма прогрессирования ХГ, но и синдрома, имеющего свои клинические, лабораторные и инструментальные симптомы.

Базовые условия успешного лечения ХДЗП

Важнейшим условием успешного лечения ХДЗП является ограничение физической нагрузки и диета. Степень ограничения физической нагрузки различна и зависит, главным образом, от активности процесса, а также выраженности портальной гипертензии, наличия гиперазотемии. Диетические рекомендации необходимо соблюдать при всех заболеваниях печени, однако при некоторых синдромах «базисная» диета имеет некоторые отличия.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) была обнаружена в желчи бурого медведя (что нашло отражение в названии: *ursus* лат. — медведь) более 100 лет назад. В китайской и японской медицине на протяжении многих веков желчь бурого медведя традиционно применялась для лечения различных заболеваний. В 1954 г. был описан метод синтеза УДХК, а в 1975 г. — действие УДХК на желчь (десатурация желчи, растворение мелких холестериновых камней). С того времени препарат применяется для лечения желчнокаменной болезни. В процессе лечения этой патологии отметили улучшение «печеночных» биохимических показателей, что и явилось основанием для расширения терапевтических возможностей УДХК и ее назначения при холестатических заболеваниях печени.

Роль и место препаратов УДХК в лечении ХДЗП

Медикаментозное лечение ХДЗП разнообразно и зависит от этиологической причины, ведущего патологического синдрома и/или сочетания синдромов, степени выраженности симптомов и активности процесса, функциональных и морфологических изменений в ткани печени, сопутствующей патологии. В данной публикации хотелось бы подробнее остановиться на УДХК — довольно «старом» средстве, которое относительно недавно определили в группу гепатопротекторов.

Рассмотрим этиопатогенетические варианты ХДЗП, наиболее часто встречающиеся в терапевтической практике, и роль УДХК в лечении этих состояний.

УДХК в лечении вирусных гепатитов

Гепатопротекторные, иммуномодулирующие и антихолестатические свойства УДХК являются основой ее лечебного действия при вирусных гепатитах. Лечение способствует улучшению биохимических показателей, поэтому монотерапию препаратами УДХК при хронических вирусных гепатитах В и С считают показанной у больных, которым противопоказана интерферонотерапия. Кроме того, УДХК назначают в качестве дополнения к противовирусной терапии. Установлено положительное влияние УДХК и на гистологическую активность вирусных гепатитов, общее состояние больных, субъективные проявления заболевания, содержание билирубина в крови. При синдроме цитолиза вирусной этиологии УДХК является препаратом выбора.

УДХК в лечении неалкогольного стеатогепатита

Выбор УДХК в качестве основного медикаментозного средства определяется теми физиологическими функциями, которые выполняет данная кислота в организме: обеспечение оттока желчи; улучшение абсорбции, транспорта и усвоения жирорастворимых витаминов, стероидов, токсических метаболитов и ксенобиотиков; регуляция метаболизма глюкозы и липидов; индукция метаболизма лекарственных средств в печени; стимуляция энергетического метаболизма бурых адипоцитов, защита печеночных клеток от повреждения ксенобиотиками и продуктами перекисного окисления липидов.

В сравнительных исследованиях УДХК и Клофибрата в лечении неалкогольного стеатогепатита было показано, что только применение УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут в течение года приводит к снижению показателей ферментов

цитоллиза и холестаза, уменьшению выраженности стеатоза печени по результатам гистологического исследования. В исследованиях последних лет установлено, что прием УДХК в дозе 13–15 мг/кг оказывает положительное влияние на биохимические показатели цитоллиза и холестаза, на соотношение сывороточных маркеров фиброгенеза и фибролиза, уменьшает выраженность стеатоза печени. Также следует сказать, что на фоне терапии высокими дозами УДХК отмечается достоверная нормализация параметров углеводного обмена: индекса НОМА, уровня глюкозы, гликозилированного гемоглобина и инсулина в крови.

В последнее время получены данные о необходимости увеличения дозы УДХК при неалкогольном стеатогепатите до 25–30 мг/кг. Высокие дозы УДХК обеспечивают достоверное снижение маркеров цитоллиза и холестаза без увеличения риска побочных эффектов.

Рациональным для практики является алгоритм выбора гепатопротектора, представленный на рис. 1.

УДХК в лечении алкогольной болезни печени

УДХК занимает ведущую роль в лечении алкогольной болезни печени (АБП), что обусловлено ее патогенетическими эффектами: снижением активности провоспалительных цитокинов и перекисного окисления ли-

пидов, усилением антиоксидантной защиты, антихолестатическими и иммуномодулирующими свойствами. Под влиянием терапии УДХК происходит достоверное снижение биохимической активности, уровня билирубина в крови, уменьшение астенического и диспептического синдромов у больных с алкогольными стеатозом, гепатитом и ЦП. УДХК показана при холестатическом варианте острого алкогольного гепатита, при этом она приводит к существенному уменьшению зуда и улучшению биохимических показателей. Наличие биохимических или гистологических указаний на холестаз при АБП служит показанием для включения УДХК в схемы терапии. Цитопротекторный эффект УДХК позволяет назначать препарат также при выраженном стеатозе в отсутствие воспаления, особенно если пациент продолжает употребление алкоголя. В отличие от других гепатопротекторов, УДХК в дозе 15 мг/кг/сут «под силу» уменьшает выраженность фиброза при АБП даже на стадии ЦП (по данным фиброскана), что делает УДХК средством выбора при длительной терапии таких больных.

УДХК в лечении лекарственных гепатитов

Обязательным условием успешного лечения является отмена препарата, который вызвал лекарственное поражение печени. К лекарственным средствам, наиболее часто индуцирующим стеатоз печени при ее

В отличие от других гепатопротекторов, УДХК в дозе 15 мг/кг/сут «под силу» уменьшать выраженность фиброза при АБП даже на стадии ЦП (по данным фиброскана), что делает УДХК средством выбора при длительной терапии таких больных.

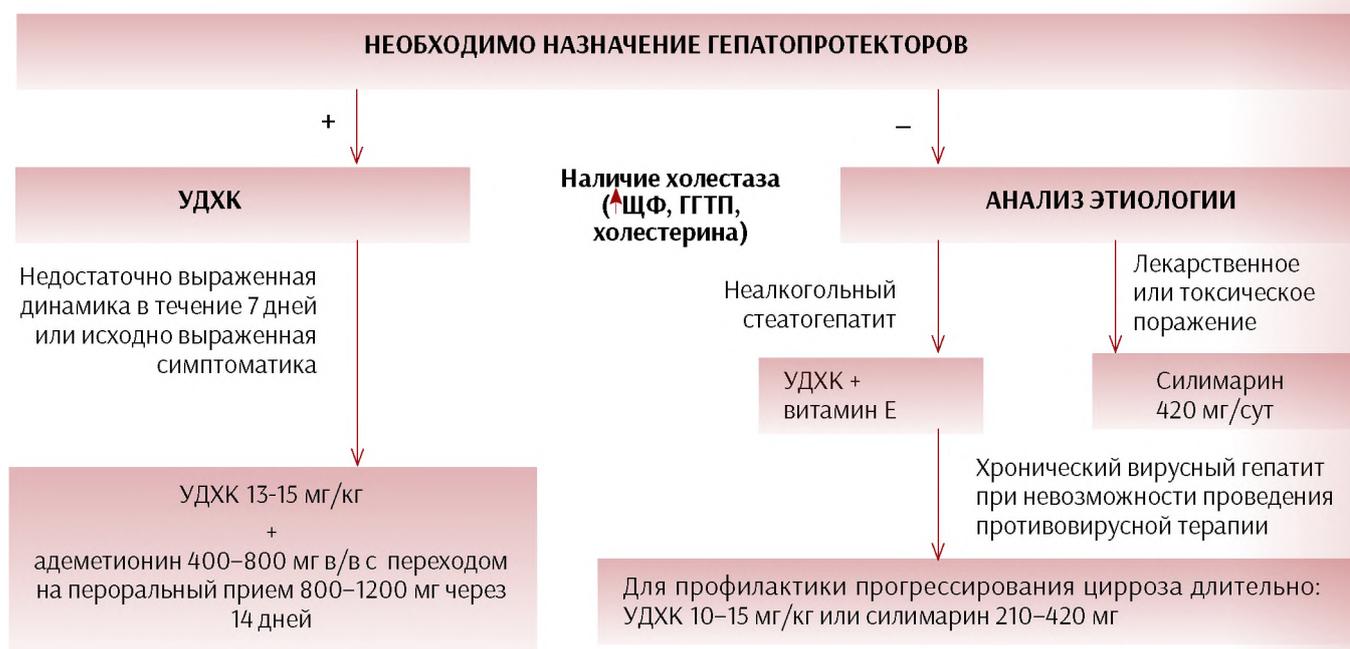


Рис 1. Алгоритм выбора гепатопротектора.

Основные эффекты УДХК при холестатических заболеваниях печени объясняются следующими механизмами: антиапоптотическим, холеретическим, иммуномодулирующим.

лекарственном поражении, относятся ацетилсалициловая кислота, тетрациклины, изониазид, гидразин, аминептин, тианептин, амиодарон, пергексилин, желчные кислоты, оротовая кислота, препараты ниацина, синтетические эстрогены, диданозин, тиклопидин, ламивудин, вальпроевая кислота. Холестатическое поражение печени вызывают циклоспорин, рифампицин, глибенкламид, эстрогены, пероральные контрацептивы, анаболические стероиды, амиодарон, пропафенон, сульфаметоксазол, диклофенак, противоопухолевые препараты, симвастатин, амоксицилин, эритромицин, цитостатики, аминазин, каптоприл, эналаприл, ранитидин.

При лекарственных поражениях с холестазом следует предпочесть препараты УДХК (в дозе 10–15 мг/кг/сут не менее 4–6 нед., оптимально 1–6 мес. и более). УДХК может применяться и для профилактики лекарственного гепатита при назначении гепатотоксических препаратов. В частности, было показано, что УДХК защищает печень от токсического поражения метотрексатом, предотвращая развитие некроза гепатоцитов и окислительного стресса в ткани печени. Показана также эффективность УДХК при стафиновом гепатите.

УДХК в лечении холестатических заболеваний печени

Лечение холестаза в основном патогенетическое и базируется на применении гидро-

фильных желчных кислот (УДХК). Под влиянием УДХК происходит улучшение транспорта желчи от базолатеральной мембраны гепатоцита до просвета кишки, что способствует уменьшению клинических проявлений. По механизму обратной связи уменьшается продукция собственных токсических желчных кислот, благодаря чему исчезают клинические симптомы холестаза (в первую очередь, кожный зуд). Основные эффекты УДХК при холестатических заболеваниях печени объясняются следующими механизмами: антиапоптотическим, холеретическим, иммуномодулирующим. Назначение УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут в течение 3 мес. и более на ранних стадиях заболевания приводит к отчетливому клиническому и биохимическому улучшению, в том числе снижению интенсивности кожного зуда. Кроме того, УДХК в комплексе с другими препаратами способствует уменьшению выраженности асцита, желтухи.

Заключение

Тема дифференциальной диагностики и лечения ХДЗП гораздо более обширна, чем представленный материал, и требует от врача дополнительного изучения данного вопроса. Большую помощь врачам терапевтических специальностей может оказать учебное пособие Н. Б. Губергриц и Н. В. Харченко «Хронические гепатиты и циррозы печени» (Кировоград, 2015).

Список литературы находится в редакции.

Картина на обложке

Питер Пауль Рубенс (1577–1640) – один из самых известных фламандских живописцев, основоположник барокко, увековечивший красоту полноты женского тела. Картины Рубенса всегда эмоциональны и динамичны. Крупные тяжелые фигуры просто и легко смотрятся в движении, резкие контрасты, игра света и тени создают уникальный пышный рубенсовский стиль. В центре творчества Рубенса – библейские и мифологические сюжеты.

Картина «Прометей прикованный» (1612) написана в темных тонах, которые создают мрачную, но патетическую атмосферу. А все чувства Прометея художник передал не мимикой и гримасами, а позой и напряжением тела.



Определение и классификация хронического гепатита

Хронический гепатит (ХГ) — полиэтиологическое диффузное заболевание печени, характеризующееся различной степенью выраженности гепатоцеллюлярного некроза и воспаления, при котором в течение 6 месяцев не наступает улучшения и эволюции в цирроз печени (ЦП).

Табл. 1. Классификация хронических гепатитов (Международный конгресс гастроэнтерологов, Лос-Анджелес, 1994)

По этиологии и патогенезу	По клинико-биохимическим и гистологическим критериям
1.1. Хронический вирусный гепатит В 1.2. Хронический вирусный гепатит D (дельта) 1.3. Хронический вирусный гепатит С 1.4. Неопределенный хронический вирусный гепатит 1.5. Аутоиммунный гепатит: типы 1, 2, 3 1.6. Лекарственно-индуцированный хронический гепатит 1.7. Криптогенный хронический гепатит (неустановленной этиологии)	2.1. Степень активности: а) минимальная б) слабовыраженная в) умеренно выраженная г) выраженная 2.2. Стадии ХГ: 0, 1, 2, 3, 4

Отсутствие в современной международной классификации ХГ алкогольной этиологии является весьма diskutabelным. В отношении алкогольного поражения печени в настоящее время предпочтение отдают термину алкогольная болезнь печени, при которой на печень обычно действуют алкоголь, его токсические метаболиты, вирусы (маркеры вирусов В, С выявляются более чем у половины больных), патологические иммунные реакции. Тем не менее, ряд авторов включают алкогольный ХГ в классификацию.

Согласно решению Международной рабочей группы экспертов, поддержанному на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов (1994), к ХГ отнесены также первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, болезнь Вильсона — Коновалова, болезнь печени, вызванная недостаточностью 1-антитрипсина.

Определение и классификация циррозов печени

Цирроз печени — хроническое полиэтиологическое прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся диффузным разрастанием соединительной ткани с образованием фиброзных септ, узлов гиперрегенерации печеночной ткани, состоящих из функционально неполноценных гепатоцитов, изменением архитектоники печени с развитием псевдодолек, портальной гипертензии, значительным уменьшением массы гепатоцитов и различной степенью гепатоцеллюлярной недостаточности.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ

I. По этиологии.

1. Вирусный ЦП: вирусы гепатитов В, D (дельта) и С.
2. Лекарственно-индуцированный ЦП.
3. Алкогольный ЦП.
4. Метаболический — генетически обусловленный ЦП (при идиопатическом гемохроматозе, гепато-церебральной дистрофии, врожденном дефиците 1_α-антитрипсина и др.).
5. Первичный билиарный ЦП.
6. Вторичный билиарный ЦП.
7. Застойный ЦП.
8. Криптогенный ЦП.

II. По клиническим признакам.

1. Стадии ЦП:
 - а) начальная;
 - б) выраженных клинических проявлений;
 - в) терминальная.
2. Активность процесса:
 - а) активный ЦП;
 - б) неактивный ЦП.
3. Степень печеночноклеточной (функциональной) недостаточности:
 - а) легкая (компенсированная);
 - б) средней тяжести (субкомпенсированная);
 - в) тяжелая (декомпенсированная).
4. Форма ПГ:
 - а) скрытая;
 - б) умеренная;
 - в) развернутая и ее тип:
 - внутривенная;
 - подпеченочная (предпеченочная);
 - надпеченочная (постпеченочная);
 - смешанная.
5. Развитие сочетанных клинических синдромов:
 - а) гепато-лиенальный (спленомегалия, гиперспленизм);
 - б) гепато-панкреатический;
 - в) гепато-ренальный и др.

III. По морфологическим признакам:

1. Микронодулярный ЦП.
2. Макронодулярный ЦП.
3. Смешанный (микро-, макронодулярный) ЦП.

IV. Осложнения ЦП:

1. Отечно-асцитический синдром.
2. Геморрагический синдром (кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, из геморроидальных вен и др.).
3. Печеночная энцефалопатия и кома.
4. Формирование цирроза-рака печени (гепатоцеллюлярной карциномы).

