

УДК 616.3

**Академик АН Республики Таджикистан Х.Х.Мансуров,
С.А.Авезов, Ф.Х.Мансурова, Н.С.Тухтаева**
**УРСОДЕЗОКСИХОЛИЕВАЯ КИСЛОТА И ГЕПТРАЛ
В ТЕРАПИИ БИЛИАРНОГО СЛАДЖА**

Как известно, внутрипеченочный холестаз — патологический процесс, в основе которого лежит нарушение тока желчи от гепатоцита до печеночных протоков и, как следствие, уменьшение ее поступления в двенадцатиперстную кишку. Внутрипеченочный холестаз может быть обусловлен или нарушением механизмов образования и транспорта желчи на уровне гепатоцитов в результате гепатоцеллюлярной патологии, или является следствием повреждения внутрипеченочных протоков (интралобулярных каналикул или экстралобулярных желчных протоков), или их сочетанием.

Этиология и механизмы развития холестаза многофакторны. Так, гепатоцеллюлярный и каналикулярный холестаз могут быть обусловлены вирусными, алкогольными, лекарственными, токсическими поражениями печени, застойной сердечной недостаточностью, метаболическими нарушениями (доброкачественный возвратный внутрипеченочный холестаз, холестаз беременных, муковисцидоз, α_1 -антитрипсиновая недостаточность и др.). Экстралобулярный холестаз имеет место при первичном билиарном циррозе печени, первичном склерозирующем и аутоиммунном холангите, билиарной атрезии, болезни Кароли и др.

Существенная роль в развитии интралобулярного холестаза принадлежит снижению активности фермента метионин-аденозилтрансферазы (S-аденозил-L-метионинсинтетазы). Данный фермент участвует в синтезе S-аденозил-L-метионина (адеметионина) из метионина при участии АТФ. Адеметионин является широко распространенным во всех клетках организма соединением, участвующим, по крайней мере, в трех метаболических реакциях - трансметилирования, транссульфирования и аминопропилирования. В связи с тем, что 48% метионина метаболизируется в печени, то содержание адеметионина и его функциональная активность наиболее выражены в гепатоцитах. Адеметионин является главным донором метильных групп более чем в 100 реакциях трансметилирования. Одним из важнейших последствий данных реакций является метилирование фосфолипидов клеточных мембран, что сопровождается повышением их текучести, восстановлением активности Na^+/K^+ -АТФазы - главной движущей силы для секреции и тока компонентов желчи [1-3].

После отдачи метильных групп большому количеству молекул (фосфолипидам, нуклеиновым кислотам, белкам, гормонам и др.) адеметионин превращается в S-аденозилгомоцистеин, который включается в реакции транссульфирования. В результате этих реакций в клетках увеличивается синтез тиолов (цистина, таурина, глутатиона) и сульфатов - главных детоксикационных агентов в отношении экзогенных и эндогенных ксенобиотиков, включая и компоненты желчи. Адеметионин участвует в реакциях аминопропилирования таких компо-

нентов, как путресцин, спермидин, спермин. В результате восстанавливается и стабилизируется структура рибосом, стимулируется пролиферация гепатоцитов и регенерация печени.

Важная роль в исключении внепеченочного холестаза принадлежит ультразвуковому исследованию (УЗИ) и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). Характерным признаком блокады внепеченочных желчных путей является надстенотическое расширение протоков, в том числе внутripеченочных (данные УЗИ). С помощью ЭРХПГ выявляются уровень и выраженность механической блокады желчных путей [4].

Наиболее перспективными препаратами, воздействующими на определенные звенья патогенеза холестаза, являются гептрал и урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Гептрал (S-аденозил-L-метионин) — природное вещество, входящее в состав тканей организма, синтезируемое в печени.

Основными показаниями для назначения гептрала является гепатоцеллюлярный и/или каналикулярный холестаз, в механизме которого ведущая роль принадлежит следующим факторам: 1) снижению текучести (проницаемости) базолатеральной и/или каналикулярной мембраны гепатоцитов в результате алкогольных и лекарственных поражений печени, а также при беременности; 2) ингибированию Na^+/K^+ -АТФазы и других мембранных переносчиков при токсических воздействиях на печень (лекарства, бактериальные субстанции, эндотоксины, например при сепсисе); 3) нарушению целостности цитоскелета, включая каналулы с блокадой внутриклеточного и каналикулярного транспорта компонентов желчи при острых и хронических гепатитах и циррозах печени различного генеза, при сепсисе, при возвратном (доброкачественном) внутripеченочном холестазе, при эндотоксемии, при использовании пероральных контрацептивов.

Отсутствие серьезных исследований о сочетанном применении УДХК и гептрала в лечении больных первичным билиарным циррозом печени (ПБЦ), включая их влияние на состояние билиарного сладжа, побудило их провести [5].

Под наблюдением находились 19 больных ПБЦ 2-ой и 3-ей стадиями заболевания (женщины, в возрасте 36-57 лет). Диагноз верифицировали данными клинико-биохимических, иммунологических и морфологических исследований. Пациенты получали УДХК в дозе 10 мг/кг/день. Спустя 2 мес. больные I группы (10 человек) продолжали получать препарат в виде монотерапии, пациенты II группы (9 человек) УДХК принимали в сочетании с гептралом еще в течение более 1 мес. Курс лечения гептралом включал 16 ежедневных внутривенных инъекций в дозе 800 мг и 16 дней перорального приема в дозе 1600 мг.

Улучшение клинических проявлений ПБЦ (выраженности астено-вегетативного синдрома, интенсивности желтухи и кожного зуда) на фоне проводимого лечения УДХК и УДХК + гептрал отмечалось различной степенью выраженности.

При монотерапии УДХК отчетливый положительный клинический эффект был получен у 7 (70%), при комбинированной терапии у всех больных. Важной проблемой в лечении ПБЦ является уменьшение зуда, что может заметно улучшить качество жизни больных. У больных I-ой группы в конце курса лечения зуд исчез у 3-х и уменьшился еще в 4 случаях, а

при комбинировании с гептралом исчез у 5 и уменьшился у остальных. Выраженность астенического синдрома и желтуха заметно снизились в обеих группах. Переносимость препаратов была хорошая, побочных эффектов не наблюдалось.

Влияние комбинированной терапии УДХК и гептрала на динамику биохимических показателей сыворотки крови больных ПБЦ представлено в таблице.

Таблица

Динамика биохимических показателей сыворотки крови у больных ПБЦ после моно- и комбинированной терапии УДХК и гептралом

Показатели	УДХК, 3 месяца		УДХК, 3 месяца + гептрал, 1 месяц	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Билирубин, мкмоль/л	125.4±14.7	68.6±7.3**	117.6±17.4	43.2±6.2**
Холестерин, моль/л	10.9±1.3	8.4±0.9	10.2±1.1	7.0±1.1
Триглицериды, моль/л	3.6±0.5	3.3±0.3	3.4±0.4	3.1±0.5
АлАТ, нмоль/сек/л	664.4±56.5	406.9±34.3**	593.8±53.7	287.7±31.8***
ЩФ, нмоль/сек/л	1197.8±115.0	609.4±83.3**	938.2±106.7	452.5±61.9**
5-НТ, нмоль/сек/л	851.7±96.9	418.9±62.5**	1018.5±132.3	374.3±56.2***
ГГТП, нмоль/сек/л	2744.2±283.0	1273.6±181.4***	3034.5±428.1	794.3±115.2***
СЖК, г/л	1.84±0.26	1.52±0.15*	1.67±0.22	0.85±0.13**

Примечание: значение Р дано по отношению к исходным данным; * <0.05; **<0.01; ***<0.001.

На фоне терапии УДХК в течение 3-х мес. отмечено достоверное снижение активности ферментов цитолиза, показателей холестаза и уровня билиарного сладжа. Через 3 мес приема УДХК концентрации общего билирубина, СЖК, ЩФ, 5-НТ и ГГТП достоверно снизились на 36-54% по сравнению с исходными данными ($P<0.05$). При комбинированном применении УДХК и гептрала наблюдались более значительные положительные сдвиги, однако статистически достоверная разница наблюдалась только со стороны уровня билирубина и активности ГГТП. Концентрация общего холестерина в сыворотке крови больных ПБЦ как при моно-, так и комбинированной терапии снизилась на 23 и 31% соответственно. Нормализация концентраций общего билирубина, СЖК, ЩФ и ГГТП имела место лишь у 3-х пациентов, получавших УДХК+гептрал. Содержание триглицеридов в сыворотке крови обеих обследуемых групп существенно не изменилось. Положительная динамика биохимических показателей синдрома холестаза коррелировала со степенью уменьшения билиарного сладжа и клинических проявлений заболевания к концу курса терапии.

Была изучена динамика иммунологических показателей сыворотки крови больных ПБЦ под влиянием данной терапии. Одновременно с увеличением процентного содержания лимфоцитов CD8+ урсоедоксихолевая кислота способствовала снижению индекса супрессии почти в 2 раза. В то же время снижение количества CD95+ в сыворотке крови обеих групп больных сочеталось с уменьшением индекса апоптоза на 39 – 43% ($P<0.05$). Содержания

лимфоцитов CD4+, CD16+, CD72+ существенно не изменилось. Фагоцитарный индекс у больных 1 группы возрос на 51%, а у 2-ой группы – на 63%. Идентичное повышение активности специфической и неспецифической защиты организма с одновременным подавлением аутоагрессии и апоптоза после терапии в обеих группах свидетельствуют в пользу иммунорегуляторного эффекта УДХК [4].

Суммируя собственные результаты исследований и многочисленные данные различных авторов, можно отметить многогранное действие УДХК [6, 7]:

антихолестатическое: УДХК подавляет секрецию токсичных желчных кислот в желчь, всасывание их в подвздошной кишке и тем самым способствует их выведению из организма;

цитопротективное: вследствие наличия гидрофильности, УДХК улучшает текучесть фосфолипидного бислоя мембраны гепатоцитов, восстанавливает структуру клеток и защищает их от повреждений;

гипохолестеринемическое: снижение синтеза холестерина в печени, уменьшение секреции его в желчь и всасывания в кишечнике;

литолитическое: снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворение желчных камней;

иммуномодулирующее: под воздействием УДХК снижается синтез иммунокомпетентного IgM (и, в меньшей степени, IgG и IgA), уменьшается экспрессия антигенов гистосовместимости на гепатоцитах и холангиоцитах, что в свою очередь предотвращает активацию цитотоксических Т-лимфоцитов, а также уменьшает продукцию аутоантител и способствует снижению иммунопатологических реакций;

антиапоптотическое: за счет уменьшения концентрации ионизированного Са в клетках блокируется выход цитохрома С из митохондрий, что в свою очередь предотвращает активацию каспаз и соответственно апоптоз холангиоцитов.

Не менее перспективным препаратом, воздействующим на определенные звенья патогенеза холестаза, является гептрал, который в сочетании с УДХК способствует восстановлению клинко-биохимических показателей и уменьшению содержания билиарного сладжа в желчном пузыре пациентов. Как было отмечено, гептрал – это гепатопротектор, обладающий детоксикационным, регенерирующим, антиоксидантным, антифиброзирующим и нейропротекторным действием. Гептрал включается в биохимические процессы организма, одновременно стимулируя выработку эндогенного адеметионина.

Таким образом, комбинация УДХК и гептрала позволила нам добиться более весомых результатов в терапии ПБЦ. Данная комбинация значительно улучшает клинко-биохимические и иммунологические показатели, уменьшает уровень билиарного сладжа,

включая ключевые звенья патогенеза ПБЦ, путем иммуномодулирующего, антиапоптотического, антиоксидантного и холеретического действия.

*Институт гастроэнтерологии
АН Республики Таджикистан*

Поступило 7.01.2008 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кан В.К. - Рус.мед.журн. – 1998, № 7, с. 460-472.
2. Подымова С. Д. Болезни печени. 3-е издание. Руководство для врачей. М.: Медицина.1998, 703 с.
3. Григорьев П.Я. Внутрипеченочный холестаз: от диагноза до лечения. -Лечащий врач, 1999, № 6, <http://www.osp.ru/doctore/1999/06/04.htm>
4. Авезов С.А. Холестазный синдром (пато-и морфогенез, клиника, диагностика и лечение). – Автореф. докт. дисс. – Душанбе, 2006, 46 с.
5. Авезов С.А., Мансурова Ф.Х. – Клинич. медицина, 2004, № 2, с. 46-49.
6. Лазебник Л.Б., Ильченко Л.Ю., Голованова Е.В. – Consilium Medicum., 2002, т. 4, №6.
7. Мансуров Х.Х., Мироджов Г.К., Мансурова Ф.Х., Саттарова М.И. Хронические гепатиты вирусной этиологии. – Метод. рекомендации. – Душанбе, 2002.

Х.Х.Мансуров, Ф.Қ.Мироҷов, С.А.Авезов, Ф.Х.Мансурова, Н.С.Тухтаева КИСЛОТАИ УРСОДЕОКСИХОЛӢ (КУДХ) ВА ГЕПТРАЛ ДАР МУОЛИҶАИ СИРРОЗИ БИЛИАРИИ АВВАЛИ МУОЛИҶА

Таъсирнокии танҳо кислотаи урсодеоксихолӣ ва ё ба ҳамроҳии гептрал дар 19 бемори сиррози билиарии бори аввал омӯхта шуд.

H.H.Mansurov, G.K.Mirojov, C.A.Avesov, F.H.Mansurova, N.S.Tuchtaeva URSODESOXICHOLACID AND HEPTRAL IN THE THERAPY OF BILIARY SLADGE

The efficiency of mono- and combined application of UDCHA and heptral among 19 patients having primary biliary cirrosis is investigated. The significant improvement of clinico-biochemical parameters, reduction of pain sindrom, disappearance of skin itch, decrease of parameters by general bilirubin, cholesterin, PMS, alkaline phosphatase, 5-NT and GGTP is determined. The concentration of general cholesterol in blood serum of patients having PBTS during mono- and combined therapy has decreased down till 23 and 31 % accordingly. The reduction of apaptoz index by 39-43 % is marked. About biochemical criteria biliary sladge - biliari sladge in whey of blood of the patients with chronic difusse defeat of liver with cholestasis.