

ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Голованова Е.В., Петраков А.В., Носкова К.К.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Голованова Елена Владимировна
 111123, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86
 E-mail: golovanovaev@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Синдром холестаза является частым проявлением хронических заболеваний печени (ХЗП) любой этиологии: алкогольной, вирусной, медикаментозной, метаболической и т.д. В основе формирования холестаза лежит нарушение синтеза, секреции или оттока желчи. Присоединение внутрипеченочного холестаза (ВПХ) к хроническому заболеванию печени изменяет его течение, утяжеляет состояние пациента, снижает иммунитет, приводит к развитию тяжелых септических осложнений, значительно снижает качество жизни (КЖ) и ухудшает прогноз. В работе систематизированы литературные данные, а также представлены результаты собственных исследований, направленных на совершенствование диагностики и лечения синдрома ВПХ. Дано определение понятия «степень тяжести ВПХ», определены критерии тяжести, выделены степени тяжести ВПХ. Уточнено влияние ВПХ на состояние плазменного звена свертывающей системы крови, а также на фосфорно-кальциевый обмен при ХЗП различной этиологии. Показаны преимущества и универсальность комбинированной антихолестатической терапии при ВПХ средней и тяжелой степени различной этиологии. Предложен алгоритм лечения ВПХ, предполагающий дифференцированный подход к терапии в зависимости от степени тяжести ВПХ.

Ключевые слова: хронические заболевания печени; внутрипеченочный холестаз; степень тяжести ВПХ; ВПХ и фосфорно-кальциевый гомеостаз; ВПХ и свертывающая система крови; лечение ВПХ.

SUMMARY

The syndrome of cholestasis is a common manifestation of chronic liver disease (CLD) of any etiology: alcoholic, viral, drug, metabolic, etc. The basis of the formation of cholestasis is a violation of the synthesis, secretion or bile outflow. Accession intrahepatic cholestasis (field surgery) for chronic liver disease alters its course, aggravates the condition of the patient, reduces the immune system, leads to development of severe septic complications, significantly reduces the quality of life (QoL) and worsens the prognosis. In published data, as well as the results of original research aimed at improving the diagnosis and treatment of syndrome of field surgery. Was given the definition of the severity of field surgery, defined the criteria for severity, identified the severity of field surgery. Clarified the influence of field surgery in the state of the plasma level of coagulation, as well as the phosphorus-calcium metabolism in CLD of various etiologies. The advantages and versatility combined antiholestaticeskoy field surgery therapy for moderate and severe degree of different etiologies. An algorithm for treatment of field surgery, suggesting a differential approach to therapy depending on the severity of field surgery.

Keywords: chronic liver disease, intrahepatic cholestasis, the severity of field surgery, field surgery, and phosphorus-calcium homeostasis, field surgery, and blood coagulation system, treatment field surgery.

Внутрипеченочный холестаз развивается в результате повреждающего действия токсических факторов (лекарств, инфекционных агентов, генетических, аутоиммунных, метаболических факторов), нарушающих работу транспортных систем гепатоцита при отсутствии обструкции магистральных желчных протоков. ВПХ сопровождается уменьшением канальцевого тока желчи [1] и снижением

печеночной экскреции воды и/или анионов, что приводит к накоплению желчи в гепатоцитах и желчевыводящих путях и задержке в крови компонентов желчи: желчных кислот (ЖК), липидов, билирубина (БР). В зависимости от локализации различают гепатоцеллюлярный (с повреждением гепатоцитов) и канальцевый (с повреждением желчных канальцев) внутрипеченочный холестаз.

Присоединение внутрипеченочного холестаза к хроническому заболеванию печени изменяет его течение, утяжеляет состояние пациента, снижает иммунитет, приводит к развитию тяжелых септических осложнений, значительно снижает качество жизни и ухудшает прогноз.

Патогенез ВПХ сложен и, несмотря на многочисленные исследования в этой области, недостаточно изучен. В основе этого процесса лежат нарушения молекулярных механизмов гепатобилиарного транспорта, в результате чего происходят выраженные повреждения цитоскелета гепатоцитов: разрушение микротрубочек и микрофиламентов в периканаликулярной зоне гепатоцитов. Разрушение микротрубочек вызывает нарушение внутриклеточного транспорта везикул и снижение количества функционирующих транспортеров на канальцевой мембране. Повреждение микрофиламентов приводит к исчезновению микроворсинок на апикальной поверхности гепатоцитов, снижению сократимости каналикулярной мембраны, повышению проницаемости плотных межклеточных контактов и обратному току желчи в синусоиды [2]. В патогенезе ВПХ большую роль играет нарушение синтеза Na^+ , K^+ -АТФ-азы и транспортных белков или их функции под влиянием разнообразных повреждающих факторов (желчные кислоты, цитокины), эндотоксинов, эстрогенов, лекарственных препаратов и др. Как следствие, изменяется липидный состав и проницаемость мембран клеток, что приводит к нарушению целостности структур цитоскелета гепатоцитов и канальцев [3–6].

В настоящее время идентифицировано большинство транспортеров и переносчиков компонентов желчи [7; 8]. Так, конъюгированные желчные кислоты проникают через базолатеральную мембрану гепатоцита при участии Na -зависимого трансмембранного котранспортера (NTCP — *N*-taurocholate-Cotransporting Protein), неконъюгированные — преимущественно при участии транспортера органических анионов (OATP — *O*rganic *A*nion *T*ransport Protein). В просвет желчного капилляра ЖК секретируются при участии АТФ-зависимого механизма, транспортера BSEP (*B*ile salt *E*xporter *P*ump). Активный транспорт других компонентов желчи обеспечивают ряд транспортеров, объединенных в так называемую АТФ-зависимую кассету (ABC — *A*TP-*B*inding *C*assete). Наконец, некоторые компоненты поступают в желчь пассивно за счет осмотического давления, создаваемого ЖК в просвете желчного капилляра.

Наличие холестаза нарушает жизненный цикл гепатоцита: гидрофобные ЖК и билирубин оказывают токсическое воздействие на митохондрии гепатоцита вследствие блокировки дыхательного цикла и окисления жирных кислот, что приводит к стимуляции перекисного окисления липидов и повреждению клетки. Кроме этого, происходит накопление цитозольного кальция и свободных радикалов, запускающих активацию каспаз и апоптоз

клеток билиарного эпителия. Не остаются интактными при холестазе и желчевыводящие пути. Задержка оттока желчи приводит к повышению давления в просвете канальцев и способствует проявлению повреждающего детергентного действия гидрофобных ЖК, что стимулирует пролиферацию желчных протоков. Эти процессы приводят к повышению продукции факторов роста и провоспалительных цитокинов с последующим развитием фиброза. Содержание провоспалительных цитокинов при ВПХ отражает активность заболевания и имеет прогностическое значение, напрямую коррелируя ($p < 0,05$) с концентрациями альбумина и протромбина [9]. Существующий в течение месяцев или лет холестаз приводит к развитию билиарного цирроза.

ВПХ потенциально может развиваться при ХЗП любой этиологии. Негнойный деструктивный холангит лежит в основе таких заболеваний, как первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Гепатоцеллюлярный холестаз диагностируется при ХЗП вирусной (В и С) этиологии, алкогольной болезни печени (АБП). Лекарственные поражения печени сопровождаются развитием преимущественно канальцевого холестаза. ВПХ может сопровождать также поражение печени при амилоидозе, саркоидозе, тизаурисмозах и др.

По данным ЦНИИ гастроэнтерологии [10], синдром ВПХ выявлен у 875 из 2948 (29,7%) обследованных больных хроническими заболеваниями печени различной этиологии. При этом холестаз имел место у всех больных с ПБЦ, ПСХ и перекрестом (ПС) ПБЦ и аутоиммунного гепатита, в то время как при ХЗП другой этиологии наибольшая частота развития ВПХ отмечена при лекарственном гепатите (ЛГ) — 78,1%, наименьшая — при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) — 17,9% (рис. 1).

Клиническая картина синдрома внутрипеченочного холестаза включает прежде всего кожный зуд (КЗ). Характерны также желтушность кожных покровов, гиперпигментация кожи, наличие ксантом и ксантелазм. При длительно существующем холестазе может развиться нарушение всасывания жиров, сопровождающееся стеатореей, похуданием, гиповитаминозом, расстройствами минерального обмена, остеопенией и остеопорозом. У трети больных с ПБЦ образуются конкременты в желчном пузыре [9]. Симптом желтухи наблюдается достоверно чаще при ПСХ (с чувствительностью 44% и специфичностью 65%), АБП (50%, 71%), вирусных (ВЗП) (25%, 62%) и вирусно-алкогольных заболеваниях печени (ВАЗП) (45%, 66%), в то время как КЗ — при ПБЦ (88%, 78%) и ЛГ (40%, 74%). При ПС выявляется сочетание желтухи (54%, 66%) и КЗ (42%, 64%). Чувствительность и специфичность кожного зуда имеют максимальные значения при ПБЦ и составляют 88% и 78% соответственно [10].



При холестазах в сыворотке крови повышается уровень всех компонентов желчи, и в первую очередь желчных кислот. Это обусловлено поражением паренхимы, наличием портокавальных шунтов и нарушением удаления ЖК из крови воротной вены [11; 12]. Кроме того, ЖК поступают обратно в кровь из поврежденных гепатоцитов. Таким образом, общий уровень ЖК в сыворотке крови отражает реабсорбцию из кишечника тех ЖК, которые не экстрагировались при первом прохождении через печень. Очевидно, что повышение концентрации сывороточных ЖК свидетельствует о гепатобилиарном заболевании. Установлено, что этот показатель более ценен, чем концентрация альбумина и протромбиновое время, поскольку он не только подтверждает наличие заболевания печени, но и позволяет оценить ее выделительную функцию и наличие портосистемного шунтирования, а также имеет прогностическое значение [1]. Имеются данные, что в случае превышения предельно допустимой концентрации ЖК, которую способен связать специальный белок, расположенный в цитоплазме гепатоцита, ЖК вызывают апоптоз и некроз клеток посредством повреждения митохондрий [13]. Таким образом, именно митохондрии являются главной мишенью токсического воздействия желчных кислот.

В повседневной практике рутинными лабораторными показателями наличия холестаза являются прежде всего повышение активности ферментов: щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), лейцинаминопептидазы (ЛАП). Основная причина повышения печеночной фракции ЩФ — повышенный синтез фермента в печени вследствие блока кишечного-печеночной циркуляции, а также задержка выделения фермента в желчь. Повышение активности ЩФ отражает увеличение ее синтеза гепатоцитами и клетками эпителия желчных путей и в меньшей степени — обратное поступление в кровь фермента, обусловленное обструкцией желчных путей. ЖК, с одной стороны, индуцируют синтез ЩФ, а с другой — способствуют ее отщеплению от клеточных мембран.

Гамма-глутамилтранспептидаза — фермент, катализирующий переход глутамилгруппы от гамма-глутамилпептидов к альфа-аминокислотам и другим пептидам. Низкомолекулярный компонент фермента локализуется в цитоплазме, а высокомолекулярный тесно связан с мембранами микросомальной фракции гепатоцита и мембранами мельчайших желчных канальцев. Поэтому фермент чувствителен к алкогольной и лекарственной интоксикации, а также к колебаниям давления в желчных протоках. Активность фермента повышается вследствие усиления его синтеза под влиянием ЖК. Основное клиническое значение исследования ГГТП — диагностика холестатических состояний, особенно в комплексе с другими ферментами.

Лейцинаминопептидаза — протеолитический фермент, гидролизующий аминокислоты, быстрее всего реагирует с лейцином. Наиболее высокая его

активность обнаруживается в печени, где он локализуется в желчном эпителии. ЛАП более специфичен для поражений печени, чем ЩФ, так как не повышается при поражениях костей.

Довольно часто при синдроме ВПХ повышается уровень билирубина и концентрации липидов в сыворотке крови. Билирубин не является специфичным маркером наличия холестаза, в том числе внутрипеченочного, поскольку гипербилирубинемией сопровождаются наследственные ферментопатии, цитолитический синдром и печеночная недостаточность. Однако при желтушных формах ВПХ определение концентрации этого пигмента имеет большое значение, отражая в первую очередь степень печеночной недостаточности. Билирубин указывается в качестве основного и единственного критерия возможной оценки выраженности холестаза, как внепеченочного, так и внутрипеченочного [11].

Существуют достоверные взаимосвязи между сывороточными уровнями ЖК (холемией) и БР. Так, при уровне БР до 80 мкмоль/л уровень холемии составляет до 40 мкмоль/л, от 80 до 150 мкмоль/л уровень холемии — 40–80 мкмоль/л, при уровне БР более 150 мкмоль/л уровень холемии достоверно более 80 мкмоль/л [10]. Эти данные свидетельствуют об отражении уровнями холемии тяжести внутрипеченочного холестаза. Наличие достоверных корреляций сывороточных уровней ЖК с основными маркерами воспаления, а также показателями белково-синтетической функции печени свидетельствует о прогрессирующем токсическом действии нарастания холемии на клинко-биохимическую активность заболевания и функциональное состояние печени [10]. Таким образом, степень тяжести ВПХ определяется как степень выраженности нарушений синтеза, секреции и оттока желчи, характеризующая тяжесть нарушения гомеостаза и токсического действия желчных кислот и других компонентов желчи на функциональное состояние печени, частоту и степень развития осложнений.

Сравнительный анализ показал, что активность определяемых в повседневной клинической практике сывороточных ферментов холестаза (ЩФ, ГГТП и ЛАП) достоверно возрастает по мере нарастания холемии (рис. 2). Кроме этого, с нарастанием концентраций сывороточных ЖК достоверно повышаются уровни холестерина (ХС). Так, при уровне ЖК до 40 мкмоль/л уровень ХС в сыворотке крови составлял до 6 ммоль/л, при холемии от 40 до 80 мкмоль/л уровень ХС составлял 6–8 ммоль/л, при холемии более 80 мкмоль/л уровень ХС достоверно более 8 ммоль/л (рис. 3). Таким образом, сывороточные уровни ферментов, желчных кислот, ХС, билирубина являются критериями степени тяжести ВПХ. Мы предлагаем классификацию ВПХ (табл. 1), призванную помочь практическому врачу дифференцированно оценить состояние больного с ВПХ с целью совершенствования его лечения и улучшения прогноза. Степени

тяжести ВПХ рекомендуется оценивать по изменениям не менее четырех показателей.

Влияние ВПХ на функциональное состояние печени вследствие токсического действия компонентов желчи на гепатоциты проявляется нарушением синтеза белков, в том числе плазменных факторов свертывания крови. В исследовании, проведенном в ЦНИИГ [10], установлено, что наличие ВПХ у больных с алкогольными, вирусными и вирусно-алкогольными поражениями печени сопровождается выраженной гипокоагуляцией (табл. 2), что проявляется достоверно более низкими значениями протромбинового индекса (ПТИ) и фибриногена (Ф), а также достоверным их снижением по мере нарастания холемии (рис. 4, 5). Изменения исследованных показателей однозначно свидетельствуют о значительном токсическом воздействии алкоголя и повреждающего действия вирусов при этих нозологических формах. У больных с ПБЦ, ПС и ПСХ выявлена гиперкоагуляция за счет достоверной гиперфибриногенемии (табл. 2), что согласуется с данными, имеющимися в литературе [14–16]. Склонность к гиперкоагуляции при этих заболеваниях может быть обусловлена снижением синтеза естественных антикоагулянтов или наличием антифосфолипидного синдрома. Кроме этого, гиперфибриногенемия может сопровождать гиперлипидемию, что подтверждается выявленными прямыми корреляциями ($p < 0,05$) между уровнями Ф и триглицеридов при ПБЦ ($r = +0,68$) и ПСХ ($r = +0,72$), Ф и ЛПНП при ПС ($r = +0,42$) и ПБЦ ($r = +0,55$), Ф и ЛПВП при ПС ($r = +0,65$). Частота развития коагулопатий достоверно ($p < 0,05$) возрастала с $35,2 \pm 3,9\%$ (у 56 из 159 больных) при легкой степени тяжести ВПХ до $82,8 \pm 4,4\%$ (у 77 из 93) при тяжелой.

Таким образом, развитие синдрома ВПХ при ХЗП различной этиологии приводит к развитию коагулопатий вследствие наличия гиперлипидемии, а также нарушения белково-синтетической функции печени, что сопровождается синтезом неполноценных белков (в том числе из-за нарушений всасывания и дефицита витамина К), изменением

молекулярной структуры Ф из-за тонких нарушений в синтезе белка вследствие токсического влияния ЖК. Эти данные необходимо учитывать при определении риска развития геморрагического синдрома, кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, их исходов, возникновения тромботических осложнений, при планировании оперативных пособий.

Известно, что нарушение всасывания в кишечнике из-за дефицита ЖК приводит к развитию остеопороза и остеопении, одним из механизмов которых является фосфорно-кальциевый дисбаланс. Установлено, что ВПХ при ХЗП различной этиологии приводит к нарушению фосфорно-кальциевого гомеостаза в виде гипокальциемии, гипокальциурии и гипофосфатурии, достоверно прогрессирующих по мере нарастания степени тяжести ВПХ [10]. Нарастание холемии сопровождалось достоверным снижением сыровоточного кальция (Са): при уровне ЖК до 40 мкмоль/л концентрация Са составляла $2,36 \pm 0,17$ ммоль/л, при уровне более 80 мкмоль/л — $2,22 \pm 0,2$ ммоль/л ($p = 0,02$). При этом самый низкий уровень Са при холемии до 40 мкмоль/л наблюдался при ПБЦ ($2,25 \pm 0,19$ ммоль/л), достоверно отличаясь от показателей при ПС, АБП, ПСХ и ЛГ. Нарастание степени тяжести ВПХ сопровождалось снижением суточной экскреции Са с мочой: при уровне холемии до 40 мкмоль/л этот показатель составил $3,3 \pm 0,9$ ммоль/сутки, при уровне более 80 мкмоль/л — $1,8 \pm 0,4$ ммоль/сутки ($p < 0,05$). Нарастание холемии сопровождалось также снижением суточной экскреции фосфора с мочой: при уровне ЖК до 40 мкмоль/л — $20,0 \pm 3,5$ ммоль/сутки, от 40 до 80 мкмоль/л — $11,8 \pm 1,5$ ммоль/сутки, более 80 мкмоль/л — $9,3 \pm 1,3$ ммоль/сутки ($p < 0,05$). Выявленные нарушения фосфорно-кальциевого обмена свидетельствуют о развитии у больных ХЗП с холестазом дисфункции паращитовидных желез [17–19]. Первичным фактором гормональных нарушений могут являться

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИЯ ВПХ ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ				
Показатель (нормальные значения)	Степень тяжести ВПХ			
	0 (отсутствие холестаза)	I (легкая)	II (средняя)	III (тяжелая)
ЩФ ($30\text{--}120$ ед/л)	N	121–300	300–600	> 600
ГГТП ($7\text{--}50$ ед/л)	N	51–300	300–600	> 600
ЛАП ($0\text{--}30$ ед/л)	N	31–60	60–90	> 90
ЖК ($0\text{--}10$ мкмоль/л)	N	11–40	40–80	> 80
ХС ($1,4\text{--}5,2$ ммоль/л)	N	5,3–6	6–8	> 8
БР ($3,4\text{--}21$ мкмоль/л)	N	22–80	80–150	> 150

Таблица 2

СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМЕННОГО ЗВЕНА СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ ВПХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ (N = 875)							
Группы больных (n — число больных)	Средние значения ПТИ (норма 80–100%)		n — число больных (%) в группе с ВПХ с уровнем ПТИ < 75%	Средние значения Ф (норма 2,0–4,0 г/л)		n — число больных (%) в группе с ВПХ с содержанием Ф < 2 г/л	n — число больных (%) в группе с ВПХ с содержанием Ф > 4 г/л
	группа больных с ВПХ	группа больных без ВПХ (n = число больных)		группа больных с ВПХ	группа больных без ВПХ (n = число больных)		
ПБЦ (n = 195)	85,3 ± 14,7 ¹	—	30 (15,4)	4,2 ± 1,0 ³	—	10 (5,1)	61 (31,3)
ПС (n = 41)	83,3 ± 16,5 ¹	—	8 (19,5)	4,1 ± 0,8 ³	—	7 (17)	9 (21,9)
ПСХ (n = 25)	85,3 ± 15,5 ¹	—	4 (16)	4,0 ± 0,7 ³	—	0	11 (44)
АБП (n = 228)	66,1 ± 11,9	75,7 ± 9,8 ² (40)	183 (80,3)	3,1 ± 1,1	3,3 ± 0,9 (40)	78 (34,2)	30 (13,2)
ВЗП (n = 239)	79,5 ± 6,9	85,6 ± 12,6 ² (40)	74 (30,9)	2,7 ± 0,7	3,2 ± 1,1 ⁴ (40)	55 (23)	10 (4,2)
ВАЗП (n = 92)	65,9 ± 8,2	74,4 ± 10,4 ² (40)	60 (65,2)	2,8 ± 0,9	3,3 ± 0,7 ⁴ (40)	35 (38)	12 (13)
ЛГ (n = 25)	83,6 ± 11,0 ¹	82,5 ± 8,4 (7)	6 (24)	3,2 ± 1,2	3,0 ± 0,5 (7)	4 (16)	4 (16)
НАСГ (n = 30)	89,7 ± 14,9 ¹	88,5 ± 13,5 (25)	1 (3,3)	3,6 ± 0,8	3,1 ± 0,4 ⁴ (25)	0	7 (23,3)

Примечание:

¹ p < 0,05 — от ПТИ при АБП, ВЗП и ВАЗП;

² p < 0,05 — от ПТИ в группах с ВПХ;

³ p < 0,05 — от Ф при АБП, ВЗП, ВАЗП, ЛГ и НАСГ;

⁴ p < 0,05 — от Ф в группах с ВПХ.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АБП С ВПХ			
Показатели	% снижения уровня показателя		
	УДХК (13–15 мг/кг/сут, n = 45), 12 недель	адеметионин (800 мг/сут в/в — 1600 мг/сут внутрь, n = 60), 28 дней	УДХК (13–15 мг/кг/сут) + адеметионин (800 мг/сут в/в — 1600 мг/сут внутрь, n = 20), 28 дней
ЩФ (ед/л)	31,8	23,2	32
ГГТП (ед/л)	76,8	51,2	68,4
АЛТ (ед/л)	25,3	20,6	20,4
АСТ (ед/л)	19	28,1	43,9*
ЛАП (ед/л)	26,9	29,8	54,8*
Билирубин (мкмоль/л)	31,7	39,2	51,9*
ХС (ммоль/л)	50,4*	38,5	19,5
ЖК (мкмоль/л)	21,8	27,6	40,2*
Эффективность лечения	У 86,7% больных	У 95% больных	У 85% больных

Примечание: * — p < 0,05 — достоверное отличие от других групп.

токсическое воздействие этиологических факторов (алкоголя, лекарств, вирусов), аутоиммунные нарушения, токсическое действие повышенных концентраций ЖК и билирубина, а также нарушения всасывания в кишечнике, дефицит витамина D и его активных метаболитов. Наблюдающиеся при ВПХ гипокальциемия, гипокальциурия и гипофосфатурия достоверно прогрессируют по мере нарастания печеночной недостаточности, определяемой по шкале Child-Pugh, и не коррелируют с длительностью

существования холестаза [10]. По мере нарастания степени тяжести ВПХ частота развития фосфорно-кальциевого дисбаланса достоверно возрастает с 21 до 69%. Необходимо иметь в виду, что выявленные в нашей работе нарушения фосфорно-кальциевого обмена не имели клинических проявлений на момент обследования больного. Это свидетельствует о том, что больные с ВПХ независимо от степени тяжести и этиологии основного заболевания требуют повышенного внимания, полноценного

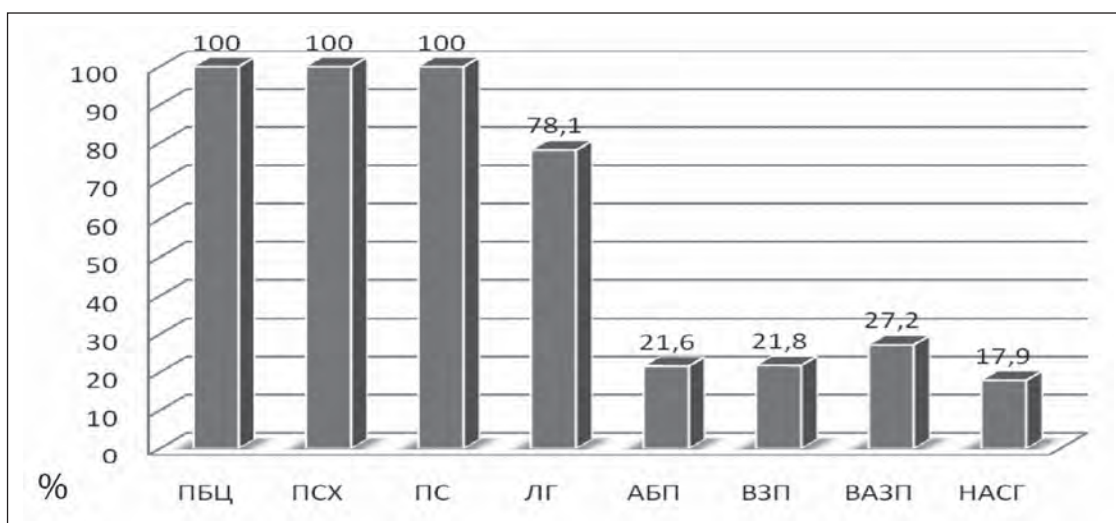


Рис. 1. Частота выявления синдрома ВПХ (%) при ХЗП различной этиологии (n = 875): ПБЦ — первичный билиарный цирроз, ПСХ — первичный склерозирующий холангит, ПС — перекрест ПБЦ и аутоиммунного гепатита, ЛГ — лекарственный гепатит, АБП — алкогольная болезнь печени, ВЗП — вирусные заболевания печени, ВАЗП — вирусно-алкогольные заболевания печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит

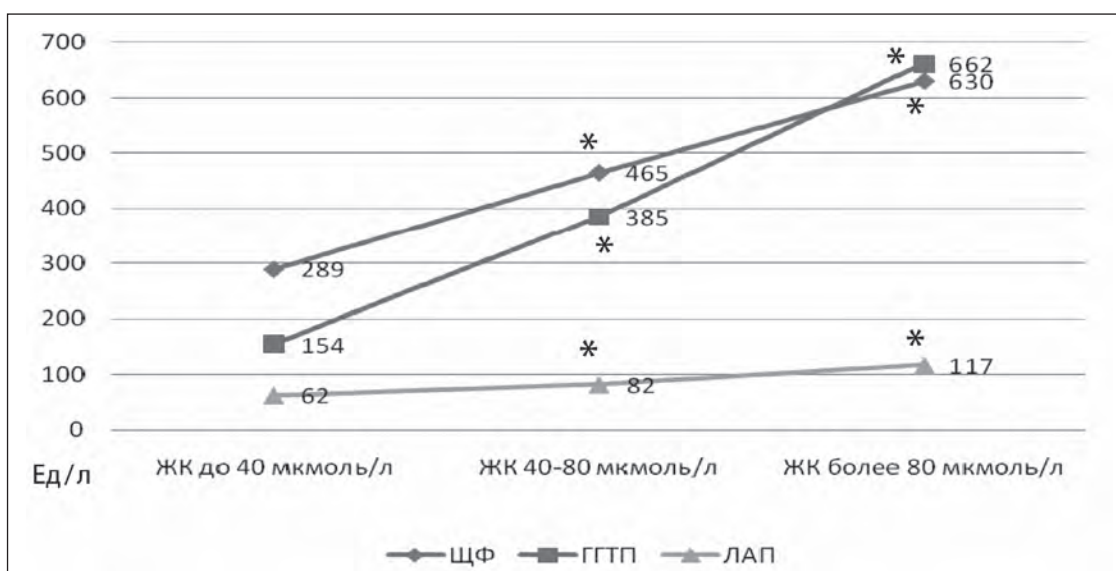


Рис. 2. Взаимосвязи уровней ферментов холестаза (ед/л) и сывороточных ЖК (мкмоль/л) (n = 369)
* — $p < 0,05$ — достоверное отличие от группы с уровнем холестерина до 40 мкмоль/л

комплексного обследования и лечения, направленного на уменьшение степени тяжести холестаза для снижения риска возникновения и уменьшения тяжести осложнений.

Очевидно, что основной целью лечения является снижение степени тяжести ВПХ, что может быть достигнуто воздействием на причинный фактор, на звенья патогенеза, путем восстановления нарушенных механизмов транспорта желчи от базолатеральной мембраны до кишечника, а также инактивацией токсического действия гидрофобных ЖК. В арсенале гепатолога имеется два основных лекарственных препарата с доказанным антихолестатическим действием:

1) урсодеоксихолевая кислота (УДХК), основным действием которой является подавление секреции токсичных ЖК в желчь и улучшение текучести мембран;

2) адеметионин, антихолестатическое действие которого осуществляется путем нормализации синтеза ЖК, детоксикации гидрофобных ЖК, а также восстановления текучести и полярности клеточных мембран.

Эффективность УДХК и адеметионина при лечении синдрома ВПХ доказана в многочисленных крупных международных исследованиях. В ЦНИИ гастроэнтерологии [10] проведено сравнительное изучение моно- (УДХК 13–15 мг/кг/сутки или адеметионин 800 мг/сут внутривенно 14 дней с последующим приемом 1600 мг/сут внутрь) и комбинированной (УДХК + адеметионин) терапии больных ХЗП с наличием синдрома внутрипеченочного холестаза. В качестве критерия эффективности оценивали снижение степени тяжести ВПХ по представленной выше классификации.

Комбинация УДХК и адеметионина в вышеуказанных дозах при лечении больных АБП оказалась более эффективной в сравнении с монотерапией УДХК или адеметионином за счет максимального в процентном выражении снижения уровней ферментов холестаза, билирубина, ЖК и в целом степени тяжести ВПХ у 85% больных (табл. 3).

При лечении больных ВАЗП с ВПХ комбинированная терапия УДХК и адеметионином в вышеуказанных дозах также была эффективнее монотерапии, сопровождаясь максимальным в процентном выражении снижением уровней всех биохимических показателей и в целом степени тяжести ВПХ у 73% больных (табл. 4).

При лечении больных ПБЦ, получающих базовую терапию УДХК в дозе 13–15 мг/кг в сутки, присоединение адеметионина в дозе 800 мг/сутки в /в в течение 14 дней с последующим приемом внутрь 1600 мг/сутки приводило в 85% случаев к дополнительному снижению степени тяжести ВПХ (табл. 5).

Лечение всех больных сопровождалось улучшением качества жизни, максимально выраженным при проведении комбинированной терапии. Таким образом, показана эффективность и универсальность комбинированной терапии УДХК и адеметионином при ВПХ средней и тяжелой степени любого генеза. С учетом полученных результатов предлагается алгоритм лечения больных ХЗП,

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВАЗП С ВПХ			
Показатели	% снижения уровня показателя		
	УДХК (13–15 мг/кг/сут, n = 25), 12 недель	адеметионин (800 мг/сут в/в — 1600 мг/сут внутрь, n = 25), 28 дней	УДХК (13–15 мг/кг/сут) + адеметионин (800 мг/сут в/в — 1600 мг/сут внутрь, n = 15), 28 дней
ЩФ (ед/л)	44,5	21,1	44,4
ГГТП (ед/л)	65,6	63,5	77,4*
АЛТ (ед/л)	14,5	17,4	34,3*
АСТ (ед/л)	23,8	26,5	32,6*
ЛАП (ед/л)	28,2	28,8	34,1*
Билирубин (мкмоль/л)	45,9	43,2	60,2*
ХС (ммоль/л)	13,3	10	14,6
ЖК (мкмоль/л)	32,9	18,6	39,6
Эффективность лечения	У 68% больных	У 56% больных	У 73% больных

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверное отличие от других групп.

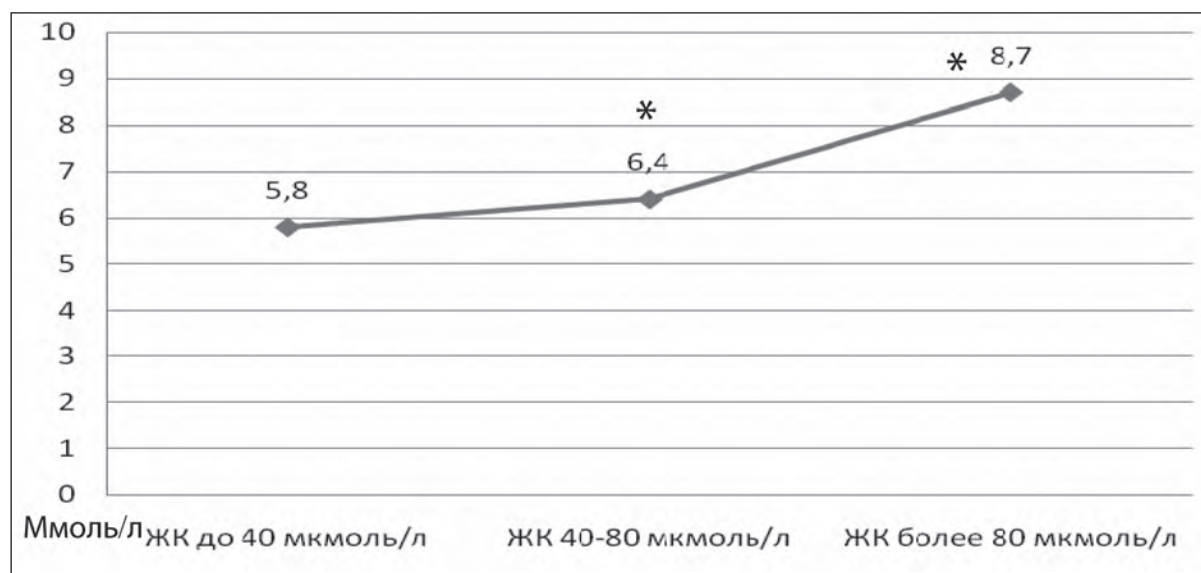


Рис. 3. Взаимосвязи уровней сыровоточного холестерина (ммоль/л) и ЖК (мкмоль/л) (n = 369)
 * — $p < 0,05$ — достоверное отличие от группы с уровнем холестерина до 40 мкмоль/л

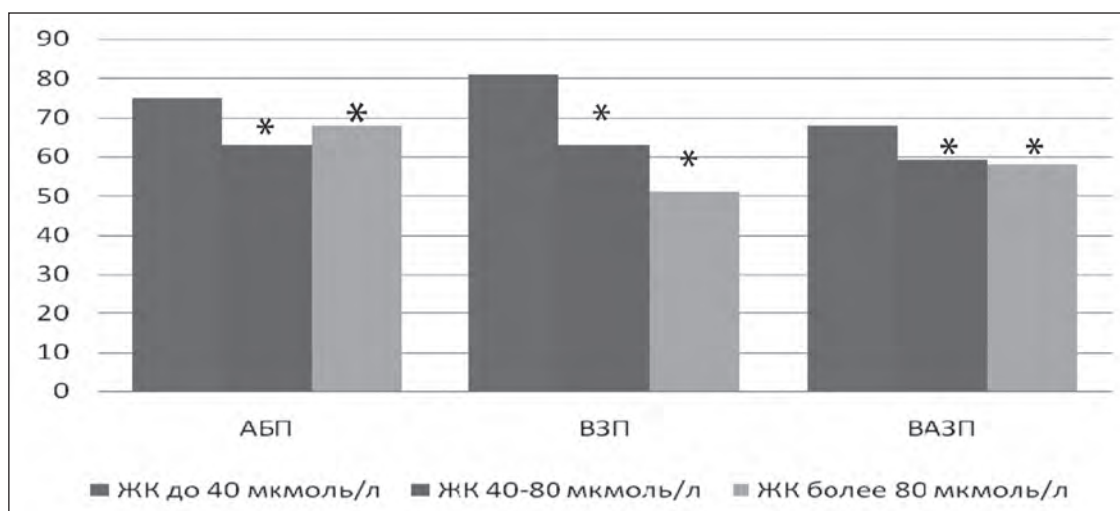


Рис. 4. Изменения показателей ПТИ (%) по мере нарастания холемии ($n = 369$)
* — $p < 0,05$ — достоверное отличие от группы с уровнем холемии до 40 мкмоль/л

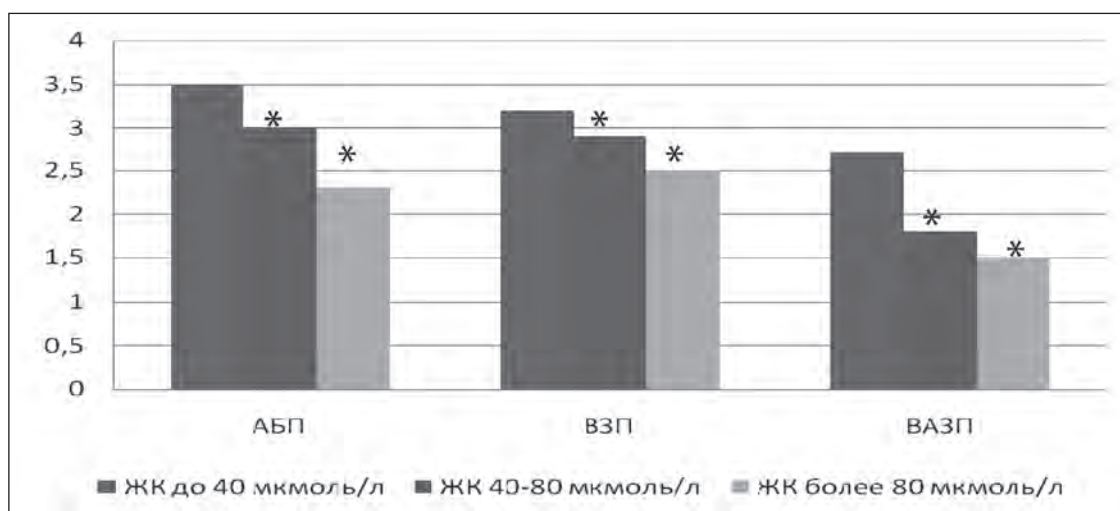


Рис. 5. Изменения показателей фибриногена (г/л) по мере нарастания холемии ($n = 369$)
* — $p < 0,05$ — достоверное отличие от группы с уровнем холемии до 40 мкмоль/л

Таблица 5

РЕЗУЛЬТАТЫ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПБЦ		
Показатели	% снижения уровня показателя	
	УДХК (13–15 мг/кг/сут, $n = 65$), 6 месяцев	УДХК (13–15 мг/кг/сут) + адеметионин (800 мг/сут в/в — 1600 мг/сут внутрь, $n = 20$), 28 дней
ЩФ (ед/л)	16,9	20,7*
ГГТП (ед/л)	14,8	6,4
АЛТ (ед/л)	36,1	17,5
АСТ (ед/л)	30,2*	11,8
ЛАП (ед/л)	13,3	27,8*
Билирубин (мкмоль/л)	38,7*	26,9
ХС (ммоль/л)	16*	10,9
ЖК (мкмоль/л)	51,4*	17,6
Эффективность лечения	У 95% больных	У 85% больных

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверное отличие от других групп.

сопровождающихся синдромом ВПХ, предусматривающий дифференцированный подход к лечению в зависимости от степени тяжести ВПХ (рис. 6).

Довольно часто при ВПХ необходимо проведение симптоматической терапии. Так, для лечения выраженного кожного зуда применяют следующие препараты: ионнообменные смолы (холестирамин) в суточной дозе 12–16 г в 3–4 приема между приемами пищи

(препарат связывает желчные кислоты в кишечнике), энтеросгель в суточной дозе 45 г (препарат оказывает абсорбирующее и обволакивающее действия), индукторы микросомального окисления (фенобарбитал в дозе 0,2–0,3 мг/сутки), блокаторы гистаминовых рецепторов (диазолин, фенкарот, кларитин и др.), антагонисты опиатных рецепторов (налоксон, налмефен). В случае неэффективного консервативного лечения

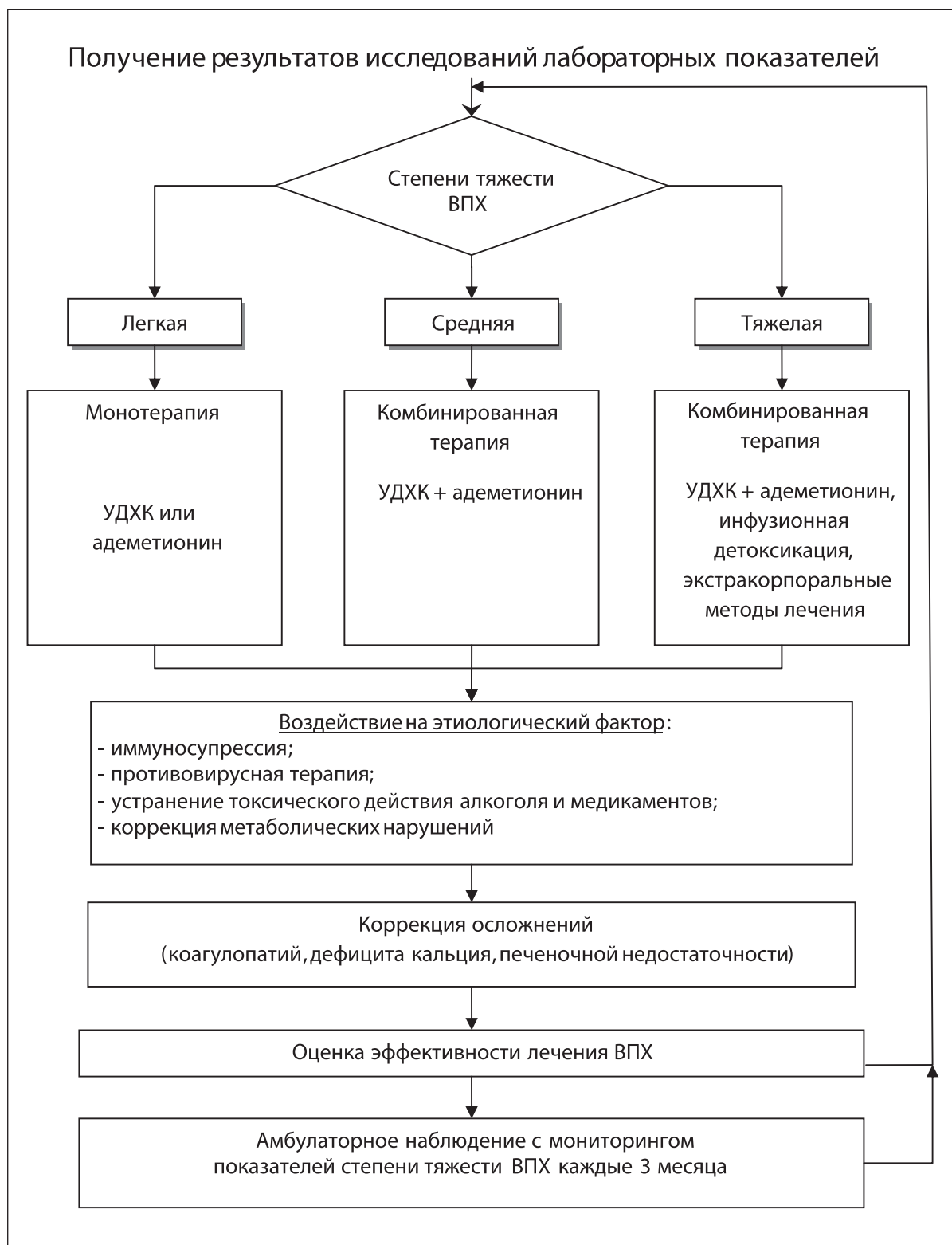


Рис. 6. Алгоритм лечения больных ХЗП с ВПХ

симптома кожного зуда показано применение экстракорпоральных методов лечения (плазмаферез, гемосорбция). При лечении стеатореи ограничивают потребление нейтрального жира с пищей до 40 г/сутки и назначают ферментные препараты с высоким содержанием липазы. Остеопения и остеопороз являются показанием к проведению заместительной терапии препаратами кальция и витамина D.

При неэффективности проводимого консервативного лечения последней возможностью помочь больному является трансплантация печени,

показаниями к которой являются: прогрессирующий рост сывороточного билирубина свыше 150 мкмоль/л, декомпенсированный цирроз печени с наличием резистентного асцита, повторные кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, развитие и нарастание печеночной энцефалопатии. Также операция может быть проведена при непереносимом кожном зуде, тяжелом остеопорозе, резком снижении качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. — 859 с.
2. Подымова С.Д. Болезни печени. — М.: Медицина, 1998. — С. 246–264.
3. Cai S. Y., Gautam S., Nguyen T. et al. FIC1 deficient rat hepatocytes reveal structural and functional defects in the bile canalicular membrane when exposed to hydrophobic bile acid // *Hepatology*. — 2007. — Vol. 46, Suppl. IV. — P. 337–338. — А. 225.
4. Deo A. K., Bandiera S. M. Biotransformation of lithocholic acid by rat hepatic microsomes: metabolite analysis by LC/MS // *Drug. Metab. Dispos.* — 2007. — Vol. 36. — P. 442–451.
5. Fickert P., Trauner M., Fuchsichler A. et al. Bile acid-induced Mallory body formation in drug-primed mouse liver. // *Am J. Pathol.* — 2002. — Vol. 161, № 6. — P. 2019–2026.
6. Heubi J. E., Setchell K. D., Bove K. E. Inborn errors of bile acid metabolism // *Semin. Liver Dis.* — 2007. — Vol. 27, № 3. — P. 282–294.
7. Флеркемайер В. Холестатические заболевания печени: Практическое руководство. — Dr. Falk Farma GmbH, 2006. — 96 с.
8. Кузнецова Е. Л., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т. Новые данные о молекулярных механизмах гепатобилиарного транспорта // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии*. — 2006. — № 6. — С. 9–15.
9. Голованова Е. В., Ильченко Л. Ю., Царегородцева Т. М. и др. Исследование профиля цитокинов при первичном билиарном циррозе // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2003. — № 3. — С. 133.
10. Голованова Е. В. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени: дис.... докт. мед. наук. — М., 2008. — 275 с.
11. Блюгер А. Ф., Новицкий И. Н. Практическая гепатология. — Рига: Звайгзне, 1984. — 405 с.
12. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. — М.: Анахарсис, 2005. — 174 с.
13. Palmeira C. M., Rolo A. P. Mitochondrially-mediated toxicity of bile acids // *Toxicology*. — 2004. — Vol. 203, № 1–3. — P. 1–15.
14. Ben-Ari Z., Panagou M., Patch D. et al. Hypercoagulability in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis evaluated by thrombelastography // *J. Hepatol.* — 1997. — Vol. 26. — P. 554–559.
15. Biagini M. R., Tozzi A., Marcucci R. et al. Hyperhomocysteinemia and hypercoagulability in primary biliary cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, № 10. — P. 1607–1612.
16. Segal H., Cottam S., Potter D., Hunt B. J. Coagulation and fibrinolysis in primary biliary cirrhosis compared with other liver disease and during orthotopic liver transplantation // *Hepatology*. — 1997. — Vol. 25, № 3. — P. 683–688.
17. Дедов И. И., Рожинская Л. Я., Марова Е. И. Остеопороз, патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения: Метод. пособие для врачей. — М., 2002. — 59 с.
18. Насонов Е. Л. Дефицит кальция и витамина D: новые факты и гипотезы: обзор литературы // *Остеопороз и остеопатии*. — 1998. — № 3. — С. 42–47.
19. Шварц Г. Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: молекулярно-биологические и фармакологические аспекты действия // *Остеопороз и остеопатии*. — 1998. — № 3. — С. 2–6.

