

Современные аспекты гепатологии: Взгляд ведущих специалистов

21 марта в г. Киеве состоялся международный круглый стол «Гепатология 360» при участии ведущих экспертов отрасли. Цель встречи – обсуждение современных подходов и последних научных достижений в области лечения заболеваний печени, поиск перспективных направлений дальнейших исследований и обмен знаниями между специалистами разных стран. В качестве экспертов в мероприятии приняли участие ведущие ученые-гепатологи Германии, Франции, Украины. Круглый стол был организован при поддержке фармацевтической компании Abbott и Ассоциации гастроэнтерологов Украины.



В качестве модератора экспертного совета выступила член-корреспондент НАМН Украины, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Гастроэнтерология», заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования (НМАПО) им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Наталья Вячеславовна Харченко. Во вступительной речи она отметила, что это мероприятие – часть глобальной международной образовательной программы, которая была начата в апреле 2012 г. в разных странах мира и призвана способствовать даль-

нейшему развитию гепатологии, совершенствованию подходов к научным исследованиям и клинической практике.

В рамках круглого стола проводятся лекции, клинические разборы, обсуждается новая информация, полученная в рандомизированных исследованиях. По словам председателя международного руководящего комитета программы, профессора Марка Турца, программа предоставляет уникальную возможность всесторонне, – «на 360 градусов» – рассмотреть актуальные вопросы гепатологии, обеспечивает профессиональную коммуникацию в камерной, неформальной обстановке, а также помогает специалистам установить необходимые профессиональные связи, дает импульс к новым формам сотрудничества. С подробной информацией о программе, странах и городах, которые принимают в ней участие, можно ознакомиться на сайте www.hepatology360.com.



Руководитель Департамента внутренней медицины Университета Саара (г. Хомбург, Германия), член управляющего совета Немецкой ассоциации по изучению печени (GASL), профессор Франк Ламмерт рассмотрел современные подходы к диагностике и лечению холестаза. Выступающий напомнил, что холестаз представляет собой нарушение синтеза и/или оттока желчи, клиническими симптомами которого являются повышенная утомляемость, зуд, желтуха. Ранние биохимические маркеры холестаза включают повышение уровней щелочной фосфатазы (ЩФ), глутамилтранспептидазы, прямого билирубина или желчных кислот в сыворотке крови натощак. Холестаз классифици-

руется как острый или хронический, внепеченочный или внутрипеченочный.

Внутрипеченочный холестаз возникает вследствие печеночнохолестазных функциональных нарушений (гепатоцеллюлярный холестаз), обструктивных поражений внутрипеченочных желчных протоков, отдаленных от желчных канальцев (холангиоцеллюлярный холестаз), либо смешанного воздействия гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного механизмов. Гепатоцеллюлярный холестаз может быть обусловлен алкогольной или неалкогольной жировой дистрофией печени, вирусным гепатитом, лекарственноиндуцированным поражением печени, злокачественной инфильтрацией печени, амилоидозом, саркоидозом, болезнями накопления.

Клиническими последствиями продолжительного холестаза могут быть вторичный билиарный цирроз печени, прогрессирующий фиброз, портальная гипертензия, гиперхолестеринемия, стеаторея, зуд, синдром избыточного бактериального роста, нарушения всасывания, а также кровотечения, остеопороз, никталопия, вызванные соответственно дефицитом витаминов К, D и А.

Выступающий также представил вниманию коллег клинический случай лечения внутрипеченочного холестаза, развившегося на фоне физиологической беременности. Пациентка предъявляла жалобы на зуд, преимущественно в области нижних конечностей, при обследовании выявлена умеренная желтуха. Были назначены УДХК (250 мг 3 р/сут перорально) и Гептрал (500 мг 2 р/сут внутривенно капельно с медленным введением в течение 14 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием).

В связи с прогрессирующим холестазом пациентке была выполнена операция кесарева сечения на 39-й неделе беременности. После родоразрешения симптомы исчезли, отмечена положительная динамика маркеров. На основании результатов МР-холангиографии сделан вывод об отсутствии расширения внутрипеченочных желчных протоков и рецидивированного холелитиаза.

Целесообразность сочетанного применения Гептраля и УДХК в лечении холестаза беременных в основана на результатах проспективного

исследования, проведенного Т. Binder и соавт. (2006). Женщин с умеренным и тяжелым холестазом, находящихся на <36 нед гестации, рандомизировали для приема УДХК 250 мг 3 р/сут per os, S-аденозилметионина 500 мг 2 р/сут в виде медленной инфузии на протяжении 12 нед с последующим переходом на пероральный прием по 500 мг 2 р/сут до родоразрешения. Из 78 пациенток 26 получали монотерапию УДХК, 25 – монотерапию S-аденозилметионином и 27 – комбинированное лечение. Во всех группах наблюдалось значительное уменьшение зуда. Сочетанное применение УДХК и S-аденозилметионина сопровождалось более выраженным улучшением сывороточных трансаминаз и более быстрым снижением концентрации желчных кислот в сыворотке. Какие-либо побочные эффекты в отношении плода и новорожденных не регистрировались. Авторы исследования пришли к выводу, что комбинированная терапия УДХК и S-аденозилметионином является эффективной стратегией лечения холестаза беременных, вероятно, благодаря синергетическому действию этих препаратов.

При диагностике холестаза у беременных важно исключить другие причины заболевания (вирусный, аутоиммунный гепатит и др.). Таким больным необходим еженедельный мониторинг уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина и желчных кислот в сыворотке крови. С целью купирования зуда показано использование УДХК и/или S-аденозилметионина (в зависимости от клинической ситуации). Рекомендуются стимуляция родовой деятельности начиная с 37-й недели беременности.



Представитель Госпиталя Питтье-Сальпетриер и Университета им. Пьера и Марии Кюри (г. Париж, Франция), профессор Влад Ратиу посвятил выступление современным аспектам ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Согласно современным представлениям, при стеатозе необходимы только мониторинг состояния печени и предупреждение внепеченочных осложнений, тогда как в случае стеатогепатита крайне важны мероприятия по профилактике фиброза. В тех случаях, когда фиброз отсутствует или выражен слабо, специфическое лечение не назначается, вмешательства ограничиваются коррекцией образа жизни и питания. В случае выраженного

фиброза (мостовидного или портального) в сочетании с перисинуоидальным у пациентов с дополнительными факторами риска) терапия обязательна.

В контексте коррекции образа жизни оптимизация рациона и режима питания имеет важное значение. В частности, переход на низкоуглеводную диету способствует уменьшению содержания жира в печени. Так, в исследовании Browning (2011) сравнивалась эффективность двух подходов к коррекции питания: низкокалорийной диеты и питания с малым содержанием углеводов. Показано, что после 14 дней диетического питания низкокалорийная диета приводила к снижению содержания жиров в печени на 26%, а низкоуглеводная – на 55%; кроме того, в обеих группах наблюдалось сопоставимое снижение массы тела – в среднем на 4,3%.

Анализ рандомизированных контролируемых исследований, изучавших результативность коррекции образа жизни у пациентов с гистологически подтвержденным неалкогольным стеатогепатитом, показал, что эффективными терапевтическими подходами являются подсчет калорийности дневного рациона, ведение дневника, периодические встречи в малых группах, проведение ознакомительной работы в отношении основ питания и физических нагрузок (каждые 3 мес) (Promat, 2010). В группе пациентов, у которых достигнуто уменьшение массы тела, отмечается снижение индекса гистологической активности.

Докладчик подчеркнул значимость взвешенного подхода к физическим упражнениям. Отсутствие адекватной физической активности может привести к висцеральному ожирению, которое, в свою очередь, провоцирует развитие неалкогольной жировой болезни печени (Zelber-Sagi, 2008). 8-летнее исследование с участием большого количества пациентов, относящихся к группе риска, показало, что выполнение активных физических упражнений длительностью 15 мин в день способствовало снижению уровня смертности на 17%.

Перспективы развития терапии неалкогольного стеатогепатита связаны с разработкой инновационных препаратов, таких как двойные агонисты PPAR, цистеамин, блокаторы периферических каннабиноидных рецепторов, ингибиторы каспаз, ингибиторы фосфодиэстеразы-4 и др.

Завершая доклад, выступающий подчеркнул необходимость оптимизации индивидуального лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и комплексного подхода к изменению питания и образа жизни.



Проректор по научно-педагогической работе и последипломному образованию, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Украинской медицинской стоматологической академии (г. Полтава), член Европейской ассоциации по изучению печени, доктор медицинских наук, профессор Игорь Николаевич Скрыпник представил клинический случай поражения печени у пациента 20 лет, развившегося на фоне инфекционного заболевания. В декабре 2009 г. больной с жалобами на повышенную температуру тела (до 38 °С), боли в горле, увеличение всех групп лимфатических узлов был госпитализирован в Полтавскую областную инфекционную больницу, где ему был установлен диагноз «Приоб-

ретенная цитомегаловирусная инфекция, манифестная форма, мононуклеозоподобный вариант, затяжное течение. Хронический гепатит неуточненной этиологии». Назначено лечение: протекфлазид, S-аденозилметионин (Гептрал). В сентябре 2010 г. больной обратился с жалобами на общую слабость, желтушность кожи и склер, усиливающийся зуд кожи; ухудшение отмечал



в течение месяца. Данные компьютерной томографии печени свидетельствуют о расширении внутрипеченочных желчных протоков, наличии мелких рентгенконтрастных конкрементов (до 2 мм), уплотнении стенок желчных путей. На основании результатов диагностических исследований установлен следующий диагноз: «Хронический калькулезный холецистит, хронический гепатит неуточненной этиологии». Получал лечение лактулозой, α -липоевой кислотой, S-аденозилметионином, метилпреднизолоном. В ноябре-декабре 2010 г. пациент направлен на обследование и лечение в Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины (г. Киев), где при проведении магнитно-резонансной томографии выявлено резкое сужение общей печеночной и общей желчной протоки за счет уплотнения их стенок. В условиях стационара возникли осложнения: гастростаз (2-24-е сутки), желчный затек (недостаточность гепатикоюноанастомоза), экссудативный правосторонний плеврит (на 30-е сутки), потребовавший установки плеврального дренажа справа. При выписке были рекомендованы: фамотидин 40 мг/сут, УДХК 500 мг/сут. В феврале 2011 г. снова поступил на лечение: к предыдущим жалобам присоединились затрудненное дыхание, увеличение и вздутие живота, боль в правом подреберье. По результатам обследования установлен диагноз «Первичный склерозирующий холангит, правосторонний экссудативный плеврит, асцит». Больному рекомендована пересадка печени от живого родственного донора. В марте и апреле 2011 г. получал лечение на базе торакального отделения Полтавской областной клинической больницы, где осуществлялось передеривирование правой плевральной полости с извлечением 2 и 2,5 л серозного экссудата. Пациент также прошел курс терапии в г. Нюрнберге (Германия) по поводу жалоб на боль в позвоночнике, затруднения при самостоятельном передвижении. По результатам биопсии бедренной кости выявлен выраженный остеопороз, был поднят вопрос о необходимости проведения пункции печени и исключения цирроза. Пункционная биопсия выявила облитерацию желчных протоков с фибротическими изменениями. МР-холангиография продемонстрировала наличие измененных участков желчных путей. Окончательный диагноз: «Состояние после абсцедирующего холангита на фоне холецисто- и холедохолитиаза. Синдром мальабсорбции с выраженным остеопорозом, дефицит цинка».

В обсуждении клинического случая докладчик отметил, что УДХК, часто используемая в лечении ПСХ, уменьшает клинические и биохимические проявления холестаза, однако не повышает продолжительность жизни и не отсрочивает необходимость трансплантации. Для повышения эффективности лечения целесообразно назначение S-аденозилметионина, который нормализует синтез желчных кислот, обеспечивает детоксикацию гидрофобных желчных кислот, восстанавливает текучесть и полноту клеточных мембран. Рекомендацией по схеме терапии ПСХ является прием УДХК per os 15-25-30 мг/кг/сут + S-аденозилметионин (Гептрал) 800 мг/сут внутривенно 2 р/сут 7 дней с последующим переходом на пероральный прием 1600 мг/сут.



Заведующая кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, представитель Украины в Европейской федерации ассоциаций пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом, член президиума Украинской гастроэнтерологической ассоциации, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Дмитриевна Звягинцева предложила к обсуждению интересный клинический случай, связанный с лекарственным поражением печени. За медицинской помощью обратилась пациентка 58 лет с жалобами на слабость, тошноту, кожный зуд, тяжесть в правом подреберье. При обследовании отмечались синдромы цитолиза и холестаза. При

проведении УЗИ патологических изменений не выявлено. В предшествующий месяц больная принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), пантопразол, а также пищевую добавку на основе черного стеблелиста. Первоначально обратилась за помощью в одну из клиник г. Лондона (Великобритания), где проходила обследование и лечение. В период с августа по сентябрь 2012 г. лечилась дома самостоятельно, принимала холестирамин и УДХК. В январе 2013 г. в связи с сохраняющимися жалобами на астеновегетативный синдром, незначительный кожный зуд, а также с учетом высоких показателей цитолиза и холестаза была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение. При лабораторном мониторинге показатели синдромов цитолиза и холестаза колебались от высоких до средневисоких. Повторное УЗИ показало, что имеет место гепатомегалия, структура печени крупнозернистая. Проведение фиброгастроуденоскопии продемонстрировало наличие эрозивной гастро- и дуоденопатии. Возможные вирусное и аутоиммунное поражения печени были исключены при обследовании.

На основании данных клинических исследований, анамнеза и лабораторных тестов больной поставлен диагноз: «Лекарственный гепатит высокой степени активности с синдромами цитолиза и холестаза». Пациентке был назначен S-аденозилметионин (Гептрал) 1600 мг/сут внутривенно в течение 14 дней с дальнейшим переходом на 400 мг 2 р/сут per os в течение 1,5 мес. Уже через 2 мес лечения Гептралом уровень АСТ снизился с исходных 714 до 132 ед/л, АЛТ — с 831 до 179 ед/л, билирубина — с 28 до 20 мкмоль/л. Отвечая на вопрос о том, какова причина улучшения состояния пациентки, профессор Т.Д. Звягинцева отметила, что вряд ли это было прекращение приема пищевой добавки. Так, в литературе описаны случаи острого гепатита вследствие токсического действия стеблелиста, при которых, несмотря на отмену пищевой добавки, через 3 нед требовалась пересадка печени. Учитывая отсутствие сопутствующих факторов, которые могли повлиять на состояние пациентки, можно утверждать, что улучшение ее состояния было достигнуто благодаря применению S-аденозилметионина.

В основе лечебного эффекта S-аденозилметионина — препарата с доказанными антиоксидантными и гепатопротекторными свойствами — лежит внутриклеточная реакция синтеза глутатиона. При достаточном количестве глутатиона гепатоцит наименее подвержен токсическому действию метаболитов лекарственных препаратов, и при определенных условиях может происходить их детоксикация. В клинических исследованиях внутривенное введение Гептрала в суточной дозе

800 мг на протяжении 7-14 дней с переходом на пероральный прием 400-800 мг в течение 14 дней приводило к восстановлению функции печени и нормализации клинико-лабораторных признаков лекарственных повреждений.

Выступающая подчеркнула, что выявление лекарственных гепатитов сопряжено со значительными сложностями, поэтому правильный диагноз устанавливается достаточно редко. Лекарственные поражения печени выявляются на стадии развернутой клинической картины, поэтому важно знать свойства каждого препарата и условия, при которых проявляются их нежелательные эффекты. Для коррекции лекарственных гепатитов необходимо отменить препарат, вызвавший заболевание, провести детоксикационную терапию и назначить гепатопротектор, при этом препаратом выбора может быть S-аденозилметионин (Гептрал).



Заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета, вице-президент Украинской гастроэнтерологической ассоциации, доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак также поделился случаем из практики. Женщина 42 лет обратилась с жалобами на головную боль, сопровождающуюся легким головокружением, тошнотой, тремором конечностей, слабостью и бессонницей. Жалобы на периодическую головную боль отмечаются с 2006 г. При осмотре отмечается подавленное состояние пациентки, кожные покровы обычной окраски, влажные, на коже отдельные телеангиоэктазии. ЧСС

108 уд/мин, артериальное давление — 160/90 мм рт. ст. При пальпации печени — гепатомегалия, печень плотнотканной консистенции с закругленным краем. Ранее с подобными жалобами не обращалась. Периодически принимала НПВП для купирования головной боли. Условия жизни хорошие, занимает руководящую должность, живет одна. Со слов пациентки: курит, периодически принимает алкоголь. Семейный анамнез отягощен: мать умерла в молодом возрасте от цирроза печени неизвестной этиологии.

По словам докладчика, учитывая наличие у пациентки вегетативной дисфункции, следует рассмотреть наиболее вероятные причины его возникновения, к которым относятся эндокринная (дисфункция щитовидной железы, гипогликемия, патология надпочечников), неврологическая патология (гипоталамический синдром, эпилепсия), сердечно-сосудистые нарушения и абстинентный синдром. Проведенное обследование исключило наличие эндокринной патологии. С учетом возможного токсического генеза заболевания в целях уточнения функционального состояния печени большой проведены биохимические тесты (АСТ — 237 Ед/л, АЛТ — 95 Ед/л, ГГТП — 121 г/л, ЩФ — 2830 нмоль/л, билирубин общий — 28,9 мкмоль/л). Таким образом, выявлено увеличение показателей печеночных трансаминаз, ЩФ, ГГТП, уровень АСТ превышал АЛТ более чем в 2 раза, отмечена гипербилирубинемия за счет непрямой фракции. УЗИ подтвердило увеличение печени: толщина правой доли — 14,7 см, левой — 8,3 см, хвостатой — 2,1 см. Эхогенность паренхимы повышена, структура мелкозернистая, сосудистый рисунок сглажен, на основании чего сделано заключение о гепатомегалии, диффузных изменениях печени. Дальнейшие исследования не подтвердили наличия вирусного поражения печени (гепатитов В и С), антигладкомышечные антитела не выявлены. Сочетание вегетативной дисфункции и токсического поражения печени позволило предположить отравление этанолом. Скрининговый тест на выявление нарушений, связанных с применением алкоголя, дал положительный результат. **Впоследствии при личной беседе с врачом пациентка призналась в ежедневном употреблении алкоголя, который использовала как антидепрессант и снотворное средство.** Необходимость временно отказаться от потребления алкоголя в связи с косметическими процедурами привела к развитию абстинентного синдрома.

Был установлен диагноз: «Алкогольная болезнь печени, хронический алкогольный гепатит умеренной активности; алкогольный фиброз печени F2, синдром абстиненции». Выявленные изменения определяют этиотропную и патогенетическую терапию с целью уменьшения воспалительных изменений, снижения фиброгенеза и лечения сопутствующей патологии. Пациентке было рекомендовано полностью отказаться от употребления алкоголя; кроме того, ей была проведена дезинтоксикационная терапия и назначен S-аденозилметионин (Гептрал) 800 мг/сут внутривенно в течение 10 дней, затем перорально 1200 мг/сут 1 мес. После курса терапии Гептралом у пациентки нормализовались АД и было констатировано отсутствие цитолиза, о чем свидетельствовали нормальные показатели АЛТ и АСТ.

Профессор О.Я. Бабак отметил, что S-аденозилметионин (Гептрал) широко изучался у пациентов с алкогольным абстинентным синдромом и депрессивным расстройством. В качестве примера докладчик привел исследование российских ученых, целью которого было изучение активности Гептрала при лечении депрессивных расстройств и патологического влечения к алкоголю (при алкогольном абстинентном синдроме), а также гепатотропного действия препарата (Н.Н. Иванец и соавт., 2001). Гептрал является эффективным препаратом при лечении депрессивных состояний у больных с алкогольным абстинентным синдромом, проявляя не только гепатопротекторное, но и анксиолитическое и антидепрессантное действие. На основании полученных результаты авторы рекомендуют Гептрал для комплексного лечения больных алкоголизмом, начинать его использовать следует при остром абстинентном синдроме.

В заключение докладчик подчеркнул, что при опросе пациентов следует учитывать возможность предоставления ими неправдивой информации в отношении потребления алкоголя, особенно это касается женщин. Интерес к данной патологии обусловлен высокой частотой злоупотребления алкоголем, течением алкогольной болезни печени под маской других заболеваний, а также распространенностью сокрытия факта алкогольной зависимости пациентами. Важно обеспечить адекватность диагностики для рациональной медикаментозной коррекции.

Подготовила **Катерина Котенко**
Фото автора