

Урсодезоксихолевая кислота при холестатических заболеваниях печени: механизмы действия и клинический опыт

Под холестазом (от греч. *chole* – желчь и *stasis* – стояние) понимают уменьшение или полное прекращение оттока желчи вследствие нарушения ее образования, экскреции и/или выведения. Патологический процесс может локализоваться на любом участке от синусоидальной мембраны гепатоцита до дуоденального сосочка. В последнем случае речь идет о механической желтухе, при которой происходят обструкция и/или механическое повреждение внепеченочных желчных протоков, зачастую требующие вмешательства хирургов. Гастроэнтерологам и терапевтам чаще приходится иметь дело с внутрипеченочным холестазом, который развивается при многих заболеваниях печени. В данном обзоре перечислены причины и механизмы развития внутрипеченочного холестаза, а также рассмотрены возможности патогенетической терапии с применением урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Причины, механизмы и последствия внутрипеченочного холестаза

С анатомо-физиологической точки зрения внутрипеченочный холестаза – это уменьшение поступления в двенадцатиперстную кишку желчи при отсутствии механического повреждения и обструкции магистральных желчных протоков. В более развернутом определении внутрипеченочный холестаза рассматривают как клинико-биохимический синдром, который развивается вследствие нарушения внутрипеченочной секреции и/или транспорта желчи и приводит к аккумуляции желчных солей в гепатоцитах и крови. В патогенезе наибольшее значение придается повреждению секреторного аппарата гепатоцитов и желчных канальцев, что ведет к нарушению секреции желчи, реабсорбции и секреции жидкости и электролитов (Щербинина М.Б., 2013; Степанов Ю.М., 2012; Anstee Q.M., Day C.P., 2012).

Выделяют два уровня холестаза: экстрагепатобулярный, связанный с повреждением внутрипеченочных желчных протоков, и интрагепатобулярный – гепатоцеллюлярный или каналикулярный. Уровень определяется маркерами холестаза. Экстрагепатобулярный холестаза характеризуется повышенным уровнем γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) с повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ) более чем в 3 раза. При гепатоцеллюлярном холестаза отмечается повышение уровня только ГГТП. Повышение уровня ГГТП и активности ЩФ в 1,5-2 раза свидетельствует о каналикулярном холестаза (Щербинина М.Б., 2013).

С точки зрения этиологии и клиники А.О. Буеверов (2010) выделяет гепатоцеллюлярный и обструктивный холестаза. Гепатоцеллюлярный холестаза можно наблюдать практически при любом гепатите: остром и хроническом, разной этиологии – вирусном, алкогольном, лекарственном, аутоиммунном, обусловленном дефицитом α_1 -антитрипсина, реже – при амилоидозе и различных острых и хронических нарушениях кровообращения. Канальцевый, или обструктивный, холестаза проявляется в первую очередь так называемым синдромом «исчезающих желчных протоков» (дуктопения), при котором происходит атрезия или гипоплазия внутрипеченочных протоков, как при ряде синдромов, сопровождающихся внутрипеченочным холестаза, например при первичном билиарном циррозе, аутоиммунном холангите, первичном склерозирующем холангите, саркоидозе и многих других заболеваниях.

Изучено несколько моногенных наследственных заболеваний печени, в патогенезе и клинической манифестации которых значительную роль играет внутрипеченочный холестаза. Это доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаза (мутации генов АТР8В1 и АВСВ11, кодирующих белки-транспортеры желчных солей, аутосомно-рецессивное наследование), моногенный холелитиаз, обусловленный мутацией АВСВ4, гетерогенная группа фиброкистозных

болезней печени (аутосомно-доминантная поликистозная почечная болезнь с поражением печени, поликистозная болезнь печени, билиарные гамартумы, кисты холедоха, врожденный печеночный фиброз, болезнь и синдром Кароли), общими чертами которых являются эмбриональные пороки дуктальной пластины, расширение внутрипеченочных желчных протоков и в разной степени выраженный фиброз печени (Щербинина М.Б., 2013).

Врач практически любой специальности может столкнуться с проблемой лекарственного холестаза. Описаны гепатотоксические реакции практически на все лекарственные препараты, и в 80% случаев лекарственные поражения печени проявляются либо холестаза в чистом виде, либо в сочетании с воспалением, то есть холестатическим гепатитом. В качестве примера молекулярных механизмов поражения печени при лекарственном холестаза можно привести ингибирование экспортной помпы желчных солей, осуществляемое, например, такими препаратами, как циклоспорин, рифампицин, глбенкламид и эстроген-содержащие контрацептивы. Чаще всего внутрипеченочный холестаза вызывают такие лекарственные средства, как эстрогены и анаболические стероиды, которые могут привести к развитию очень тяжелого холестатического гепатита, а также антибиотиками, противотуберкулезные и противоопухолевые препараты, цитостатики (А.О. Буеверов, 2010).

Внутрипеченочный холестаза является одним из пусковых механизмов патологических изменений в печени при любых ее поражениях. Он создает условия для поддержания воспалительных реакций, содействуя их хронизации, а впоследствии сопровождается органическими нарушениями. Холестаза, существующий в течение нескольких дней, вызывает потенциально обратимые ультраструктурные изменения. Персистирующий холестаза с сопутствующим воспалением и реакцией соединительной ткани несет в себе угрозу стимуляции процессов фиброгенеза в ткани печени с формированием цирротических изменений в короткие сроки, а также способствует возникновению различных осложнений (острая почечная недостаточность, острые эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, кровотечения) (Щербинина М.Б., 2013). Поэтому холестаза является одной из важнейших терапевтических мишеней при заболеваниях печени.

Патогенетическое обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты при холестаза

Основными направлениями в терапии синдрома холестаза признаны устранение причинного фактора, восстановление нарушенных механизмов транспорта желчи от мембраны гепатоцита до кишечника и купирование клинических симптомов заболевания. Этиотропное лечение многих заболеваний печени не разработано, а при алкогольных и лекарственных холестазах абстиненция

и отмена причинных препаратов также далеко не всегда приводят к разрешению холестаза, поэтому большинству пациентов назначается патогенетическое и симптоматическое лечение.

Урсодезоксихолевая кислота – третичная гидрофильная желчная кислота, которая в отличие от гидрофобных желчных кислот не оказывает цитотоксического действия. При систематическом приеме препаратов УДХК она становится основной желчной кислотой в гепатоцитах и в составе желчи (96-99% общего пула), вытесняя из оборота токсичные желчные кислоты – холевую, хенодесоксихолевую, литохолевую. Благодаря нормализации состава желчных кислот УДХК улучшает гепатобилиарный транспорт и реологические свойства желчи, а также оказывает холеретический эффект, поэтому в настоящее время является средством выбора для терапии холестатического синдрома различной этиологии. Кроме того, УДХК защищает мембраны гепатоцитов и холангиоцитов от повреждения токсическими желчными кислотами, поэтому может считаться гепатопротектором. Изучаются и другие полезные эффекты УДХК – гипохолестеринемический, иммуномодулирующий, антиоксидантный, антиапоптотический. Предполагаемые механизмы действия УДХК при холестаза показаны на рисунке.

До конца не ясно, какой из этих механизмов играет решающую роль в эффективности УДХК при лечении холестатических заболеваний печени. Очевидно, эффективность зависит как от особенностей заболевания, так и от его стадии. Например, на ранних стадиях первичного билиарного цирроза, когда экскреторная функция клеток печени еще не нарушена, защита холангиоцитов от токсического действия желчных кислот более значима, чем стимуляция билиарной секреции, в то время как на поздних стадиях стимуляция билиарной секреции имеет большее значение в предотвращении задержки в гепатоцитах гидрофобных желчных

кислот и других токсичных веществ (Paumgartner G., Beuers U., 2004).

На фармацевтическом рынке Украины УДХК представлена целым рядом генерических препаратов отечественного и зарубежного производства. В их числе – хорошо зарекомендовавший себя препарат Урсолив («Мега Лайфсайенсиз»).

Клиническое применение УДХК при холестатических заболеваниях

Европейская ассоциация по изучению болезни печени (EASL, 2009) рекомендует обязательное назначение УДХК в качестве базисной терапии при ряде холестатических заболеваний печени – первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите, муковисцидозе, прогрессирующем семейном холестаза 3 типа (PFIC 3), внутрипеченочном холестаза беременных, а вопрос о ее применении при лекарственном холестаза и доброкачественном семейном холестаза является предметом обсуждения (Барановский А.Ю. и соавт., 2012).

Доза УДХК 13-15 мг/кг массы тела в сутки при большинстве холестатических заболеваний имеет преимущество по соотношению эффективности (по биохимическому ответу) и стоимости в сравнении с низкими и высокими дозами (Angulo P., Dickson E.R., Theureau T.M. et al., 1999).

Длительный, пожизненный прием препаратов УДХК является единственным общепринятым подходом к консервативному лечению такого истинно холестатического заболевания, как первичный билиарный цирроз (ПБЦ). Известно, что такая терапия значительно и достоверно улучшает течение этой тяжелой болезни; единственной альтернативой остается трансплантация печени. Клиническая эффективность УДХК при ПБЦ оценена в ряде рандомизированных контролируемых исследований. Показано, что применение ее в дозе 13-15 мг/кг массы тела в сутки у пациентов с ПБЦ приводило к снижению в сыворотке крови уровня основных лабораторных маркеров холестаза, замедляло прогрессирование заболевания и способствовало увеличению продолжительности жизни больных без трансплантации печени (Byrne J.A. et al., 2002; Corpechot C. et al., 2000; Miloshevski M. et al., 2000; Широкова Е.Н., Золотаревский В.Б., 2002). Исследование с участием 192 пациентов, получавших УДХК в течение от 1,5 до

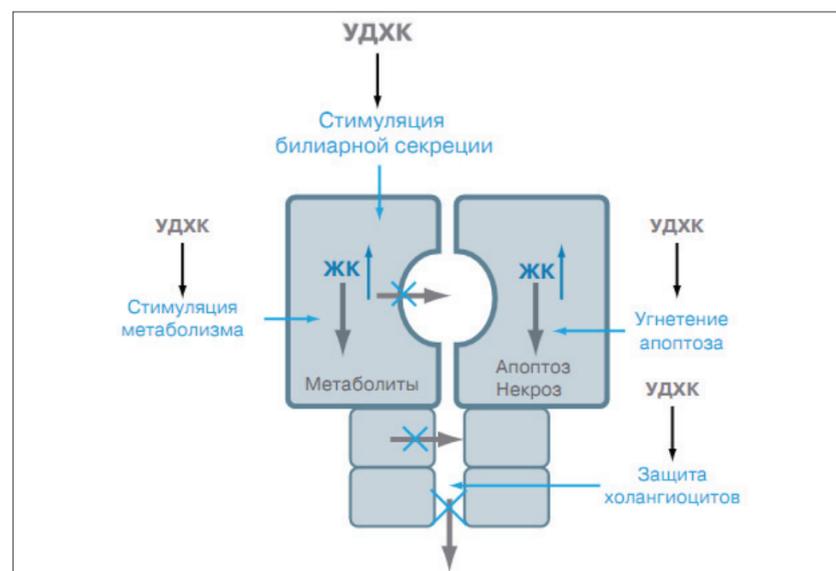


Рис. Предполагаемые механизмы действия УДХК при холестаза (Широкова Е.Н. и соавт., 2007)

14 лет, показало, что выживаемость у «ответчиков» на УДХК (ответ оценивался по уровню снижения активности ЩФ) была выше предсказанной по прогностической модели клиники Мейо и сопоставимой с общепопуляционной (Pares A., Caballeria L., Rodes J. et al., 2000).

Некоторые российские авторы описывают положительный клинический эффект УДХК у пациентов с хроническим гепатитом алкогольной этиологии: уменьшение выраженности астенического и диспептического синдромов, кожного зуда, снижение активности биохимических маркеров цитолиза (АЛТ, АСТ) и холестаза (ГТПП, ЩФ), уменьшение содержания общего билирубина в сыворотке крови (Ткачев А.В. и соавт., 1998; Маевская М.В., Буеверов А.О., 2006).

Е.Н. Широкова и соавт. (2007) изучали эффективность комбинированной терапии с включением УДХК в дозе 13-15 мг/кг/сут у 20 больных с холестатической формой алкогольной болезни печени (у 8 из них выявлена холестатическая форма алкогольного гепатита, а у 12 – холестаз на фоне алкогольного цирроза печени) и у 20 пациентов с ПБЦ (11 пациентов с I-II стадиями и 9 пациентов с III стадией заболевания). У всех больных на фоне 24-недельной терапии с применением УДХК отмечалась положительная динамика клинико-лабораторных и морфологических показателей. У большинства пациентов с ПБЦ III стадии в динамике сохранялись слабость, кожный зуд, желтушность кожи и склер, повышение уровня маркеров холестаза в сыворотке крови, гипоальбуминемия, однако перехода ПБЦ III стадии в ПБЦ IV стадии выявлено не было. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности УДХК в комплексной терапии данных заболеваний, особенно на ранних стадиях ПБЦ.

Имеются данные о положительном влиянии УДХК на лекарственный холестаз, в том числе обусловленный одним из наиболее часто вызывающих гепатотоксичность препаратов – амоксициллином/клавуланатом (Katsinelos P., Vasiliadis T., Xiarchos P. et al., 2000).

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) характеризуется кожным зудом с незначительным или умеренным повышением уровня аминотрансфераз и желчных кислот, появляющимися со второго или третьего триместра беременности и исчезающими сразу после родов. Хотя ВХБ не считается серьезной медицинской проблемой ввиду хорошего прогноза для матери, клинические исследования указывают на его связь с высоким риском неблагоприятных перинатальных исходов, включая преждевременные роды, дистресс и даже внутриутробную гибель плода. УДХК является единственным средством фармакотерапии холестатических заболеваний печени во время беременности, которое рекомендовано Американской гастроэнтерологической ассоциацией (Mahadevan U. et al., 2006). Выбор экспертов обусловлен тем, что УДХК хорошо переносится и считается безопасной для беременной и плода. УДХК не только защищает гепатоциты печени матери от повреждающего действия токсичных желчных кислот, но и снижает риск их попадания в амниотическую жидкость и кровотоки плода.

У. Васк и соавт. (2012) выполнили систематический обзор 9 рандомизированных контролируемых исследований (из них 3 двойных слепых), в которых сравнивались результаты различных способов лечения ВХБ. Проанализированы данные о 454 пациентках, из которых 207 получали только препараты УДХК, 70 – плацебо, 42 – холестирамин, 36 – дексаметазон в течение 1 недели, затем плацебо 2 недели, 65 – S-аденозилметионин, 34 не получали никакого лечения. Результаты применения всех вышеперечисленных медикаментозных средств были попарно сравнены с данными использования плацебо и препаратов УДХК. Прием

УДХК в сравнении с остальными препаратами с высокой достоверностью уменьшал кожный зуд ($p < 0,001$), способствовал нормализации показателей АЛТ ($p < 0,001$) и АСТ ($p < 0,001$), уровня желчных кислот в сыворотке крови ($p < 0,001$). Кроме того, на фоне лечения УДХК отмечалось достоверное снижение частоты преждевременных родов ($p < 0,01$), улучшение состояния плода ($p < 0,01$) и значительно меньшая потребность в нахождении новорожденных в отделении интенсивной терапии ($p = 0,046$). Авторы считают, что проведенный метаанализ позволяет говорить о серьезной доказательной базе эффективности УДХК при ВХБ. Прием УДХК приносит очевидную и весьма ощутимую пользу как беременной, так и плоду.

Е. Wikstrom Shemer et al. (2012) исследовали морфологические изменения в плаценте после родоразрешения женщин с синдромом внутрипеченочного холестаза.

Сравнивалась морфология плаценты от женщин с нормальным протеканием беременности и женщин с холестазом, не получавших лечения, и пациенток, принимавших препараты УДХК. Оценивались общий объем плаценты, площадь поверхности ворсинок и капилляров, число синцитиальных узлов, показатели развития коллагена. Авторы установили, что ВХБ неблагоприятно отражается на состоянии плаценты, что чрезвычайно опасно для плода. В плацентах обследованных, получавших УДХК, наблюдалось существенное сокращение развития коллагена по сравнению как с пациентками, не получавшими лечения, так и с женщинами, принимавшими другие препараты. Результаты исследования являются дополнительным подтверждением целесообразности применения УДХК у данной категории пациенток. УДХК благоприятно влияет не только на состояние беременной женщины, но и на

морфологические характеристики плаценты, что является залогом благополучного развития плода.

Выводы

Таким образом, внутрипеченочный холестаз является распространенным клинико-биохимическим синдромом, определяющим особенности течения и прогноз многих хронических заболеваний печени, а при холестазе беременных – перинатальные исходы. Универсальным средством терапии холестаза любой этиологии является УДХК, эффективность и безопасность которой доказаны в клинических исследованиях и на практике. В Украине качественный препарат УДХК в капсулах с дозировкой по 250 мг доступен под названием Урсолив («Мега Лайфсайенсиз»).

Подготовил Дмитрий Молчанов



УРСОЛИВ

Урсодезоксихолевая кислота

капсулы
250 мг

№50

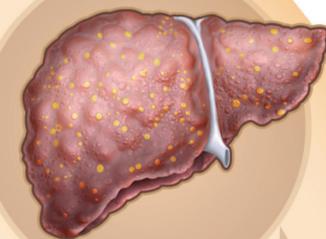
Время
растворять
камни



Урсолив —
родом из Италии!



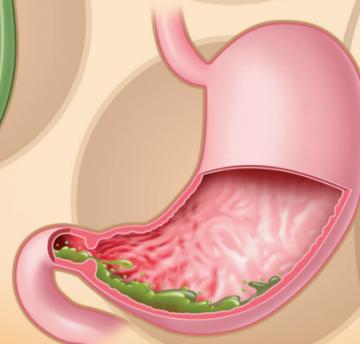
Стеатогепатит



Холестериновые
камни



Рефлюкс
гастрит



MEGA
We care

Информация для врачей и работников здравоохранения
ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО «МЕГА ЛАЙФСАЙЕНСИЗ ПАБЛИК КОМПАНИ ЛИМИТЕД» В УКРАИНЕ:
03035, г. Киев, Соломенская пл. 2, офис 100
Тел.: (044)248-80-16, тел./факс: (044)537-01-60