

# Патогенетическая терапия кожного зуда у пациентов с холестазом

13-14 июня в г. Днепр проходила научно-практическая конференция «Новейшие технологии в теоретической и клинической гастроэнтерологии». В рамках мероприятия были проведены 4 пленарных заседания и 2 симпозиума, посвященные последним достижениям в сфере диагностики и лечения патологии органов пищеварения с позиции доказательной медицины. С докладом «Практические аспекты дифференциальной диагностики кожного зуда, обусловленного холестазом» выступила профессор кафедры гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук Елена Ивановна Сергиенко.



Е.И. Сергиенко

— Кожный зуд — не частое, но мучительное проявление, осложняющее течение холестатических заболеваний печени. Болезненный кожный зуд существенно снижает трудоспособность и качество жизни пациентов, приводит к нарушениям сна, вызывает депрессию. Дифференциация причины этого симптома представляет интерес не только для дерматологов и гастроэнтерологов, но и других специалистов.

Кожный зуд без первичного поражения кожи может свидетельствовать о соматической патологии и часто сопровождается заболеваниями гепатобилиарной системы с синдромом холестаза, а также может присутствовать при хронической болезни почек, эндокринных нарушениях (сахарном диабете, гипер- и гипопаратиреозе), заболеваниях соединительной ткани, крови (эритремии, парапротеинемии), психических расстройствах, злокачественных новообразованиях, протозойных и глистных инвазиях, как побочный эффект от приема лекарственных средств.

Кожный зуд на фоне холестаза может наблюдаться при инфекционных, генетических, метаболических, аутоиммунных поражениях печени, которые приводят к внепеченочной билиарной обструкции и/или внутрипеченочному нарушению экскреции желчи (гепатоцеллюлярный, каналкулярный, дукулярный виды холестаза).

Согласно данным современных научных исследований, в формировании кожного зуда при холестазе имеют значение центральные и периферические механизмы: повышенная стимуляция рецепторов кожи пруритогенами (желчные кислоты, эндогенные опиаты, гистамин, лизофосфатидная кислота, цитокины), повышение тонуса опиоидных и дисбаланс серотониновых структур головного мозга. Эти изменения возможны на фоне генетических мутаций, приводящих к развитию холестаза (мутации генов белков — транспортеров гепатобилиарного переноса фосфатидилсерина, фосфатидилхолина, желчных солей), а также нарушений биохимических процессов в клетках печени (транссульфирование, транссульфирование) и других (K. Tajiri, Y. Shimizu, 2018).

Кожный зуд на фоне холестаза не является патогномоничным проявлением конкретного заболевания, поэтому для установления причины необходимо изучить данные анамнеза, клинических и лабораторных исследований. Одной из характерных особенностей холестатического зуда является его циркадный ритм с наибольшей интенсивностью в вечерние и ночные часы, а также в тепле. У женщин он усиливается в прогестероновую фазу менструального цикла, во время заместительной гормональной терапии и на поздних сроках беременности, что указывает на роль женских половых гормонов в патогенезе зуда. Хотя у 25-50% больных с холестазом кожный зуд носит генерализованный характер, другой его специфической особенностью является локализация в области спины (в 70% случаев) или на конечностях, в частности — ладонях и подошвах.

На первых этапах заболевания у пациентов, как правило, отсутствуют первичные изменения кожи. Однако из-за длительного зуда и постоянного расчесывания возможно покраснение кожи, появление линейных уртикарий, эксфолированных папул, трещин и корок в местах расчесов и их инфицирование.

Чрезвычайно важным при выборе оптимальной тактики ведения пациентов с гепатобилиарной патологией и холестатическим зудом является дифференциация вне- и внутрипеченочного холестаза. На первом этапе определяется уровень билирубина и его фракций, уробилиногена мочи, активность печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, протромбинового времени, в ряде случаев — измерение концентрации медикаментов в крови. Далее для уточнения этиологии заболевания применяются дополнительные лабораторные маркеры. Так, при подозрении на аутоиммунную этиологию холестаза необходимо определить типичные аутоантитела (ANA или NF, ASMA, LKM1). При первичном билиарном

циррозе определяются антимитохондриальные антитела и общий уровень иммуноглобулинов класса М. Для подтверждения инфекционного генеза поражения печени необходима серологическая диагностика гепатитов. Инструментальная диагностика должна обязательно включать ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей для исключения диффузного или очагового процесса. При отсутствии четкого понимания этиологии необходимо проведение компьютерной томографии с контрастированием, магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, диагностической биопсии печени.

Лечение гепатобилиарной патологии, сопровождающейся синдромом холестаза и кожным зудом, предполагает лечение основного заболевания печени и желчевыводящих путей. При внутрипеченочном холестазе проводится этиотропная и/или патогенетическая терапия. К сожалению, кардинальное устранение причины возможно только при алкогольной болезни печени и ее вирусных заболеваниях. Эффективным направлением в лечении пациентов с внепеченочной билиарной обструкцией в ситуациях, когда проведение этиотропного лечения невозможно, является билиарный дренаж.

Лекарственная терапия холестатического кожного зуда включает следующие направления: выведение пруритогенов, воздействие на метаболизм пруритогенов путем их трансформации в менее токсичные метаболиты, влияние на опиоидные рецепторы, экспериментальный подход. При синдроме холестаза с наличием зуда традиционно описывается применение холестирамина, рифампицина, налтрексона и сертралина, но анализ данных литературы указывает на отсутствие строгой доказательной базы для этих препаратов.

На фоне холестатических заболеваний печени рекомендуется поэтапное ступенчатое лечение кожного зуда. Препаратом 1-й линии считается холестирамин (уровень доказательности 2B). Несмотря на хорошую переносимость, он имеет ряд побочных эффектов: нарушает всасывание витаминов А, D, E, К и некоторых лекарственных препаратов, вызывает мальабсорбцию, запоры, анорексию и дискомфорт со стороны пищеварительного тракта. Рифампицин относится ко 2-й линии фармакологического лечения (уровень доказательности 2A). Основными ограничениями при использовании рифампицина для лечения хронического холестатического зуда являются гепатотоксичность при длительном применении препарата (более 2 недель), высокий риск развития гемолитической анемии, почечной недостаточности, тромбоцитопении. Есть сведения об эффективности антагонистов  $\mu$ -рецепторов в снижении интенсивности неукротимого кожного зуда, что позволило отнести антагонисты опиоидных рецепторов (налтрексон) к 3-й линии терапии (уровень доказательности 2B). Налтрексон противопоказан пациентам с наркотической зависимостью, тяжелой печеночной недостаточностью. Сертралин, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, относится к лекарственным средствам 4-й линии для лечения холестатического кожного зуда (уровень доказательности 2C). При отсутствии положительного эффекта от стандартных методов терапии согласно рекомендациям EASL следует рассмотреть возможность применения экспериментальных методов лечения и ранней трансплантации печени.

Препаратом выбора для патогенетического лечения больных с холестазом является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Это гидрофильная экзогенная нетоксичная третичная желчная кислота, содержание которой в естественном пуле желчных кислот человека составляет всего 4%. Доказано, что прием УДХК приводит к улучшению секреторной способности гепатоцитов, увеличению пассажа желчи, уменьшению энтерогепатической циркуляции гидрофобных желчных кислот, оказывающих токсический эффект на мембраны гепатоцитов и билиарный

эпителий, снижению литогенного индекса желчи, усилению желудочной и панкреатической секреции, подавлению апоптоза и выработки провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 2, 6, интерферона- $\gamma$ ), нормализации антигенов HLA-DR на поверхности клеточных мембран, ингибированию пролиферативной активности фибробластов, связанной с фактором роста тромбоцитов, стабилизации клеточных мембран и антиоксидантному действию (С.В. Морозов, Ю.А. Кучерявый, 2015). Разнообразные механизмы действия обуславливают многообразие показаний к назначению лекарственного средства. Применяют УДХК при острых и хронических гепатитах (включая аутоиммунные), токсических (в том числе алкогольных) поражениях печени, первичном склерозирующем холангите, неалкогольной жировой болезни печени, первичном билиарном циррозе (до формирования выраженной циррозной трансформации печени), холестатическом гепатозе беременных, муковисцидозе, желчекаменной болезни, для лизиса рентгеноконтрастных холестеролиновых конкрементов в желчном пузыре (не более 15 мм в диаметре) у пациентов с функционирующим желчным пузырем. При холестатических заболеваниях печени различного генеза средняя суточная доза УДХК составляет 12-15 мг/кг массы тела. В зависимости от тяжести патологии суточная доза может увеличиваться до 20-30 мг/кг в 2-3 приема.

Европейским стандартом УДХК является Урсофальк компании «Др. Фальк Фарма ГмбХ». Препарат производится по инновационным технологиям в Германии и применяется во многих странах. Стабильность и высокое качество

действующего вещества препарата Урсофальк обеспечивает не только быстрое купирование клинических и лабораторных симптомов, но и ряд долгосрочных последствий, таких как замедление прогрессирования заболевания, улучшение субъективного статуса и качества жизни, уменьшение смертности (уровень доказательности А-В). Урсофальк выпускается в различных лекарственных формах: суспензия для орального применения с мерным стаканчиком (для детей с рождения и больных с затрудненным глотанием), капсулы 250 мг, таблетки 500 мг, покрытые пленочной оболочкой. Это позволяет подобрать каждому пациенту ту форму лекарственного средства, которая будет для него наиболее удобна.

Патофизиологические механизмы зуда разнообразны, и применение препаратов в соответствии со ступенчатыми алгоритмами и рекомендациями не всегда приводит к его регрессированию, что говорит о недостаточности современных фармакологических методов, о необходимости разработки дополнительных, более эффективных лекарственных средств. Но при лечении заболеваний печени, сопровождающихся холестазом, обосновано пролонгированное применение препарата Урсофальк.

Подготовила Виктория Бандалетова



Урсодезоксихолевая кислота

# Урсофальк®

Оригінальний препарат УДХК  
з доведеною ефективністю та безпекою

Дозування та тривалість терапії Урсофальком

При захворюваннях біліарного тракту: <sup>1,2</sup>	При захворюваннях печінки: <sup>1,2</sup>
<p><b>Дискінезія жовчного міхура</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-7 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• курсами по 1-3 місяці</li> </ul>	<p><b>Первинний біліарний цироз</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 13-15 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• постійно</li> </ul>
<p><b>Хронічний безкам'яний холестит</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-7 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• курсами по 1-3 місяці</li> </ul>	<p><b>Первинний склерозуючий холангіт</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15-25 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• постійно</li> </ul>
<p><b>Біліарний сладж</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8-10 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• курсами по 3-6 місяців</li> </ul>	<p><b>Алкогольна хвороба печінки</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 13-15 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• 6 місяців</li> </ul>
<p><b>Холестероз жовчного міхура</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-15 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• 6-12 місяців та більше</li> </ul>	<p><b>Вірусний гепатит</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• 6-12 місяців та більше</li> </ul>
<p><b>ЖКХ (жовчокам'яна хвороба)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-15 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• 6-18 місяців</li> </ul>	<p><b>Неалкогольний стеатогепатит</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 13-15 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• 12 місяців та більше</li> </ul>
<p><b>Постхолестектомічний синдром</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-7 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• курсами по 1-3 місяці</li> </ul>	<p><b>Ураження печінки при муковисцидозі</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20-40 мг/кг маси тіла на добу</li> <li>• постійно</li> </ul>
<p><b>Біліарний рефлюкс</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• по 1 капсулі 250 мг на ніч</li> <li>• від 10-14 днів до 2 місяців</li> </ul>	<p><b>Внутрішньопечіноковий холестаз вагітних</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-20 мг/кг маси тіла на добу, на 1-3 прийоми</li> <li>• три тижні</li> </ul>
<p><b>Профілактика колоректального раку</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8-15 мг/кг на день</li> <li>• безперервно на довгий час</li> </ul>	<p><b>Профілактика гепатоцелюлярної карциноми</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 250-750 мг на день</li> <li>• безперервно на довгий час</li> </ul>

- Зменшує симптоматику<sup>1-3</sup>
- Сповільнює прогресування<sup>1</sup>
- Захищає від ускладнень<sup>2</sup>
- Збільшує тривалість життя<sup>3</sup>

<sup>1</sup> J. et al. Am J Gastroenterol. 2006; 101(7):1528-38. <sup>2</sup> Lindor KD et al. Mayo Clinic Proc. 1997; 72:1137-43. <sup>3</sup> Weijs A et al. Gastroenterology. 2006; 130(3): 712-20. <sup>4</sup> Tazaki K, Fujiwara S, Ohkawa S, Miyakawa K, Tamai S, Hirakawa S, et al. Ursodeoxycholic acid is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14(11):1669-76. <sup>5</sup> Itoh S, Kono M, Akimoto T. Patients treated with ursodeoxycholic acid: three case reports. Clin Exp Dermatol. 2007; 32(4):398-400. <sup>6</sup> Watanabe T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. Hepatol Res. 2008; 38(2):123-31. <sup>7</sup> Liu Y, Qian F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2006; 31(3):350-2. <sup>8</sup> Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 22(9):783-9.

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування. Зберігати у недоступному місці для дітей. Макс. протривалість та глибокі реакції. Урсофальк суспензія РТ № ЦА/3746/01/01 від 02.10.2015. Урсофальк капсули РТ № ЦА/3746/01/01 від 09.10.2015. Урсофальк таблетки РТ № ЦА/3746/03/01 від 18.12.2015. Ексклюзивний дистрибутор: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лисна, 30а, м. Київ, Пуща-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03, drfalkpharma.de

Виробник: Dr. Falk Pharma GmbH (Німеччина)

Постачальник: Альфа Фарма АГ (Швейцарія)