

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ С ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫМ ХОЛЕСТАЗОМ

Э.П. Яковенко, А.В. Яковенко, А.Н. Иванов, Н.А. Агафонова,
А.С. Прянишникова, А.В. Каграманова
Кафедра гастроэнтерологии ФУВ РГМУ, Москва

Обсуждается проблема внутрипеченочного холестаза (ВХ), являющегося синдромом острых и хронических заболеваний печени или самостоятельным заболеванием, сопровождающимся морфологическими и биохимическими изменениями, связанными с нарушением оттока желчи. Преставлены подходы к терапии ВХ с использованием лекарственных средств, воздействующих на определенные звенья патогенеза холестаза: Гептрала® – биологически активного соединения, аналогичного натуральному внутриклеточному адеметионину, и препаратов урсодеоксихолевой кислоты (УДХК). Гептрал® относится к группе гепатопротекторов с антидепрессивной активностью, оказывает холеретическое и холекинети-ческое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами. Прием УДХК приводит к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот в энтерогепатической циркуляции, предупреждая тем самым их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и на эпителий билиарных протоков, а также оказывает иммуномодулирующее и противовоспалительное действие.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз, желчные кислоты, Гептрал®, урсодеоксихолевая кислота

Внутрипеченочный холестаз (ВХ) является синдромом острых и хронических заболеваний печени или самостоятельным заболеванием с наличием определенных морфологических и биохимических признаков, связанных с нарушением оттока желчи от гепатоцита до печеночных протоков и как следствие – уменьшением ее поступления в 12-перстную кишку. ВХ может развиваться в результате нарушения образования и транспорта желчи на уровне гепатоцита на фоне гепатоцеллюлярной патологии или является следствием повреждения внутрипеченочных протоков. Эти причины могут сочетаться [19].

Механизмы желчеобразования и секреции желчи

Процессы синтеза и секреции желчи являются жизненно необходимыми. С желчью из организма выделяется большое количество токсических эндогенных и экзогенных ксенобиотиков (билирубин, ряд липофильных субстанций, таких как лекарства, токсины), холестерин. Желчь (желчные кислоты), эмульгируя пищевой жир, участвует в процессах пищеварения и всасывания, в т. ч. жирорастворимых витаминов. Желчные кислоты являются стимулятором панкреати-

ческой секреции, моторной функции желчного пузыря и кишечника, участвуют в механизмах предупреждения избыточного бактериального роста в кишечнике.

Формирование желчи включает:

- захват из крови ряда компонентов желчи на уровне базолатеральной мембраны;
- метаболизм, а также синтез новых составляющих желчи и их транспорт от синусоидального к билиарному полюсу гепатоцитов;
- выделение их через каналикулярную (билиарную) мембрану в желчные каналулы;
- поступление в желчные протоки портальных трактов [8, 19].

Через базолатеральную мембрану гепатоцитов из плазмы крови (из пространств Диссе) в цитоплазму гепатоцитов поступают желчные, аминокислоты, неконъюгированный билирубин, глюкоза и ряд эндогенных и экзогенных ксенобиотиков, в т. ч. лекарственных средств, растительных стеролов и др. Эти процессы осуществляются благодаря Na^+ - K^+ -АТФазе в составе базолатеральных мембран, а также семейству специфических и неспецифических, обладающих перекрестной реактивностью белков-переносчиков органических анионов. Функционирование Na^+ - K^+ -АТФазы

обеспечивает энергетический потенциал и ионное равновесие клетки, а также нормальную текучесть (проницаемость) клеточных мембран. К основным белкам-переносчикам относятся: транспортирующий органические анионы белок, транспортирующий Na^+ /желчные кислоты белок, Na^+ - H^+ - и Na^+ - HCO_3^- -ионообменники, осуществляющие перенос билирубина, желчных кислот, стероидных гормонов, лекарственных препаратов, ионов и других субстратов через синусоидальную мембрану и поддерживающие в гепатоцитах нормальный уровень pH.

В гепатоците из холестерина синтезируются две первичные желчные кислоты: холевая и хенодезоксихолевая, которые конъюгируются с аминокислотами – глицином или таурином. Конъюгация обеспечивает их растворимость в воде, делает устойчивыми к преципитации ионами кальция и снижает их прохождение через клеточные мембраны. В гепатоцит из энтерогепатической циркуляции поступают также конъюгированные и деконъюгированные первичные желчные кислоты: первые – в неизменном виде, а вторые после реконъюгации вновь секретируются в желчь.

Вторичные желчные кислоты – дезоксихолевая и литохолевая, кото-

рые образуются в кишечнике в результате микробного метаболизма хенодезоксихолевой кислоты соответственно, попадая из энтерогепатической циркуляции в гепатоцит, конъюгируются. Дезоксихолевая кислота связывается с глицином или таурином и циркулирует вместе с первичными желчными кислотами. Литохолевая кислота оказывает повреждающий эффект как на гепатоциты, так и на эпителий желчных протоков. Но после конъюгации с сульфатами (наряду с глицином и таурином) ее всасывание и поступление в энтерогепатическую циркуляцию резко снижаются. Последнее имеет огромный биологический смысл, а именно: сохранение целостности гепатоцитов и билиарного эпителия. Реже в энтерогепатическую циркуляцию включается урсодезоксихолевая кислота (УДХК), которая является продуктом микробной модификации первичных желчных кислот. Максимальное содержание ее в общем пуле желчных кислот не превышает 5 %.

Внутриклеточный транспорт желчных кислот от базолатеральной до каналикулярной мембраны гепатоцита осуществляется цитозольными протеинами (3- α -гидроксистероиддегидрогеназой и др.). В этот процесс также вовлекаются эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи. Большое значение придается трансцитозольному везикулярному транспорту желчных кислот, билирубина и липидсодержащих субстанций. Время прохождения компонентов желчи от базолатеральной до каналикулярной мембраны составляет около 10 минут [8]. На базальной и каналикулярной мембранах гепатоцита локализуется семейство протеинов множественной лекарственной резистентности, с которыми связывается устойчивость опухолевых клеток к химиотерапии, а также перенос компонентов желчи через базолатеральную мембрану гепатоцита в синусоид.

Экскреция компонентов желчи из гепатоцита в каналулы против градиента концентраций является чрезвычайно важным и легкоповреждаемым процессом, который осуществляется с участием АТФ-зависи-

мых транспортных белков. К транспортным системам каналикулярного полюса гепатоцита относятся: специфический белок-переносчик (экспортирующая помпа) желчных кислот, мультиспецифический переносчик органических анионов (билирубина, желчных кислот, глутатиона, растительных стеролов и др.), белок-переносчик для фосфолипидов, белки-ионообменники и др. [15, 18].

Механизмы билиарной экскреции включают:

- активный транспорт простых молекул с участием АТФ-зависимых помп на билиарном полюсе гепатоцита;
- экзоцитоз липид- и протеинсодержащих везикул;
- индуцированная желчными кислотами везикулизация молекул фосфолипидов из поверхности каналикулярных мембран;
- пассивный ток жидкости в каналулы из пространств Диссе через плотные межклеточные соединения.

В результате в каналулы поступают желчные кислоты и их соли, а также ряд других осмотически активных веществ (глутатион, бикарбонаты). Последние участвуют в формировании зависимой и не зависимой от желчных кислот фракций желчи, составляющих по 225 мл/сут каждая. Вода диффундирует в каналулы по осмотическому градиенту из синусоидов через плотные межклеточные соединения в среднем по 150 мл/сут.

Те соединения, которые активно транспортируются из гепатоцитов в каналулы и участвуют в формировании желчи, обозначаются как первичные компоненты желчи (конъюгированные желчные кислоты, органические анионы и др.). Они не способны проходить через межклеточные соединения каналулы. Первичные компоненты желчи, в первую очередь желчные кислоты, обладают холеретической активностью. Молекулы, пассивно поступающие в каналулы через межклеточные соединения, обозначаются как вторичные компоненты желчи. В их состав входят вода, электролиты, глюкоза, ионы кальция.

Ток желчи в каналулах обеспечивается активной каналикулярной секрецией и сокращением периканаликулярных нитей актина, которые индуцируются конъюгированными желчными кислотами. Из каналулы желчь через промежуточные каналулы Геринга поступает в экстралобулярные (портальные) желчные протоки, которые, соединяясь между собой, образуют долевые печеночные протоки, а затем и общий желчный проток [22].

ВХ может развиваться на уровне гепатоцита или внутрипеченочных желчных протоков. Соответственно этому выделяют интралобулярный холестаз, обусловленный поражением гепатоцитов (гепатоцеллюлярный) и каналулы (каналикулярный), а также экстралобулярный (духтулярный), связанный с поражением внутрипеченочных портальных и междолевых желчных протоков [9].

Этиопатогенез холестаза

Этиология и механизмы развития холестаза многофакторны. Так, интралобулярный (гепатоцеллюлярный и каналикулярный) холестаз может быть обусловлен вирусными, алкогольными, лекарственными, токсическими поражениями печени, врожденными и приобретенными метаболическими нарушениями, включающими жировую болезнь печени (стеатоз и стеатогепатит), доброкачественный возвратный внутрипеченочный холестаз, холестаз беременных, муковисцидоз, α -1-антитрипсиновую недостаточность и др. [1, 19].

Большинство из перечисленных этиологических факторов приводит к нарушению биохимических процессов в гепатоците, таких как транسمетилирование и транссульфирование. В результате угнетения реакций транسمетилирования в гепатоцеллюлярных мембранах снижается содержание фосфолипидов, падает активность Na^+ - K^+ -АТФазы и других белков-переносчиков, что нарушает текучесть мембран, а также захват и выведение компонентов желчи. Нарушение реакций транссульфирования уменьшает клеточные запасы тиолов и сульфатов (глутатиона, таурина и др.),

которые являются главными детоксикационными субстанциями в отношении эндогенных и экзогенных ксенобиотиков, включая желчные кислоты, а также обладают выраженным антиоксидантным эффектом. Их дефицит наряду с накоплением компонентов желчи обуславливает в конечном итоге цитолиз гепатоцитов при холестазах любого генеза.

Таким образом, в механизме развития интралобулярного холестаза имеет значение снижение текучести базолатеральных и/или каналикулярных мембран гепатоцитов, ингибирование Na^+ - K^+ -АТФазы и других мембранных переносчиков, транслокация последних с билиарного на синусоидальный полюс гепатоцита. Определенная роль в нарушении тока желчи отводится повреждению цитоскелета гепатоцита, нарушению целостности каналикул и сохранности их функций, а также сочетанию нескольких факторов [20].

Экстралобулярный (дуктулярный) холестаз имеет место при первичном билиарном циррозе печени (ПБЦ), первичном и вторичном склерозирующем холангите, билиарной атрезии, болезни Кароли и др. [12]. Экстралобулярный холестаз развивается в результате повреждения эпителия желчных протоков и нарушения их проходимости. В ряде случаев имеет значение нарушение метаболизма желчных кислот, которые не секретируются в желчные каналы и поступают в кровь через базолатеральную мембрану, а также изменение их состава, в первую очередь увеличение концентраций токсичных литохолевой и дезоксихолевой кислот [15].

При холестазе избыточная концентрация компонентов желчи вызывает ряд печеночных и системных поражений [9]. Основная роль принадлежит детергентному действию как токсичных, так и нормальных желчных кислот. Последние приводят к повреждению клеточных мембран, в т. ч. митохондриальных, блокаде синтеза АТФ, накоплению цитозольного кальция, активации интрацеллюлярных гидролаз и некрозу гепатоцитов. Желчные кислоты ингибируют регенерацию гепатоцитов, активизируют фиброге-

нез, индуцируют экспрессию антигенов класса I главного комплекса гистосовместимости, предрасполагая к развитию иммунных повреждений. Внепеченочные проявления токсического эффекта желчных кислот обусловлены инкорпорацией последних в клеточные мембраны различных органов, повышением концентрации цитозольного кальция, усилением процессов перекисного окисления липидов с накоплением в клетках избыточного количества агрессивных перекисей. Наиболее известными системными проявлениями, связанными с высокой сывороточной концентрацией желчных кислот, являются гемолиз эритроцитов, дегрануляция тучных клеток, нарушение функций лимфоцитов, формирование гиперкинетического типа кровообращения, особенно у больных циррозом печени.

Аккумуляция холестерина в гепатоцитах и сыворотке крови приводит к угнетению процессов трансметилирования мембранных фосфолипидов, падению активности Na^+ - K^+ -АТФазы и других белков-переносчиков, к инкорпорации холестерина в клеточные мембраны, что резко снижает их текучесть. Помимо печеночных нарушаются функции мембран клеток почек и др. органов, эритроцитов, тромбоцитов, что вносит свою лепту в развитие системных поражений при холестазе.

Избыточное содержание билирубина в гепатоцитах снижает потребление кислорода в митохондриях, разобщает окислительное фосфорилирование, что приводит к дегенерации печеночных клеток. Накопление в гепатоцитах и других клетках тяжелых металлов, в частности меди, усиливает и поддерживает на высоком уровне перекисидацию липидов, вызывающую цитотоксический эффект.

Нарушение выведения с желчью цитокинов, особенно фактора некроза опухоли и интерлейкина-1, приводит к повышению содержания в клетках свободных радикалов, нарушению жирового обмена с развитием гипертриглицеридемии и снижением активности липопротеиновой липазы и синтеза простагландинов.

Клинико-морфологические проявления ВХ

Тяжесть и выраженность клинических симптомов при ВХ чрезвычайно вариабельны. Интралобулярный холестаз в большинстве случаев протекает бессимптомно, и единственным его проявлением является нарушение биохимических проб печени. Клинически значимые симптомы свойственны экстралобулярному холестазу, обусловленному поражением эпителия желчных протоков. Они однотипны и не зависят от этиологии и механизмов развития.

В основе формирования клинических симптомов лежат три фактора:

- избыточное поступление элементов желчи в кровь;
- уменьшение количества или отсутствие желчи в кишечнике;
- воздействие компонентов желчи на печеночные клетки, каналикулы и эпителий желчных протоков.

При регургитации желчи в кровь появляются такие симптомы, как кожный зуд, желтуха, ксантомы, ксантелазмы, темная моча, а также системные поражения: острая печеночная недостаточность, развитие острых язв и эрозий в желудке, кровотечения, повышенный риск развития эндотоксемии и септических осложнений [19]. Дефицит желчи в кишечнике сопровождается стеатореей, синдромом мальабсорбции, дефицитом жирорастворимых витаминов, нарушением минерализации костей. Постоянное присутствие в избыточном количестве компонентов желчи в гепатоцитах и канальцах приводит к некрозу последних и развитию признаков печеночно-клеточной недостаточности. Если холестаз не разрешается, то через 3–5 лет формируется цирроз печени.

При морфологическом исследовании печени выявляются признаки собственно холестаза: стаз билирубина в гепатоцитах, канальцах и клетках Купфера, дистрофические изменения гепатоцитов, некоторые из них могут быть окружены мононуклеарными клетками. Также наблюдаются признаки, отражающие этиологические и патогенетические механизмы, приведшие к развитию холестаза: дистро-

фия, некрозы гепатоцитов, внутридольковая и/или портальная инфильтрация, нарушение архитектоники печени и др.

Диагностика холестаза

Лабораторная диагностика холестаза основывается на определении в крови щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего билирубина и его фракций, холестерина, аминотрансфераз. Это тот минимальный набор биохимических тестов, который позволяет не только подтвердить, но и с определенной степенью достоверности установить его уровень и механизм развития. Исследование изоферментов ЩФ, лейциноаминопептидазы, 5-нуклеотидазы, желчных кислот не имеет преимуществ перед вышеуказанными показателями и несущественно повышает их диагностическую значимость [19].

Повышение уровня ЩФ в сыворотке крови является характерным признаком холестаза. Однако это может наблюдаться и при ряде физиологических состояний (в период роста, во II и III триместрах беременности), при переливании плацентарного альбумина, а также при заболеваниях костей (болезни Педжета, деформирующем остеартрозе, остеомалиции, переломах, асептических некрозах, опухлях, метастатических поражениях), при гипер-, гиперпаратиреозе, акромегалии, цистаденоме поджелудочной железы, злокачественной лимфоме и других опухолях, сердечной недостаточности, интестинальной ишемии.

В редких случаях при наличии признаков холестаза уровень ЩФ может быть нормальным или даже низким. Это связано с несколькими причинами: врожденной гипофосфатемией, дефицитом магния и цинка, необходимых для активации фермента, пернициозной анемией, гипотиреозом, кахексией, лечением антикоагулянтами. Следует отметить, что у пожилых больных отмечается более низкий уровень ЩФ, чем у юных.

Повышение уровня ГГТП является довольно специфичным и постоянным признаком ВХ. В то же время при высоком уровне ЩФ и нормальном

ГГТП следует предполагать наличие или внепеченочных причин повышения уровня ЩФ, или врожденных дефектов метаболизма желчных кислот. Конъюгированная гипербилирубинемия является специфичной для холестаза в том случае, если одновременно отмечается повышение уровня ЩФ. Однако она выявляется непостоянно и ее наличие свидетельствует о тяжелом поражении гепатоцитов или желчных протоков. В то же время нормальный уровень билирубина не исключает холестаза.

Гиперхолестеринемия является частым, но непостоянным признаком холестаза. При выраженных паренхиматозных поражениях печени, особенно при развитии цирроза, содержание холестерина в крови падает. Низкий уровень холестерина при холестатических поражениях печени является неблагоприятным прогностическим признаком. При внутрипеченочном, так же как и при внепеченочном холестазе, отмечается гиперлипидемия за счет липопротеидов низкой плотности (α_2 - и β -фракции) и особых Х-липопротеидов.

Уровень сывороточных аминотрансфераз при внутрипеченочном холестазе остается нормальным или его повышение не превышает нормальные показатели в 2,0–2,5 раза.

Активность этих ферментов зависит главным образом от патологического процесса в печени, лежащего в основе холестаза.

Важная роль в исключении ВХ принадлежит ультразвуковому исследованию (УЗИ) и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). Характерным признаком блокады внепеченочных желчных путей является надстенотическое расширение протоков, в т. ч. внутрипеченочных (данные УЗИ). С помощью ЭРХПГ выявляются уровень и выраженность механической блокады желчных путей. С внедрением в клиническую практику неинвазивной магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (альтернатива ЭРХПГ) существенно расширились возможности диагностики локализации холестаза, снизилось число осложнений, развивающихся при использовании ЭРХПГ.

Лечение хронических заболеваний печени, протекающих с холестазом

Основными направлениями в лечении ВХ признаны воздействие на причинный фактор, восстановление нарушенных механизмов транспорта желчи от базолатеральной мембраны гепатоцита до кишечника и купирование клинических симптомов забо-

НОВЫЕ ВАКАНСИИ И РЕЗЮМЕ каждый день



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ИНТЕРНЕТ-РЕСУРС
ДЛЯ ПОИСКА РАБОТЫ И ПОДБОРА ПЕРСОНАЛА
НА РЫНКЕ ФАРМАЦИИ, МЕДИЦИНЫ И КОСМЕТИКИ

WWW.PHARMPERSONAL.RU

левания [19]. Этиологическое лечение при синдроме холестаза является проблематичным. Оно приемлемо и эффективно при механической желтухе (различные виды операций по декомпрессии желчной системы). При алкогольных и лекарственных холестазах отмена препаратов и воздержание от приема алкоголя далеко не всегда разрешают холестаз. И лишь эксклюзивно, в качестве каузальной терапии, используется пересадка печени. Большинству больных назначается патогенетическое и симптоматическое лечение.

Известно, что в механизме развития интралобулярного холестаза существенная роль 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 — трансметилировании, транссульфурировании и аминопропилировании. В связи с тем что 48 % метионина метаболизируется в печени, концентрация адеметионина и его функциональная активность наиболее выражены в гепатоцитах. Адеметионин является главным донором метильных групп более чем в 100 реакциях трансметилирования. Одним из важнейших

результатов 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.

После отдачи метильных групп большому количеству молекул (фосфолипидам, нуклеиновым кислотам, белкам, гормонам и др.) адеметионин превращается в S-аденозилгомоцистеин, который включается в реакции транссульфурирования. В результате этих реакций в клетках увеличивается синтез тиолов (цистина, таурина, глутатиона) и сульфатов — главных детоксикационных агентов в отношении экзогенных и эндогенных ксенобиотиков, включая компоненты желчи. Адеметионин участвует в реакциях аминопропилирования таких компонентов, как путресцин, спермидин, спермин. В результате восстанавливается и стабилизируется структура рибосом, стимулируются процессы пролиферации гепатоцитов и регенерации печени [3, 16].

В многочисленных исследованиях показано, что при хронических заболеваниях печени существенно снижается детоксикационная функция гепатоцитов с накоплением в них экзогенных и эндогенных ксенобиотиков в результате абсолютного или относительного дефицита детоксицирующих субстанций, основным из которых является глутатион. Последний

играет ключевую роль в конъюгации внутриклеточных токсических агентов, является ловушкой для продуктов перекисного окисления липидов, препятствует связыванию реактивных метаболитов с важными интрацеллюлярными структурами, предупреждая развитие некроза гепатоцитов. Печень является главным органом, в котором происходят синтез, метаболизм и внутриорганный транспорт глутатиона. У здоровых лиц в печеночных клетках депонировано около 90 % глутатиона, у больных хроническими заболеваниями печени алкогольной и неалкогольной этиологии отмечено существенное снижение его содержания как в гепатоцитах, так и в других органах [3, 4].

Низкая концентрация глутатиона обусловлена двумя причинами: снижением его биосинтеза из цистеина в результате нарушения функций и/или уменьшения числа гепатоцитов или в связи с его избыточной деградацией, индуцированной повышенной активностью ГГТП [6]. Низкий уровень глутатиона в гепатоцитах резко повышает гепатотоксический эффект различных ксенобиотиков и тем самым способствует развитию или усугубляет патологические процессы в печени. Следовательно, использование препаратов, повышающих концентрацию глутатиона в печеночных клетках, является патогенетически обоснованным и необходимым при хронических заболеваниях печени различной этиологии. Особенно это касается паци-

Таблица Патогенетические подходы к терапии внутрипеченочного холестаза

Механизмы холестаза	Этиология	Препараты первого выбора
Снижение проницаемости (текучести) базолатеральной и/или каналикулярной мембраны гепатоцитов	Алкогольные и лекарственные поражения печени, беременность	Гептрал® (адеметионина 1,4-бутандисульфат)
Ингибирование Na^+ - K^+ -АТФазы и других мембранных переносчиков	Лекарственные поражения печени, бактериальные инфекции (особенно эндотоксинные)	Гептрал®
Разрушение цитоскелета гепатоцитов, нарушение цитоплазматического везикулярного транспорта	Гепатиты вирусные, алкогольные, лекарственные, циррозы печени, эндотоксемии, сепсис, доброкачественный возвратный холестаз	Гептрал®
Нарушение формирования мицелл желчи, изменение состава желчных кислот	Идиопатические холестазы. Заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением состава нормальной микрофлоры, парентеральное питание, синдром Зеллвегера	Препараты УДХК
Нарушение целостности каналикул (мембран, микрофиламентов, клеточных соединений)	Лекарства, пероральные контрацептивы, бактериальные инфекции, болезнь Байлера	Гептрал®
Нарушение целостности эпителия протоков и их проходимости	ПБЦ, первичный и вторичный склерозирующий холангит, состояние после пересадки печени, идиопатическая дуктопения, билиарная атрезия, болезнь Ходжкина	УДХК, можно в сочетании с Гептралом®

ентов с наличием косвенного маркера дефицита глутатиона в организме — повышенной активностью ГГТП.

Из лекарственных средств, воздействующих на определенные звенья патогенеза холестаза, в настоящее время используются два: адеметионин (Гептрал®) и урсодеоксихолевая кислота [5, 7, 10, 17]. Гептрал® представляет собой биологически активное соединение, аналогичное натуральному внутриклеточному адеметионину. В результате лечения Гептралом® нормализуется текучесть (проницаемость) клеточных мембран, повышается активность Na^+ - K^+ -АТФазы, увеличивается энергетический потенциал клетки, улучшается захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и выделение в желчные канальцы. В печеночных клетках увеличивается синтез и содержание тиолов (глутатиона, таурина, сульфатов), которые обладают защитным действием от цитотоксического эффекта свободных радикалов, желчных кислот и других токсических компонентов, поступающих или образующихся в гепатоците, в т. ч. и биологических субстанций, вызывающих кожный зуд (пруритогенов). В ряде исследований установлено, что Гептрал® снижает продукцию фактора некроза опухоли α и усиливает синтез противовоспалительного интерлейкина-10, что существенно расширяет его терапевтический потенциал при заболеваниях печени [14, 21].

УДХК — третичная желчная кислота, образующаяся в гепатоцитах и кишечнике, является гидрофильной и нетоксичной. Прием УДХК приводит к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот в энтерогепатической циркуляции, тем самым предупреждая их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий билиарных протоков, а также оказывает иммуномодулирующее и противовоспалительное действие [7, 15].

В таблице представлен дифференцированный подход к назначению патогенетической терапии при холестазе [2].

Таким образом, основным показанием к назначению Гептрала® является гепатоцеллюлярный и/или кана-

ликулярный холестаз, в механизме которого ведущая роль принадлежит следующим факторам:

- снижению текучести (проницаемости) базолатеральной и/или каналькулярной мембраны гепатоцитов в результате алкогольных и лекарственных поражений печени, а также при беременности;
- ингибированию Na^+ - K^+ -АТФазы и других мембранных переносчиков при токсических воздействиях на печень (лекарства, бактериальные субстанции, эндотоксины, например при сепсисе);
- нарушению целостности цитоскелета, включая канальцы с блокадой внутриклеточного и каналькулярного транспорта компонентов желчи при острых и хронических циррозах печени различного генеза, сепсисе, возвратном (доброкачественном) ВХ, эндотоксемии, использовании пероральных контрацептивов.

Эффективность Гептрала® в лечении холестатических заболеваний печени, в основе которых лежат аутоиммунные повреждения эпителия билиарных протоков с некрозом и облитерацией (первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита, идиопатической дуктопии, склерозирующего холангита после трансплантации печени и др.) оценивается неоднозначно. Если на ранней стадии первичного билиарного цирроза некоторые авторы отмечали положительный эффект от назначения препарата (уменьшение зуда, снижение активности ЩФ), то при развернутой картине болезни наблюдалось лишь кратковременное улучшение.

Гептрал® назначают по 10 мл (800 мг) внутривенно или внутримышечно в течение 10–15 дней, а затем по 400 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки. Продолжительность курса лечения составляет в среднем 2 месяца [13]. Препарат не следует назначать при азотемии, в I и II триместрах беременности. С учетом того что Гептрал® обладает антидепрессивным и тонизирующим эффектом, его рекомендуется принимать в первой половине дня.

Препараты УДХК (Урсофальк, Урсосан и др.) назначают по 15–30 мг/

кг/сут до разрешения холестаза, а при заболеваниях, сопровождающихся врожденным нарушением метаболизма желчных кислот, нередко при ПБЦ и первичном склерозирующем холангите — в течение длительного времени [11, 12].

Ниже представлены примерные формулировки диагноза наиболее часто встречающихся в клинической практике поражений печени, протекающих с интрабiliary холестазом, и схемы их лечения:

1. Острый токсический (алкогольный) гепатит с интрабiliary холестазом.

Лечение:

- полное исключение алкоголя;
- Гептрал® по вышеуказанной схеме.
- при высокой активности процесса (повышении уровня аминотрансфераз в 10 и более раз в сочетании с конъюгированной гипербилирубинемией) — Гептрал® по вышеуказанной схеме + преднизолон 30–40 мг с поэтапным снижением дозы по 5 мг в неделю до полной отмены.

2. Алкогольный (неалкогольный) стеатогепатит низкой или умеренной степени активности с интрабiliary холестазом.

Лечение:

- полное исключение алкоголя, диета с содержанием белка 1,5 г/кг/сут;
- Гептрал® по вышеуказанной схеме или по 400 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки в течение 1–2 месяцев;
- витамины В₁₂, В₁, В₆ в общепринятых дозах парентерально в течение 10 и более дней, фолиевая кислота по показаниям;
- пищеварительные ферменты без желчных кислот (Креон 10 000 и др.).

3. Интрабiliary холестаз, обусловленный приемом определенного лекарственного препарата (например, половых гормонов).

Лечение:

- отмена препарата;
- Гептрал® по вышеуказанной схеме принимать до разрешения холестаза (при существенном повышении уровня ЩФ одновременно принимать УДХК).

Заключение

Современные клинические и экспериментальные исследования не только подтвердили эффективность Гептрала® в разрешении интралобулярного холестаза, но и выявили другие положительные эффекты

препарата при лечении хронических заболеваний печени. Было установлено, что Гептрал® обладает протективным действием при гипоксии и оксидативном стрессе, что особенно значимо у больных циррозом печени, предупреждает повреждение

митохондрий при приеме алкоголя. Полученные данные существенно расширяют показания к назначению Гептрала® при острых и хронических заболеваниях печени, в т. ч. в отсутствие интралобулярного холестаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бугаев А.О. Лекарственные поражения печени как причина внутрипеченочного холестаза // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005. № 6. С. 1–5.
2. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А. и др. Внутрипеченочный холестаз – от патогенеза к лечению // Практикующий врач. 1998. № 13 (2). С. 20–24.
3. Bianchi G, Buganesi E, Ronchi M, et al. Glutathione kinetics in normal man and in patients with liver cirrhosis. *J Hepatology* 1997;26(3):606–13.
4. Burgunder JM, Lauterburg BH. Decreased production of glutathione in patients with cirrhosis. *Eur J Clin Invest* 1987;17:408–14.
5. Catalano F, Scarponi S, Cesa F, et al. Efficacy and safety of intravenous S-Adenosyl-L-Methionine therapy in the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Drug Invest* 1992;4(Suppl. 4):78–82.
6. Chawla RK, Lewis FW, Kutner MH, et al. Plasma cysteine, cystine, and glutathione in cirrhosis. *Gastroenterology* 1984; 87:770–76.
7. De Caestecker JS, Jazrawi RP, et al. Ursodeoxycholic acid in chronic liver disease. *Cut* 1991;32:1061–65.
8. Erlinger S. Do intracellular organelles have any role in transport of bile acids by the hepatocytes. *J Hepatology* 1996;24:88–93.
9. Fallon MB, Anderson JM, Boyer JL. Intrahepatic cholestasis. In: Schiff L, Schiff E.R., eds. *Diseases of the liver*, 7th Ed. – Ed. – J.B.Lippincott comp., Philadelphia. 1993:343–61.
10. Frezza M, Terpin M. The use of S- adenosyl – L – methionine in the treatment of cholestasis disorders. A meta – analysis of clinical trials. *Drug Invest* 1992;4(Suppl. 4):101–08.
11. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;355:1570–80.
12. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995;332:924–33.
13. Manzillo G, Piccinino F, Surrenti C, et al. Multicentre double-blind, placebo-controlled study of intravenous and oral S-Adenosyl-L-Methionine cholestasis patients with liver disease. *Drug Invest* 1992; 4(Suppl. 4):90–100.
14. Martinez-Chantar ML, Garsia-Trevi-jano ER, Latasa MU, et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine syntesis in the pathogenesis of the liver injury. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1177S–1182S.
15. Nathanson MN, Boyer JL. Mechanisms and regulation of bile secretion. *Hepatology* 1991;14:551–54.
16. Osman E, Owen JS, Burroughs AK. Review article : S-Adenosyl-L-Methionine- a new therapeutic agent in liver disease ? *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:21–28.
17. Reichen J. Pharmacologic Treatment of cholestasis. In seminars in liver disease. Thieme Med. Publishers Inc. New York, 1993;13(3):302–15.
18. Schaffner F. Cholestasis. In Millward-Sadler G.H. Wright R., Arthur M.J.P., eds. *Liver and biliary disease. Pathophysiology, diagnosis and management*. WB Saunders Co. Ltd. London 1992:371–96.
19. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*, 10 th ed. Blackwell Sci. Publications – Oxford 1997:217–38.
20. Smith DJ, Gordon ER. Membrane fluidity and cholestasis. *J Hepatology* 1987;5:362–68.
21. Song Z, Barve S, Chen T, et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) modulates endotoxin stimulated interleukin-10 production in monocytes. *Am J Physiol Gastro Intest Liver Physiol* 2003;284:949–55.
22. Stremmel W, Tiribelli C, Vyska K. Multiplicity of sinusoidal membrane carrier systems of organic anions. In Tavaloni N., Berk P.D., eds. *Hepatic transport and bile secretion. Physiology and pathophysiology*. New York Raven Press 1993:225–34.