

# Холестатические заболевания печени: современные тенденции в диагностике и терапии. По материалам Международной встречи экспертов (Гейдельберг, Германия, 2008 год)

С.И. Ситкин, Т.В. Габруская

СПбГМА им. И.И. Мечникова, Военно-медицинская академия, СПбГПМА, Санкт-Петербург

*За последние годы наши знания о холестатических заболеваниях печени значительно расширились. Согласно Prof. A. Stiehl из University Clinic of Heidelberg (Германия), начало этому было положено знаменитым гепатологом Prof. Hans Popper (1903–1988) в Нью-Йорке. Он утверждал, что у пациентов с холестазом гепатоциты повреждаются желчными кислотами – и это утверждение открыло путь новым методам лечения. Впоследствии было доказано, что гидрофильные желчные кислоты (например, урсодеооксихолевая кислота (УДХК)) обладают защитными свойствами. По мнению Prof. Stiehl, УДХК (Урсофальк®) на протяжении многих лет остается «золотым» стандартом терапии холестатических заболеваний печени. В настоящее же время исследования все в большей мере сосредотачиваются на выявлении иных клинически благоприятных эффектов желчных кислот.*

## Первичный билиарный цирроз: увеличение продолжительности жизни без трансплантации печени

По мнению Prof. U. Leuschner (Interdisciplinary Specialists Center, Франкфурт, Германия), использование УДХК является единственным эффективным способом терапии, за исключением трансплантации печени, при первичном билиарном циррозе (ПБЦ). На встрече специалистов в Гейдельберге, спонсором которого выступил международный научный фонд Falk Foundation e.V., Prof. Leuschner утверждал: «Получены убедительные доказательства того, что использование желчных кислот достоверно продлевает продолжительность жизни больных без проведения трансплантации печени». Он также объяснил, почему более ранние исследования давали противоречивые результаты: «Для получения четких результатов исследования должны проводиться на протяжении, как минимум, 6–10 лет, УДХК должна назначаться в достаточно больших дозах, и лечение должно начинаться на ранних стадиях заболевания». В предыдущих исследованиях эти условия не всегда выполнялись.

## Существенное улучшение прогноза при терапии урсодеооксихолевой кислотой (Урсофальком®)

Prof. Leuschner заметил, что клинические исследования, качество которых удовлетворяет современным требованиям, продемонстрировали заметное улучшение прогноза у пациентов, которым была назначена УДХК. К примеру, исследование Parés et al., в которое вошли 192 больных ПБЦ, показало, что 10-летняя выживаемость пациентов, лечившихся УДХК, составила 96%, а пациентов, не получавших УДХК, согласно показателю риска Мэйо, – только 46%. Кроме того, выяснилось, что у пациентов группы УДХК реже наблюдаются желтуха, асцит и энцефалопатия.

## Выживаемость пациентов, начавших лечение УДХК на ранних стадиях заболевания, сравнима с таковой в здоровой популяции

Данное прогностическое преимущество было подтверждено десятилетним когортным исследованием, проведенным Ter Borg et al., в которое вошли 297 больных ПБЦ. Оно показало достоверное увеличение выживаемости больных при лечении УДХК. Как резюмировал Prof. Leuschner, «Если у пациентов на момент вхождения в исследование заболевание еще не прогрессировало до стадии цирроза, и уровень билирубина в сы-

воротке был в норме, выживаемость была сравнима с таковой в обычной популяции». Исследование Wesierska-Gadek et al., в которое вошли 127 больных с недавно диагностированным ПБЦ, также показало достоверное увеличение продолжительности жизни без трансплантации печени у пациентов группы УДХК по сравнению с контрольной группой, прогноз в которой оценивался с помощью показателя риска Мэйо.

## Преимущества комбинированной терапии УДХК и будесонидом

Современные исследования пытаются ответить на вопрос, можно ли еще улучшить благоприятные результаты терапии УДХК (12–16 мг на килограмм массы в день) путем комбинации с кортикостероидами. По словам Prof. Leuschner, наиболее эффективна комбинация УДХК и будесонида. Он привел в качестве примера одно из своих исследований, которое показало достоверное улучшение гистологической картины печени у пациентов, получавших комбинированную терапию УДХК (Урсофальк®) и будесонидом (Буденофальк®).

## Первичный склерозирующий холангит: заболеваемость до сих пор недооценена

Частота встречаемости первичного склерозирующего холангита (ПСХ) до сих пор сильно недооценивается. Сущность ПСХ заключается в прогрессирующем разрушении и облитерации мелких и/или крупных желчных протоков в результате воспаления. Его распространенность составляет 8,5/100000 человек, что лишь немного уступает распространенности ПБЦ (14,6/100000) и аутоиммунного гепатита (16,9/100000). Как уточнил Prof. Stiehl на встрече в Гейдельберге, «в США распространенность заболевания среди мужчин составляет 20,9/100000».

## Тесная связь ПСХ с воспалительными заболеваниями кишечника

ПСХ особенно часто встречается у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), прежде всего, с язвенным колитом. Примерно у 5–10% больных язвенным колитом развивается ПСХ. И, наоборот, около 70–80% пациентов, больных ПСХ страдают также и от ВЗК. Тем не менее, у больных ВЗК ПСХ часто остается незамеченным в течение долгого времени. Клинически, начальными симптомами часто являются утомляемость, желтуха, зуд, потеря веса, холангит и

боли в правой верхней области живота. Диагноз, по возможности, должен был поставлен до появления всех этих симптомов. Аналогично ПБЦ, лечение ПСХ должно начинаться на максимально ранних стадиях для увеличения шансов на успешные результаты терапии. Кроме того, у больных ПСХ достоверно повышен риск развития холангиокарциномы (около 8% больных страдают раком желчных протоков), а также риск колоректального рака и рака поджелудочной железы.

#### **УДХК (Урсофальк®) как препарат выбора**

Аналогично ПБЦ, препаратом выбора при ПСХ является УДХК (Урсофальк®). Согласно Prof. Stiehl, применение УДХК приводит к быстрому улучшению результатов печеночных функциональных тестов и в некоторых случаях к улучшению гистологической картины, сопровождающемуся значительным снижением признаков воспаления. УДХК при этом необходимо принимать в больших дозах, чем при ПБЦ: рекомендован прием 20–25 мг на килограмм массы тела в день. В случае развития стенозов крупных желчных протоков дополнительно требуется периодическое проведение эндоскопической дилатации. Prof. Stiehl заключил: «Комбинация УДХК и эндоскопической дилатации приводит к достоверному увеличению продолжительности жизни без проведения трансплантации печени».

#### **УДХК также снижает риск развития карциномы**

Терапия УДХК дает еще один результат, который достоверно улучшает прогноз: это снижение риска развития холангиокарциномы. Кроме того, риск рецидивов у пациентов с ПБЦ, которым проводится полипэктомия, достоверно снижается, если больные получали лечение УДХК.

#### **Аутоиммунный гепатит – последовательная терапия является ключевым моментом**

Согласно докладу Prof. A.W. Lohse из University Clinic Erppendorf (Гамбург, Германия), значительные успехи достигнуты в лечении аутоиммунного гепатита (АИГ). «Если не пытаться лечить это заболевание, прогноз его катастрофичен. Однако картина кардинально меняется, если пациенты проходят последовательную иммуносупрессивную терапию», – подчеркнул Prof. Lohse. Если заболевание не лечить, то более 60% пациентов умирает в течение всего лишь 5 лет. «Но если диагностировать болезнь на ранней стадии и назначить иммуносупрессивную терапию по индивидуальной схеме, – продолжил Prof. Lohse, – продолжительность жизни большинства пациентов становится сравнимой с таковой в обычной популяции».

#### **Иммуносупрессанты и стероиды как препараты выбора. Буденофальк® – эффективная и безопасная альтернатива преднизолону**

Препаратами выбора при лечении АИГ являются иммуносупрессанты. Обычно пациенты хорошо отвечают на суточную дозу преднизолона в 1 мг на килограмм массы тела. По словам Prof. Lohse, как только достигается ремиссия, суточную дозу необходимо еженедельно уменьшать на 10–20 мг и сразу начинать комбинированную терапию преднизолоном и азатиоприном (1–1,5 мг на килограмм массы тела в день). Необходимо сохранять суточную дозу преднизолона в 10 мг до нормализации уровня трансаминаз в сыворотке. Далее можно осторожно уменьшить дозу до 7,5 мг в день на три месяца, а затем до 5 мг в день, пока продолжительность ремиссии не составит хотя бы один год. С другой стороны, примерно у половины пациентов развиваются рецидивы заболевания. Тем не менее, риск рецидива может быть снижен путем повышения суточной дозы азатиоприна до 2 мг на килограмм массы тела.

Перед отменой азатиоприна должен приниматься на протяжении трех-четырёх лет. Согласно Prof. Lohse, получены достоверные данные в пользу того, что буденофальк (Буденофальк®) является эффективной альтернативой преднизолону, причем с достоверно меньшим числом побочных эффектов. Эти данные в настоящее время подтверждаются в рамках европейского мультицентрового исследования.

#### **Всегда необходимо помнить об overlap-синдроме**

При лечении пациентов с АИГ врач всегда должен помнить о возможности overlap-синдрома. Наиболее частый случай – overlap-синдром АИГ и ПБЦ. Согласно Prof. Lohse, многие пациенты наряду с симптомами АИГ демонстрируют и симптомы, специфичные для ПБЦ или для ПСХ. Наиболее часто встречающийся overlap-синдром АИГ и ПБЦ наблюдается примерно у 10–20% пациентов. Тем не менее, границы весьма нечеткие. Терапия в таких случаях включает в себя кортикостероиды (в том числе, Буденофальк®), азатиоприн и УДХК (Урсофальк®).

#### **Снижение риска выкидышей у пациенток с внутрипеченочным холестазом беременных**

Согласно Prof. U. Beuers из Academic Medical Center (Амстердам, Голландия), который также принимал участие во встрече специалистов в Гейдельберге, УДХК имеет большое значение и в терапии внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ). Примерно 1 из 1500 женщин страдает от холестаза в период беременности. Пациентки жалуются на зуд, анализы выявляют повышенный уровень трансаминаз и желчных кислот в сыворотке. Эти симптомы и лабораторные изменения спонтанно исчезают за две-три недели до родов. По словам Prof. Beuers, препаратом выбора в подобных случаях является УДХК (Урсофальк®). Лечение УДХК особенно важно для благополучия еще не рожденного ребенка, поскольку желчные кислоты не только улучшают симптоматику и результаты анализов у матери, но и нормализуют сроки беременности и, согласно ряду исследований, снижают риск выкидышей.

#### **Урсодеоксихолевая кислота имеет различные механизмы действия**

Основным эффектом УДХК является ее способность менять состав пула желчных кислот путем уменьшения числа гидрофобных и увеличения числа гидрофильных желчных кислот, считает Dr. V. Keitel из University Clinic of Düsseldorf (Германия). К тому же УДХК вызывает усиленную интеграцию транспортных белков (например, т.н. насоса солей желчных кислот и переносчика билирубина) в канальцевую мембрану, усиливая тем самым холерез: «Усиливается секреция желчи – повышается экскреция желчных кислот и фосфолипидов», – сказал Dr. V. Keitel. Помимо этого, УДХК обладает антиапоптотическим действием в отношении гепатоцитов и холангиоцитов, предотвращая тем самым запрограммированную гибель клеток и деструкцию гепатоцитов. Были описаны полезные иммуномодуляторные и противовоспалительные эффекты УДХК. Кроме того, имеются данные о потенциальном антифибротическом и антинеопластическом действии УДХК.

#### **Все лучше понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе заболеваний печени**

Prof. D. Keppler из German Cancer Research Center (Гейдельберг, Германия) считает, что в области диагностики и терапии заболеваний печени можно ожидать дальнейших достижений вследствие растущего понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе этих заболеваний. Особенно это относится к процессу образования и выделения желчи, процес-

су сложному и трудно контролируемому. Через транспортные белки в мембранах гепатоцитов желчь регулирует гепатобилиарную элиминацию ряда субстанций, продуцируемых организмом, а также лекарств. «Если эти индивидуальные насосы выйдут из строя, то в результате может произойти значительное нарушение этих функций», – подчеркнул Prof. Keppeler. В последние годы были достигнуты значительные успехи в понимании молекулярной природы транспортных механизмов, что, в свою очередь, позволило лучше понять патогенетические механизмы холестатических заболеваний печени и их генетические причины.

### **Прогрессирующий послешоковый склерозирующий холангит – новое заболевание**

Прогрессирующий послешоковый склерозирующий холангит, по словам **PD Dr. H. Kulaksiz** из University Hospital of Ulm (Германия), – новая разновидность гепатобилиарных нарушений, которая может быть рассмотрена как особая форма вторичного склерозирующего холангита, при которой происходит образование стриктур и дилатаций внутри- и внепеченочных желчных протоков. Насколько быстро может развиваться это заболевание, было показано в ходе долгосрочного (21 месяц) исследования, в которое вошли 29 человек. В результате серьезной травмы, хирургического вмешательства на сердце или аорте, бактериальной инфекции либо удаления сигмовидной кишки у них развился септический шок, за которым последовало развитие прогрессирующего склерозирующего холангита. 19 пациентов умерли в период наблюдения, трое перенесли трансплантацию печени, четверо ожидают донорских органов и трое с тяжелыми формами холестаза проходят терапию. Эндоскопическая дилатация и терапия УДХК приводят лишь к временному улучшению лабораторных показателей.

### **Трансплантация печени: осложнения, часто связанные с холестазом**

Как сказал **PD Dr. P. Sauer** из University Clinic of Heidelberg (Германия), развитие холестаза после трансплантации печени является диагностическим и терапевтическим вызовом

для врача. Многие осложнения после трансплантации органов могут привести к развитию холестаза. В качестве примеров, наряду с сосудистыми и билиарными осложнениями, отторжением органов и инфекциями в послеоперационном периоде, Dr. Sauer упомянул побочные эффекты иммуносупрессии, поздние билиарные осложнения и рецидив первичного заболевания в имплантированных органах в течение 6 месяцев после операции.

### **УДХК (Урсофальк®) – 25 лет терапии**

**Prof. G. Paumgartner** из Grobhadern Clinic (Мюнхен, Германия) подчеркнул, что эффективность УДХК (Урсофальк®) не подлежит никакому сомнению. УДХК используется уже на протяжении более 20 лет, вначале как пероральное средство для растворения желчных камней, в настоящее время, прежде всего, как препарат выбора при холестатических заболеваниях печени. Лечение УДХК также эффективно при прогрессирующем семейном внутривнутрипеченочном холестазе (ПСВХ) и фиброзно-кистозной дегенерации печени. Хорошо исследована эффективность УДХК в замедлении прогрессирования фиброза и цирроза печени у пациентов, начавших терапию на ранних стадиях заболеваний печени: «УДХК достоверно увеличивает продолжительность жизни без проведения трансплантации печени», – подвел итог Prof. Paumgartner.

### **Ингибирование апоптоза и цитопротекция**

Выступая в Гейдельберге, Prof. Paumgartner в качестве основных эффектов урсоедоксихолевой кислоты назвал защиту холангиоцитов от токсического воздействия гидрофобных желчных кислот, стимуляцию секреции желчных кислот из гепатоцитов в желчь, а также ингибирование апоптоза в гепатоцитах, вызываемого гидрофобными желчными кислотами. На начальной стадии холестатических нарушений очень важна защита гепатоцитов, в то время как холеретические эффекты УДХК приобретают все более заметное значение несколько позже – в процессе развития заболевания, считает Prof. Paumgartner. Ингибирование же апоптоза, по всей видимости, представляет собой наиболее важный эффект УДХК уже на поздних стадиях заболевания.