

# ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ. РОЛЬ И МЕСТО ПРЕПАРАТОВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ

*Е.Ю. Губская*

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

**Ключевые слова:** целиакия, функциональное состояние печени, печеночные пробы, безглютеновая диета, урсодезоксихолевая кислота.

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что у больных целиакией (глютеновой энтеропатией) криптогенные заболевания печени встречаются довольно часто. По данным одних источников, их можно выявить у 5—10% больных целиакией с бессимптомными изменениями лабораторных показателей функциональной активности печени (далее — печеночных проб) [5]. С другой стороны, распространенность целиакии при хронических диффузных заболеваниях печени выявляют в 10—15 раз чаще, чем в общей популяции [4]. Первые описания возможной связи целиакии с патологией печени приходятся на 1977 г. D.J. Pollock впервые описал пациентов с клиническими проявлениями мальабсорбции и умерших в Лондонской клинике за период 1930—1977 гг. Из 19 больных с бессимптомными изменениями лабораторных показателей функциональной активности печени у 5 была выявлена целиакия. При этом у двух из них был хронический гепатит, один скончался от цирроза, осложненного гепатоцеллюлярной карциномой. [6]. У всех больных были различные лабораторные отклонения со стороны функциональных печеночных проб. Дальнейшие исследования в этой области показали, что среди больных с глютеновой энтеропатией отмечается большое количество (47%) случаев бессимптомной гипертрансаминаземии (активность АЛТ > АСТ у всех больных) [7]. В другом исследовании, проведенном у 67 больных целиакией, у 5 (7,4%) была повышена активность щелочной фосфатазы [1]. Улучшение, вплоть до полной нормализации печеночных проб, отмечали многие исследователи, изучавшие эффективность и влияние безглютеновой диеты (полное исключение из рациона продуктов, содержащих пшеницу, рожь, ячмень и овес) на состояние больных. Эффект от диеты был полным или почти полным у 100% больных [1].

Морфологически изменения в печени у больных целиакией характеризуются неспецифическим воспалением по типу реактивного гепатита, редко — фиброзными изменениями, вплоть до цирроза [8]. Выявляют расширение порталных полей (48%), обструкцию билиарных протоков (36%), незначительную ядерную инфильтрацию (20%) и паренхиматозные изменения, включающие повышение количества купферовских клеток, стеатоз (28%) [3].

Цель работы — изучение функционального состояния печени у больных целиакией; определение роли

и места препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении патологии печени у больных с глютеновой энтеропатией.

## Материалы и методы исследования

Обследованы 59 больных целиакией, лечившихся в 2003—2006 гг. на кафедре факультетской терапии № 1 с курсом последипломной подготовки врачей по гастроэнтерологии и эндоскопии Национального медицинского университета. Возраст больных колебался в пределах 16—62 года и в среднем составил 35,5 года. Мужчин было 31, женщин — 28. Основным критерием включения в исследование было повышение титров специфических биомаркеров целиакии — антител к глиадину (АГА) выше 15 Ед/мл и к тканевой трансглутаминазе (ТТГ) выше 12 Ед/мл. АГА и тТГА определяли иммуноферментным методом Elisa. Средняя концентрация АГА IgA составила 76,73 Ед/мл, ТТГ — 68,12 Ед/мл (рис. 1).

У всех больных целиакия подтверждена морфологически (выявлена различная степень атрофии ворсин слизистой оболочки луковицы двенадцатипер-

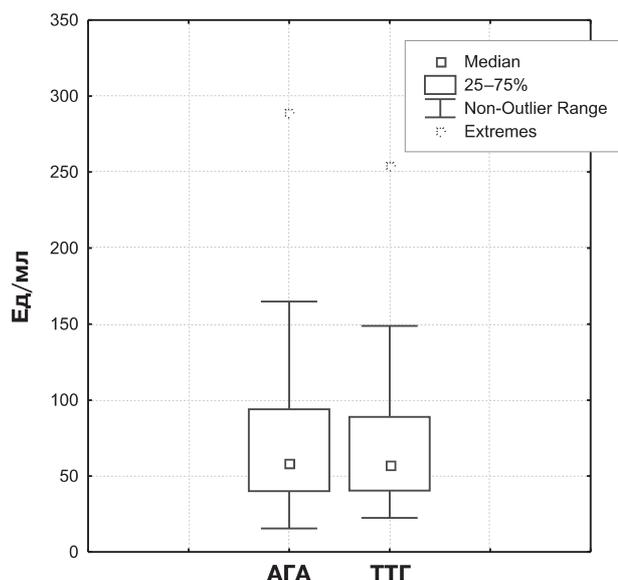


Рис. 1. Концентрация титров АГА и ТТГ по результатам иммуноферментного анализа у больных с целиакией

стной кишки) в соответствии с классификацией Марш (лимфоплазмоцитарная инфильтрация, снижение высоты ворсин, их атрофия углубление крипт). У всех больных в анамнезе не указывалось на злоупотребление алкоголем или заболевание хроническим вирусным гепатитом.

У всех больных проводили анализ функционального состояния печени по результатам биохимического анализа с определением концентрации билирубина и его основных фракций (неконъюгированной и конъюгированной), активности цитолитических ферментов АСТ, АЛТ, ГГТ и щелочной фосфатазы (ЩФ).

Результаты исследований обработаны на компьютере при помощи программы Statistica. Показатели в выборках описывались средней, ошибкой средней арифметической, медианой, верхним и нижним квартилями.

### Результаты и их обсуждение

Средняя концентрация общего билирубина у всех обследованных составила 17,8 мкмоль/л (n = 59). У 25 больных (42%) выявлено повышение концентрации общего билирубина (подгруппа А). В этой подгруппе мужчин было 14, женщин — 11. Средняя концентрация общего билирубина в подгруппе А (n = 25) была повышена и составляла 26,47 мкмоль/л, медиана — 23,2 мкмоль/л (17,2—56,5 мкмоль/л). Далее нами был проведен детальный анализ концентрации фракций билирубина. Так, средняя концентрация конъюгированного билирубина в общей исследуемой группе (n = 59) была нормальной (3,67 мкмоль/л). Средняя концентрация неконъюгированного билирубина в данной группе (n = 59) выявилась повышенной (27,6 мкмоль/л) у 20 пациентов (34%). В подгруппе В (n = 20) средняя концентрация неконъюгированного билирубина крови составляла 19,48 мкмоль/л, медиана — 15,7 мкмоль/л (13,5—41,3 мкмоль/л) (рис. 2)

Таким образом, у 34% больных выявлена легкая гипербилирубинемия преимущественно за счет неконъюгированного билирубина.

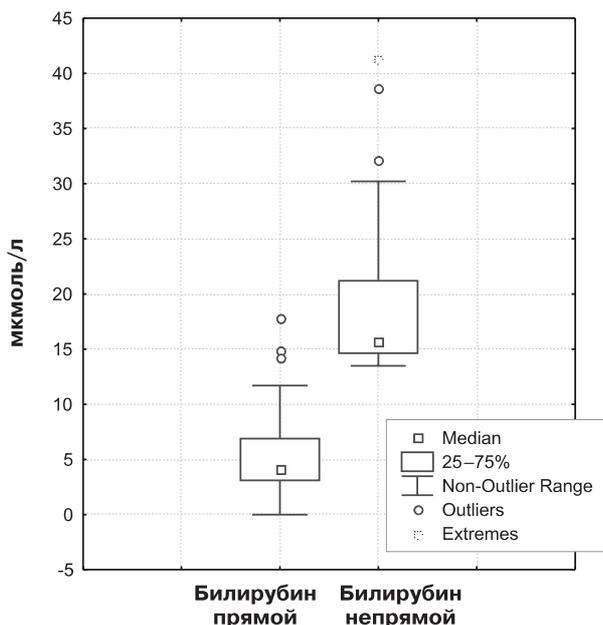


Рис. 2. Концентрации фракций билирубина у больных целиакией (подгруппа В; n = 20)

Дальнейший анализ функционального состояния печени показал, что в общей группе (n = 59) активность печеночных ферментов не была повышенной: средняя концентрация АСТ составила 22,71 Ед/л, АЛТ — 21,87 Ед/л, ГГТ — 32,25 Ед/л, ЩФ — 191 Ед/л. При этом в группе были выявлены больные с бессимптомным повышением активности данных ферментов. Так, активность АСТ выявилась повышенной у 3 (5%) обследованных и колебалась в пределах 38,5—80,9 Ед/л; активность АЛТ была повышена у 5 (8,5%) (34,3—87,1 Ед/л). Повышение активности ГГТ выявлено у 9 (15,25%) больных целиакией (подгруппа С); ЩФ — у 5 (8,5%) обследованных (подгруппа Д). Средняя активность ГГТ в подгруппе С (n = 9) составила 53,1 Ед/л, медиана — 55,4 Ед/л (35,5—82,3 Ед/л). Средняя концентрация ЩФ в подгруппе Д (n = 5) составляла 304,38 Ед/л, медиана 291,8 Ед/л (152—467,8 Ед/л).

У 5 больных целиакией (8,5%) выявлено одновременное повышение активности ГГТ и ЩФ, свидетельствовавшее о холестатическом синдроме. Эти больные были объединены в подгруппу Е для дальнейшего ведения.

Всем 59 больным назначено специфическое для целиакии лечение — строгую безглютеновую диету с полным исключением из рациона всех продуктов, содержащих глютен. Наблюдение за динамикой течения целиакии предполагало повторное серологическое исследование крови с определением титров АГА и ТТГ через 6 и 12 мес лечения. Оценка функционального состояния печени включала повторные биохимические анализы крови (печеночные пробы) каждый месяц на протяжении первого года лечения целиакии. Больным подгруппы Е, помимо безглютеновой диеты, для лечения холестатического синдрома назначался препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) «Урсофальк» в среднетерапевтических дозах — 10—15 мг/кг в сутки. Назначение УДХК больным подгруппы Е обусловлено ее основными, классическими фармакотерапевтическими эффектами: цитопротекторным, мембраностабилизирующим, холеретическим, иммуномодулирующим, антиапоптотическим. Как известно, одним из механизмов развития внутрипеченочного холестаза является усугубление повреждения внутрипеченочных желчных протоков, первично возникающего в результате различных патологических воздействий (иммунологического, токсического и др.), гидрофобными желчными кислотами с последующей их задержкой в гепатоцитах. УДХК защищает гепатоциты и желчные протоки от повреждения гидрофобными желчными кислотами и стимулирует их экскрецию гепатоцитами. Таким образом, УДХК, разрывая «порочный круг» патологических процессов в печени, способствует профилактике дальнейшего повреждения гепатоцитов, их некроза, развития фиброза. В подгруппе Е больных, принимавших, помимо безглютенового лечения, «Урсофальк», нормализация активности ГГТ и ЩФ как лабораторных маркеров холестаза зарегистрирована в среднем через 1,2 мес терапии. Среди пациентов остальных подгрупп, находившихся на безглютеновой диете, нормализация лабораторных показателей функционального состояния печени наблюдалась в сроки от 2,4 до 8,7 мес и в среднем составила 6,3 мес.

Оказалось, что у больных целиакией могут выявлять различные варианты бессимптомного изменения показателей функциональной деятельности печени. Так, у 42% больных выявлена гипербилирубинемия преимущественно за счет неконъюгированного билирубина (34%). У 5—15,25% больных целиакией в различных комбинациях выявлено повышение активности печеночных ферментов — АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ.

Полученные нами результаты могут свидетельствовать о формировании при целиакии метаболической (функциональной) дисфункции гепатоцитов, возникающей в ответ на токсическое действие глютена, комплекс патологических воздействий которого на различные органы и системы пока окончательно не установлен. Так или иначе запуск патологического ответа на контакт с глютеном у предрасположенных к целиакии людей может повлиять на функциональное состояние печени либо непосредственно, либо опосредованно — через цепь патологических иммунных и аутоиммунных реакций. Полученные нами результаты коррелируют с литературными данными, согласно которым патология печени у больных целиакией достаточно распространена и составляет 15—60% [6]. Положительная динамика с полной нормализацией показателей печеночных проб после введения безглютенового рациона также может подтверждать гипотезу о метаболической природе упомянутых изменений, нормализующихся после прекращения воздействия этиологического фактора. Ус-

тановленные в нашем исследовании сроки нормализации повышенных печеночных проб также сопоставимы с результатами зарубежных исследователей, согласно которым восстановление показателей функции печени приходится у 2/3 больных на 6 мес [2]. С другой стороны, случайное выявление в крови бессимптомного повышения измененных показателей функционального состояния печени у лиц без наличия анамнестических данных о возможности печеночной патологии, должно стать для врачей сигналом к тщательной оценке полученных результатов и поиску причин упомянутых лабораторных находок, одной из которых является атипичная целиакия.

#### Выводы

1. У 5—15,25% больных целиакией проявляются бессимптомные изменения со стороны показателей функциональной деятельности печени (повышение активности АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ).
2. У 42% больных целиакией наблюдается легкая гипербилирубинемия, преимущественно за счет неконъюгированного билирубина.
3. Безглютеновая диета способствует восстановлению показателей печеночных проб у больных целиакией в среднем за 6,3 мес.
4. При присоединении холестатического синдрома у больных целиакией можно применять «Урсофальк», значительно сокращающий сроки восстановления функции печени.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Dickey W., McMillan S.A., Callender M.E. High prevalence of coeliac sprue among patients with primary biliary cirrhosis // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1997.— 25.— P. 328—329.
2. Hofmann W., Dietrich C., Holtmeier W. et al. Hypertransaminasaemia and impaired liver function in a patient with oligosymptomatic coeliac disease // *Gastroenterology.*— 2001.— Vol. 39.— P. 1027—1032.
3. Jacobsen M.B., Fausa O., Elgjo K., Schrumpe E. Hepatic lesion in adult coeliac disease. // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1990.— 25.— P. 656—662.

4. Lindgren S., Sjoberg K., Erikson S. Unsuspected celiac disease in chronic cryptogenic liver disease // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1994.— 29.— P. 661—664.
5. Maggiore G., Caprai S. Liver involvement in coeliac disease // *Indian J. Pediatr.*— 2006.— 73.— P. 809—811.
6. Pollock D.J. The liver in coeliac disease // *Histopathology.*— 1977.— 1.— P. 421—430.
7. Stevens F.M., McLoughlin R.M. Is coeliac disease a potentially treatable cause of liver failure? // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2005.— 17 (10).— P. 1015—1017.
8. Volta U., De Franceschi L., Lari F. et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia // *Lancet.*— 1998.— 352.— P. 26—29.

### ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦЕЛІАКІЮ. РОЛЬ ТА МІСЦЕ ПРЕПАРАТІВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ У ЛІКУВАННІ ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦЕЛІАКІЮ

О.Ю. Губська

Наведено результати власних спостережень щодо оцінки функціонального стану печінки у хворих на целиакию. Доведено, що у 5—15,25% хворих на целиакию спостерігається безсимптомне підвищення активності печінкових ферментів — АСТ, АЛТ, ГГТ та ЛФ. У 42% хворих на целиакию виявлено гіпербілірубінемію, переважно за рахунок кон'югованого білірубину. Призначення специфічного лікування целиакиї сприяє нормалізації печінкових проб за 6,3 міс. «Урсофальк» у хворих з холестатичним синдромом значно прискорює відновлення функції печінки.

### THE LIVER FUNCTIONAL STATUS AT PATIENTS WITH CELIAC DISEASE. THE ROLE AND PLACE OF URSODEOXYCHOLIC ACID IN THE TREATMENT OF LIVER DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CELIAC DISEASE

O.Yu. Gubska

The article presents own data concerning evaluation of the liver functional status in patients with coeliac disease (CD). It has been proved that 5—15.25% of patients with CD have different changes in AST, ALT, GGT, and APh. 42% of CD patients have mild hyperbilirubinemia (due to the conjugated fraction of bilirubin). The administration of specific CD treatment promotes the normalization of liver function tests on average in 6.3 months. Ursodiol administration to the patients with cholestatic syndrome significantly accelerates the of liver function recovery.