

**М. Б. Щербинина**

Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара

Заболевания печени с холестатическим синдромом, болезни желчного пузыря и урсодезоксихолевая кислота: новые акценты

Приведены новые данные о холестатических заболеваниях печени и желчного пузыря. Освещены возможности повышения эффективности терапии с помощью урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Рассмотрены вопросы изменения в номенклатуре заболеваний и их определений, в частности первичного билиарного цирроза (ПБЦ) и первичного склерозирующего холангита (ПСХ). Уточнены шаги диагностического поиска при холестатическом синдроме на основании рекомендаций экспертов Европейской ассоциации по изучению печени и Американской ассоциации изучения болезней печени. Обоснован принципиальный подход и схемы лечения с помощью УДХК ПБЦ с учетом клинического фенотипа пациента, наличия ПСХ, билиарного сладжа, синдрома Жильбера. Приведена теория гидрокарбонатного «зонтика». До 2004 г. на Украине использовали только зарубежные препараты УДХК, высокая стоимость которых ограничивает их применение у значительного количества больных, нуждающихся в лечении. Внедрение в клиническую практику «Урсохола», отечественного препарата УДХК (производитель ЧАО «Фармацевтическая фирма „Дарница“»), позволяет увеличить количество пациентов, получающих современную терапию, улучшить качество и увеличить продолжительность их жизни.

Ключевые слова: холестаза, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, билиарный сладж, синдром Жильбера, урсодезоксихолевая кислота, урсотерапия.

Изучение группы заболеваний печени, протекающих с холестатическим синдромом, является актуальной проблемой гепатологии. С одной стороны, достигнут определенный прогресс в теоретическом понимании данного синдрома, с другой — диагностика и ведение на практике таких пациентов с конкретной нозологической формой сопряжены с определенными трудностями. С патологией печени неразрывно связаны болезни желчного пузыря, поскольку от функционального состояния гепатоцитов зависит количество и качественный состав продуцируемой желчи.

Общим подходом к терапии для устранения механизмов холестатического повреждения паренхимы печени и эпителия желчных протоков и улучшения реологических свойств желчи является применение урсодезоксихолевой кисло-

ты (УДХК). Эффективность этой молекулы как гепатопротекторного агента подтверждена с позиций доказательной медицины в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях.

До 2004 г. в Украине использовали только зарубежные препараты УДХК, высокая стоимость которых ограничивает их применение у значительного количества больных, нуждающихся в лечении. Внедрение в клиническую практику «Урсохола», отечественного препарата УДХК (производитель ЧАО «Фармацевтическая фирма „Дарница“»), позволило увеличить количество пациентов, получающих современную терапию, улучшить качество и увеличить продолжительность их жизни.

В статье представлены новые, наиболее важные, на наш взгляд, данные, полученные в последние годы при изучении холестатических заболеваний печени и желчного пузыря, а также

освещены возможности повышения эффективности терапии с помощью УДХК.

Определение и классификация холестаза

Согласно мнению экспертов Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), холестаз — это нарушение образования и/или оттока желчи. Характерными клиническими проявлениями являются истощение, зуд, наиболее тяжелая форма — желтуха.

Различают внутрипеченочный и внепеченочный холестаз. Последний обусловлен механической непроходимостью желчных путей и, как правило, требует хирургической помощи. Выделяют типы внутрипеченочного холестаза в зависимости от уровня нарушения образования и/или отведения желчи. Если это происходит в результате дисфункции гепатоцитов, то говорят о гепатоцеллюлярном холестазе. Обструкция желчных канальцев и внутрипеченочных желчных протоков — причина возникновения холангиоцеллюлярного холестаза [9].

Проявления гепатоцеллюлярного холестаза наблюдаются при вирусных гепатитах, циррозах печени любой этиологии, алкогольном и неалкогольном стеатогепатите, сосудистой патологии печени (синдром Бадда–Киари, облитерирующий эндофлебит печеночных вен), лекарственно-индуцированном холестазе. Нарушение образования желчи в гепатоцитах характерно для многих опухолевых заболеваний (злокачественных новообразований с метастазами, амилоидоза, саркоидоза, паранеопластического синдрома), наследственной патологии (доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, внутрипеченочный холестаз беременных, эритропоэтическая протопорфирия).

Холангиоцеллюлярный холестаз развивается при первичном билиарном циррозе (ПБЦ), первичном склерозирующем холангите (ПСХ), overlap-синдромах ПБЦ/аутоиммунный гепатит (АИГ) и ПСХ/АИГ, IgG₄-ассоциированном холангите, идиопатической дуктопении взрослых, лекарственно-индуцированной холангиопатии, кистозном фиброзе печени. Нарушение оттока желчи имеет место при вторичном склерозирующем холангите (ишемической холангиопатии, инфекционном холангите), реакции отторжения трансплантата, пороках развития дуктальной пластинки (билиарных гамартомах, синдроме Кароли).

В зависимости от длительности существования холестаза подразделяют на острый и хронический (более 6 мес).

Обновленная номенклатура и определение первичного билиарного цирроза

К группе первичных холестатических заболеваний печени относят ПБЦ и ПСХ. Оба заболевания имеют аутоиммунную природу, холестаз, как определяющий синдром, при длительном течении заканчиваются развитием билиарного цирроза. Однако эти заболевания значительно отличаются по течению и морфогенезу. Для ПБЦ характерна полная деструкция билиарного эпителия с исчезновением желчных протоков. При ПСХ эпителий желчных протоков остается интактным, но протоки выключены из функционирования вследствие сжатия окружающими десятками слоев соединительной ткани.

Поскольку термин ПБЦ не отражает сути происходящих патоморфологических изменений и у большинства пациентов с ПБЦ при проведении адекватного лечения цирроз отсутствует, в последние годы активно осуждался вопрос о необходимости изменения номенклатуры этого заболевания. В 2014 г. на проведенной под эгидой EASL монотематической конференции, посвященной ПБЦ, международная группа экспертов выступила с предложением изменить название заболевания на первичный билиарный холангит (ПБХ) или первичную билиарную холангиопатию [3]. Большинство экспертов проголосовало за термин ПБХ. Кроме изменения названия заболевания, было дано новое определение этой патологии — аутоиммунное заболевание, характеризующееся медленным разрушением малых желчных протоков печени, с поражением на ранних стадиях заболевания внутридольковых протоков и каналов Геринга.

В 2015 г. изменение терминологии и введение нового определения заболевания поддержали такие медицинские сообщества как EASL, Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD), Американская коллегия гастроэнтерологов (ACG), японское общество гастроэнтерологов [15]. В конце 2015 г. — начале 2016 г. в авторитетных медицинских журналах были опубликованы ряд статей, использующих новое определение вместо привычного ПБЦ [8, 14, 18, 47].

Введением нового термина ученые старались привлечь внимание врачей к морфологическим особенностям патологии, изменив их представление о заболевании так, чтобы оно изначально воспринималось не как цирроз (поражение паренхимы печени), а как первичное поражение билиарного тракта на начальном уровне его формирования в систему билиарных протоков. В то

же время формальный перевод — «первичный билиарный холангит» — сохраняет неточность понятия и является темой дальнейших обсуждений в медицинских кругах.

Диагностика холестаза

При болезнях печени с холестатическим синдромом длительное время может наблюдаться бессимптомное течение. Ранними биохимическими маркерами этого состояния являются повышение активности сывороточной щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), на последующих стадиях заболевания отмечают гипербилирубинемия за счет повышения уровня конъюгированного билирубина. С практической точки зрения важно подчеркнуть следующее. Изолированное увеличение содержания ГГТП в сыворотке крови часто является результатом приема алкоголя или лекарственных средств, а не показателем холестаза. Однако изолированное повышение уровня сывороточной ЩФ может свидетельствовать о холестатическом поражении печени, включая некоторые малораспространенные расстройства, например, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 1 или 2 типа, нарушение синтеза желчных кислот. Это может быть также результатом быстрого роста костей (например, у детей), указывать на болезни костей (например, болезнь Педжета) или беременность. Значения содержания ЩФ и ГГТП, требующие диагностического обследования больного, многократно обсуждались. Предложено считать предельным уровень ЩФ, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза, а ГГТП — в 3,0 раза.

Регламентируя последовательность лабораторно-инструментального обследования, эксперты EASL [9] настаивают на необходимости первоочередного проведения абдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) для быстрой неинвазивной дифференциальной диагностики между внутри- и внепеченочным холестазом. Следующим диагностическим шагом при обследовании взрослых пациентов с хроническим внутрипеченочным холестазом должно быть определение антимитохондриальных антител (АМА). ПБЦ можно диагностировать на основании обнаружения высоких титров АМА (1:40) и холестатического изменения сывороточных ферментов при отсутствии альтернативных объяснений.

Обнаружение АМА является патогномичным диагностическим признаком ПБЦ, определяемым у 90 % больных. Из 9 известных типов (M1–M9) антигенов АМА для диагностики

ПБЦ наиболее значимым является выявление АМА-M2 (основной антиген — E2-субъединица пируватдегидрогеназного комплекса (PDC-E2)). У 30 % больных с ПБЦ могут быть выявлены антинуклеарные антитела (ANA), направленные против интегрального мембранного гликопротеина gp210 и ядерного белка sp100. Обнаружение этих видов антител имеет клиническое значение: у АМА-негативных пациентов данные виды ANA можно использовать в качестве маркеров ПБЦ.

В крови больных с ПСХ циркулируют разные антитела: перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические (p-ANCA) — у 26–94 % пациентов, ANA и антитела к гладкой мускулатуре (SMA) — у 8–77 и 0–83 % больных соответственно. Эксперты EASL подчеркивают, что обнаружение p-ANCA, ANA и SMA неспецифично для ПСХ, поэтому нет необходимости проводить регулярный скрининг аутоантител при этом заболевании.

Несмотря на то, что золотым стандартом визуализации билиарного дерева является эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), эксперты EASL рекомендуют воздержаться от рутинного применения этого метода в диагностике холестаза из-за высокого уровня смертности, связанного с проведением данной процедуры, считая более безопасным выполнение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) или эндоскопического ультразвукового исследования (ЭУЗИ). Последнее может стать альтернативой МРХПГ при оценке непроходимости дистальных желчных протоков.

В настоящее время, по мнению экспертов EASL [9], гистологическое исследование не является обязательным для установления причины холестаза. При подозрении на ПБЦ биопсию печени проводят только в том случае, если АМА не выявлены и все перечисленные инструментальные исследования не позволили установить причину внутрипеченочного холестаза. Однако в рекомендациях предусмотрена возможность проведения биопсии печени для оценки гистологической стадии заболевания. Что касается мнения представителей AASLD, то они продолжают настаивать на необходимости проведения биопсии печени при ПБЦ для получения гистологических доказательств негнойного холангита, протекающего с деструкцией мелких и средних желчных протоков [13].

В 2015 г. ACG опубликовала практическое руководство «Первичный склерозирующий холангит», в котором приведены последние данные по диагностике и лечению этой патологии. В вопросе о проведении биопсии печени при подозрении

на ПСХ експерты ACG полностью поддерживают рекомендации EASL [9]: выполнение этого исследования не считается целесообразным при получении положительных результатов диагностической холангиографии и допускается только для исключения других заболеваний, например, АИГ. В отличие от экспертов EASL представители ACG рекомендуют однократное определение АМА и IgG₄ для исключения ПБЦ и IgG₄-ассоциированного холангита соответственно.

Урсодезоксихолевая кислота — золотой стандарт терапии первичного билиарного цирроза

На сегодняшний день золотым стандартом терапии ПБЦ признана УДХК. Схема применения УДХК: суточная доза из расчета 13–15 мг/кг массы тела, разделенная на три приема. Через 3 мес можно перейти на однократный прием препарата на ночь. Установлено, что чем раньше начата терапия, тем больше вероятность достижения успеха. В случае ранней диагностики, раннего назначения УДХК и ответа на терапию выживаемость больных с ПБЦ сопоставима с таковой у здоровых лиц [11]. Лечение должно быть постоянным, без перерывов, многолетним, то есть пока оно оказывает эффект у данного пациента.

Результаты большинства исследований при ПБЦ указывают на положительное влияние УДХК на следующие показатели:

- *Клинические*

Уменьшение кожного зуда, снижение утомляемости, уменьшение отеков, асцита, портальной гипертензии.

- *Лабораторные*

Снижение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, ЩФ, ГГТП, билирубина, IgM, протромбинового времени.

- *Гистологические*

Снижение активности воспаления, уменьшение некрозов.

- *Прогноз*

Увеличение выживаемости, увеличение периода времени до трансплантации печени.

Чтобы понять, какой пациент будет более подвержен терапии УДХК, у кого будет лучше прогноз на фоне лечения, G. M. Hirschfield и M. E. Gershwin [10] предложили 5 клинических фенотипов пациентов с ПБЦ:

1. Вероятно, наиболее многочисленная группа — это женщины среднего возраста со скудной или отсутствующей симптоматикой, у которых диагноз устанавливают только по лабораторным

данным. У них ответ на УДХК хороший и, соответственно, они имеют относительно благоприятный прогноз.

2. Пациенты любого возраста, характеризующиеся слабым ответом на УДХК, с медленным, но неуклонным прогрессированием до формирования цирроза, который длительное время может оставаться компенсированным.

3. Дебют в среднем возрасте. Клинико-биохимическая симптоматика неяркая, декомпенсация наступает только на седьмом-восьмом десятилетии жизни.

4. Пациенты старческого возраста. Прогрессирование до цирроза происходит неуклонно, но цирроз, как и во второй группе, длительный период может оставаться в компенсированной стадии.

5. Наиболее тяжелая для клиницистов группа — молодые женщины с быстро прогрессирующим исчезновением желчных протоков и абсолютной резистентностью к терапии УДХК.

В качестве целевых показателей, снижение которых является хорошим прогностическим фактором на лечение УДХК, приняты уровни ЩФ, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина, которые не должны превышать норму. Оценка их динамики уже в процессе терапии УДХК позволяет выделить группы с хорошим и плохим прогнозом, то есть группы, в которых целесообразно продолжать монотерапию УДХК или дополнительно назначать другие препараты, в том числе из экспериментальных групп.

Кратковременное назначение кортикостероидов, в частности преднизолона, позволяет улучшить биохимические и гистологические показатели печени. Доказано, что комбинированная 9-месячная терапия преднизолоном (10 мг/сут) и УДХК (10 мг/кг массы тела в сутки) оказывает благоприятное влияние на гистологические характеристики у больных с начальными стадиями ПБЦ по сравнению с монотерапией УДХК. Однако многочисленные побочные действия преднизолона ограничивают возможность его длительного применения. На ранних стадиях ПБЦ в качестве альтернативной комбинации с УДХК рассматривают возможность кратковременного назначения другого кортикостероида — будесонида. В частности, комбинация УДХК с будесонидом в дозе 9 мг/сут способствовала улучшению гистологической динамики приблизительно у трети пациентов, которые не отвечали на монотерапию УДХК.

В руководстве EASL [9] указано, что применение колхицина, D-пеницилламина, талидомида, силимарина, аторвастатина в лечении ПБЦ является неэффективным. Долгосрочное лечение

иммуносупрессивными препаратами (азатиоприном, циклоспорином А, метотрексатом, мофетила микофенолатом) считают малоэффективными и потенциально опасными.

Последнее десятилетие ознаменовалось активным изучением ядерных рецепторов, в том числе локализующихся в печени. К ним относятся прегнановый и фарнезоидный рецепторы, группа рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, а также давно и хорошо известный глюкокортикоидный рецептор. Именно ядерные рецепторы рассматривают в качестве новых возможных мишеней для терапии ПБЦ. В частности, будесонид является стимулятором не только глюкокортикоидного, но и прегнанового X-рецептора, обетихолевая кислота — стимулятором фарнезоидного X-рецептора, фибраты — стимуляторами пероксисомального пролифератора α [5].

Урсодезоксихолевая кислота в лечении первичного склерозирующего холангита

Согласно рекомендациям EASL [9], имеющиеся данные доказательной медицины позволяют утверждать, что УДХК в дозе 15–20 мг/кг массы тела в сутки улучшает прогноз заболевания и результаты серологических печеночных тестов, но не оказывает достоверного положительного влияния на выживаемость. Также известно, что УДХК улучшает качество жизни пациентов с ПСХ за счет уменьшения кожного зуда.

В настоящее время отсутствуют достоверные данные, но имеются ограниченные доказательства эффективного применения УДХК при ПСХ для хемопревенции колоректального рака. Поэтому при ПСХ УДХК следует назначать в первую очередь пациентам из группы высокого риска, особенно больным с отягощенным наследственным анамнезом в отношении колоректального рака, колоректальной неоплазии или длительно протекающего экстенсивного колита.

В лечении взрослых больных ПСХ не используют кортикостероиды и другие иммуносупрессивные препараты, за исключением лиц с наличием перекрестного синдрома.

Интересные разработки, касающиеся ПСХ, были представлены в 2009 г. G. J. Webster и соавт. [19]. В частности, было высказано предположение, что IgG₄-ассоциированный холангит может быть ранней стадией ПСХ, а ответ на стероидную терапию может определяться длительностью течения болезни. Критерии дифференциальной диагностики ПСХ и IgG₄-ассоциированного холангита приведены в таблице.

Согласно теории G. J. Webster и соавт. (2009), на ранней стадии патологических процессов в

билиарном тракте преобладает иммунное воспаление, которое отвечает на терапию преднизолоном в сочетании с УДХК, на поздней стадии — фиброгенез, резистентный к лечению. Аутоиммунный панкреатит нередко сочетается с IgG₄-ассоциированным холангитом. Учитывая, что, как и все панкреатиты, он имеет яркую клинику, это сопутствующее заболевание помогает в ранней диагностике IgG₄-холангита, поэтому такие пациенты раньше становятся объектом внимания врача и мишенью для применения адекватной терапии. ПСХ плохо поддается терапии из-за поздней диагностики, но на более ранних стадиях в ряде случаев ПСХ может представлять собой IgG₄-ассоциированный холангит.

Теория гидрокарбонатного «зонтика»

Из последних теоретических разработок по УДХК наибольший интерес представляет теория гидрокарбонатного «зонтика» [4]. Установлено, что билиарная секреция гидрокарбонат-ионов создает протективный слой на апикальной мембране холангиоцитов. У человека почти половина желчи секретируется холангиоцитами. Секреция гидрокарбонат-ионов защищает холангиоциты от неконтролируемого трансмембранного тока гликохенодезоксихолевой кислоты, которая обладает цитотоксическим эффектом, поскольку протонированные соли данной кислоты индуцируют апоптоз холангиоцитов.

При ПБЦ доказано нарушение экспрессии транспортера гидрокарбонат-иона AE₂ и, соответственно, секреции этого гидрокарбонат-иона, а при ПСХ определен вариант так называемого гена риска, который кодирует рецептор желчных

Таблица. Дифференциальный диагноз первичного склерозирующего холангита и IgG₄-ассоциированного холангита

Показатель	Первичный склерозирующий	IgG ₄ -ассоциированный
Повышение уровня IgG ₄	Редко	Часто
Выявление р-ANCA	Часто	Редко
Ассоциация с панкреатитом	Редко	Часто
Стриктуры сегментарных протоков	Редко	Часто
Ответ на преднизолон	Нет	Есть

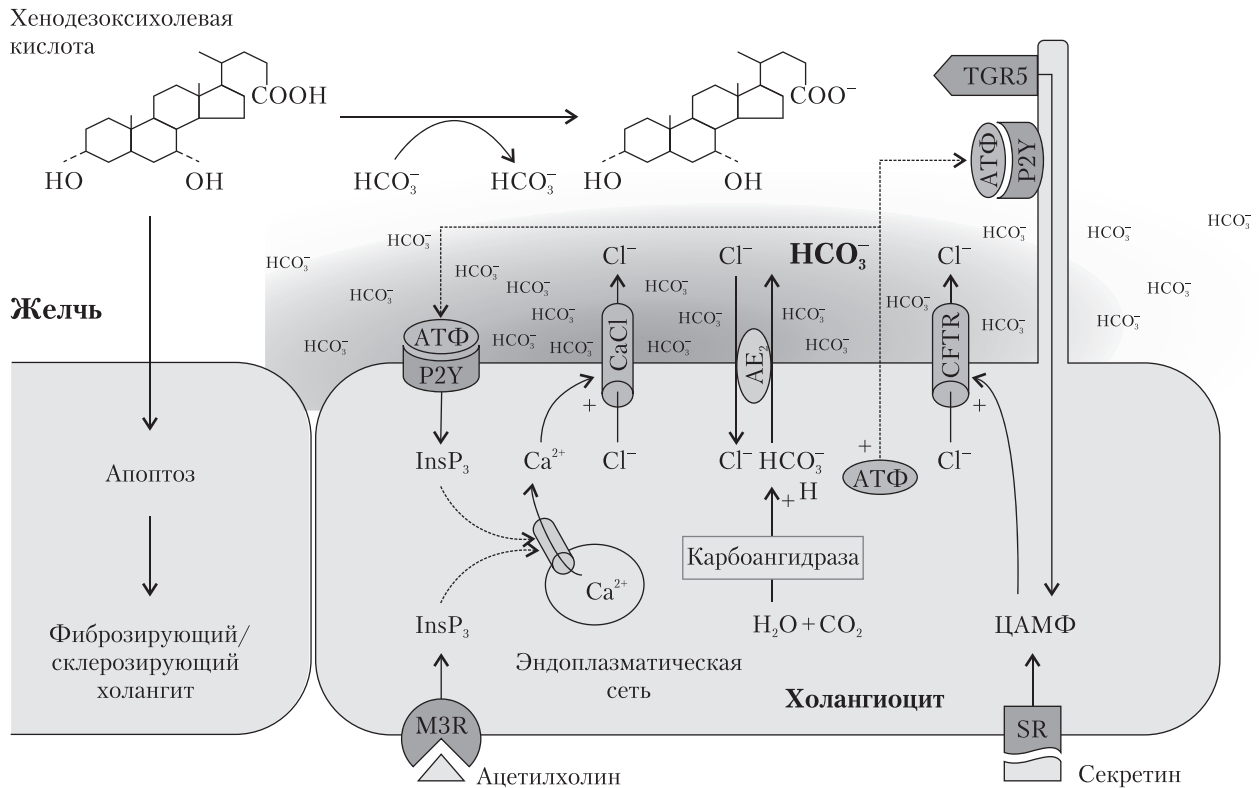


Рисунок. **Билиарный гидрокарбонатный «зонтик»** [4]. Количественные нарушения любого из элементов, участвующих в формировании гидрокарбонатного «зонтика», могут ослабить его защитную функцию и способствовать фиброзирующему/склерозирующему холангиту. Урсодезоксихолевая или норурсодезоксихолевая кислота стабилизируют билиарный гидрокарбонатный «зонтик»: АТФ — аденозинтрифосфат; CaCl — Ca^{2+} -зависимый хлоридный канал; ЦАМФ — циклический аденозинмонофосфат; CFTR — муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости; P2Y — пуриnergические P2Y-рецепторы; SR — секретинный рецептор; TGR5 — G-белковый рецептор желчных кислот; M3R — белок — переносчик фосфолипидов, InsP_3 — рецептор инозитолтрифосфата

солей и модулятор секреции гидрокарбонат-иона TGR5. Таким образом, в норме мы имеем «зонтик», защищающий холангиоциты от неблагоприятных воздействий. При холестатических заболеваниях этот «зонтик» становится дырявым и пропускает токсичные для холангиоцитов желчные кислоты (рисунок).

С патофизиологической точки зрения более высокий потенциал стимуляции гидрокарбонатного холереза может способствовать предотвращению апоптоза холангиоцитов — основного патогенетического механизма развития иммуноопосредованных холестатических заболеваний печени. Поэтому полагают, что упомянутая теория может послужить новым толчком к разработке средств лечения ПБЦ и ПСХ.

Урсодезоксихолевая кислота при билиарном сладже

Билиарный сладж — это неоднородность, взвесь желчи, выявляемая при УЗИ. Как правило, частицы состоят из моногидрата холестерина

на. Размер частиц варьирует от 0,01 до 5,0 мм. Согласно новой классификации желчнокаменной болезни (ЖКБ), утвержденной на V съезде Украинской гастроэнтерологической ассоциации в 2014 г. [1], билиарный сладж отнесен к начальной стадии ЖКБ.

Вероятность формирования билиарного сладжа значительно повышается при дискинезии билиарного тракта, хроническом холецистите, холестерозе желчного пузыря, циррозе печени, после резекции желудка, сахарном диабете, ожирении, быстром похудении, применении некоторых препаратов (октреотид, цефтриаксон, циклоспорин, наркотические анальгетики, гормональные контрацептивные средства), парентеральном питании, пересадке костного мозга и др. Своевременное выявление билиарного сладжа и применение средств, обеспечивающих его элиминацию, способствуют эффективной первичной профилактике ЖКБ. Показанием для медикаментозной терапии является персистенция билиарного сладжа более 3 мес [2].

При билиарном сладже рекомендують використовувати УДХК в дозі 10–12 мг/кг маси тіла в сутки. Продовжительність курсу лікування залежить від форми билиарного сладже. Для билиарного сладже в формі взвеси гіперэхогенних частинок зазвичай достатньо місячного курсу лікування. При інших формах (эхонеоднорідна желчь со сгустками, замазкообразная желчь) — курс лікування більш тривалий, але, як правило, не перевищує 3 міс. Ефективність урсотерапії впродовж 3 міс залежить від виду билиарного сладже і становить 75–85 %. При необхідності терапію продовжують до повної елімінації сладже з желчного міхура. УЗІ желчного міхура проводять з періодичністю 1 раз в 3 міс.

В ряді випадків після успішної терапії билиарний сладже може виникнути знову. В цій ситуації призначають повторні курси терапії.

В 2007 г. Німецьким суспільством по вивченню розладів травлення і порушень метаболізму і Німецьким суспільством хірургії шлунково-кишкового тракту були прийняті Рекомендації S-3 по діагностиці і лікуванню ЖКБ, в яких зазначено, що УДХК (500 мг/сут і більше впродовж 3–6 міс) достовірно знижує ризик розвитку ЖКБ, пов'язаний з значительной втратою маси тіла (більше 1,5 кг/нед), і повинна призначатися до тих пор, поки маса тіла пацієнта повністю не стабілізується [12]. Рекомендації були складені на основі результатів метааналізу 7 рандомізованих клінічних досліджень, свідчать про високу ефективність УДХК. Особливу увагу було приділено тому, що профілактика з допомогою УДХК є економічно оптимальним рішенням, оскільки вона суттєво знижує витрати на лікування.

Урсодезоксихолева кислота в лікуванні пацієнтів з синдромом Жильбера

В 1900 г. Ніколя Огюст Жильбер описав вроджену доброякісну желтуху, названу внаслідок його імені — хвороба Жильбера (СЖ). Це один з найбільш часто зустрічаються варіантів функціональних (негемолітичних) гіпербілірубинемій. СЖ супроводжує людину всю його життя.

За даними епідеміологічних досліджень, СЖ зустрічається з частотою 5–10 % в світовій популяції, тобто у кожного десятого жителя. За деякими даними, кількість гетерозиготних носіїв може досягати 40 %. Серед хворих СЖ переважають чоловіки (10 : 1).

Встановлено, що СЖ вносить суттєвий внесок в розвиток ЖКБ. Так, в генетичному

дослідженні 198 пацієнтів з ЖКБ і 152 осіб без неї у тих, хто мав СЖ, камені жовчного міхура зустрічалися частіше з високою достовірністю ($p = 0,01$) [17]. За результатами метааналізу [6], в який увійшли 2816 пацієнтів з ЖКБ і 1617 осіб без неї, встановлено, що пацієнти з СЖ мають високий ризик ЖКБ ($p = 0,018$), у чоловіків він був вище на 21,2 % ($p = 0,046$).

Таким чином, доброякісність СЖ (відсутність виходу в цирроз печінки) не виключає поглиблення проявів дисфункції жовчовидільної системи, розвитку хронічного холециститу і формування ЖКБ. В цій зв'язі для запобігання або зменшення ураження билиарного тракту на фоні СЖ найбільш цільовою є застосування УДХК. Крім її відомих позитивних ефектів на реологію жовчі, в експерименті на мишах було показано, що УДХК здатна зменшувати чутливість нервових клітин до уражаючого впливу непрямого білірубину. Так, в роботі [16] оцінювали апоптоз в культурі нервових клітин (нейрони і астроцити) після інкубації з непрямим білірубином без і при наявності УДХК. В першому випадку було зазначено підвищення апоптозу клітин до 7 раз. Наявність УДХК забезпечило захист 60 % нервових клітин в культурі, рівень апоптозу підвищився лише трохи більше ніж на 6 %. Цей факт має важливе значення, враховуючи те, що для пацієнтів з СЖ характерна постійна тенденція до підвищення рівня непрямого білірубину і схильність до психосоматичних розладів.

При СЖ УДХК використовують в дозі 10–12 мг/кг маси тіла в сутки. Можливо призначення лікувального курсу до закінчення процесу, наприклад, усунення билиарного сладже, профілактичними курсами по 3 міс двічі в рік (весна-осень) або в формі постійного прийому профілактичної дози 250 мг/сут однократно ввечері.

«Урсохол» — сучасний препарат урсодезоксихолевої кислоти

В наше час на вітчизняному фармацевтичному ринку широко представлені генеричні препарати УДХК, кожен з них має свою «ізіюмінку», але у «Урсохола», випускаємого ЧАО «Фармацевтична фірма „Дарниця“», їх декілька.

«Урсохол» має всі найкращі властивості УДХК — цито- і гепатопротекторні, антифібротическі, антихолестатическі, гіпохолестеринеміческі, імуномодулюючі, антиапоптотическі і антиоксидантні ефекти. За допомогою цих особливостей препарат є хорошим підспорьем в терапії гепатобіліарної

патології. «Урсохол» оказує комплексне вплив на найважливіші ланки природних процесів, забезпечуючих нормальне функціонування траварної системи, а саме, желчеобранованне і желчеотделення, захист і востановлення мембран гепатоцитів, передотвращення патологічної активации апоптоза кліток печені, аутоімунної «атаки» на власні клітки (гепатоцити, холангіоцити) і др.

Применення «Урсохола» при холестатических захворюваннях печені і патології желчного пузыря супроводжується нормалізацією фізических свойств желчі, улучшенням гепатобіліарної секреції, востановленням текучести мембран і цитоскелета гепатоцитів. В залежності від етіології захворювання терапія «Урсохолом» може не тільки улучшити самочуствие больноу, стабілізувати або нормалізувати клініко-лабораторні показателі, но і способує ісчезновенню морфологіческих признаков холестаза.

Еще однією особенністю «Урсохола», вигодно отличающей его від других генериков УДХК, являється оптимальне соотношение цены і качества. Фармацевтическая фірма «Дарница» — один из лидеров отечественной фармацевтической промышленности. Препарат «Урсохол»

производится на современном оборудовании с использованием инновационных технологий в контролируемых условиях и полностью соответствует требованиям GMP.

Пациенты с холестатическими заболеваниями печени, нуждающиеся в длительном приеме УДХК, особенно оценят «Урсохол» — в упаковке содержится достаточное количество капсул, обеспечивающее непрерывный прием препарата на протяжении 1 мес и позволяющее пациентам тратить минимальное количество времени для посещения аптеки. Препарат хорошо переносится, подтвержден его хороший профиль безопасности.

Капсулы «Урсохола» (в 1 капсула 250 мг УДХК) имеют нейтральный вкус, небольшой размер и не вызывают затруднений при приеме. Капсулы следует глотать целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Необходимо придерживаться регулярности приема.

Оптимальная цена при высоком качестве и эффективности делает «Урсохол» доступным для многих пациентов с разными заболеваниями гепатобіліарной системы. Это позволяет повысить их приверженность к лечению и, следовательно, увеличить количество пациентов, получающих эффективную медицинскую помощь.

Список литературы

1. Класифікації захворювань органів травлення: Довідник / За ред. Н. В. Харченко. — Кіровоград: ПП «Поліум», 2015. — 55 с.
2. Afdhal N. H. Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts / Ed. by L. Goldman, D. Ausiello // Cecil Textbook of Medicine. — 23rd ed. — Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007.
3. Beuers U., Gershwin M. E., Gish R. G. et al. Changing nomenclature for PBC: From «cirrhosis» to «cholangitis» // Clin. Res. Hepatol Gastroenterol. — 2015. — Vol. 39(5). — P. e57—59. doi: 10.1016/j.clinre.2015.08.001.
4. Beuers U., Hohenester S., de Buy Wenniger L. J. et al. The biliary HCO₃⁻ umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies // Hepatol. — 2010. — Vol. 52(4). — P. 1489—1496. doi: 10.1002/hep.23810.
5. Beuers U., Trauner M., Jansen P., Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: From UDCA to FXR, PXR and beyond // J. Hepatol. — 2015. — Vol. 62. — P. S25—S37.
6. Buch S., Schafmayer C., Völzke H. et al. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition // Gastroenterol. — 2010. — Vol. 139(6). — P. 1942—1951.
7. Buuren H. R., Lammers W. J., Harms M. H., Hansen B. E. Surrogate endpoints for optimal therapeutic response to UDCA in primary biliary cholangitis // Dig. Dis. — 2015. — Vol. 33, suppl. 2. — P. 118—124. doi: 10.1159/000440759. Epub 2015 Dec 7.
8. Cheung A. C., Lapointe-Shaw L., Kowgier M. et al. Combined ursodeoxycholic acid (UDCA) and fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete UDCA response may improve outcomes // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2016. — Vol. 43(2). — P. 283—293. doi: 10.1111/apt.13465. Epub 2015 Nov 12.
9. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases // J. Hepatol. — Vol. 51(2009). — P. 237—267.
10. Hirschfield G. M., Gershwin M. E. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis // Ann. Rev. Pathol. — 2013. — 8. — P. 303—330.
11. Kuiper E. M., Hansen B. E., de Vries R. A. et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid // Gastroenterol. — 2009. — Vol. 136(4). — P. 1281—1287. doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.003. Epub 2009, Jan 14.
12. Lammert F., Neubrand M. W., Bittner R. et al. S-3 guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract // Z. Gastroenterol. — 2007. — Bd 45, H. 9. — S. 971—1001 [Article in German].
13. Lindor K. D., Gershwin M. E., Poupon R. et al. Primary biliary cirrhosis // Hepatol. — 2009. — Vol. 50(1). — P. 291—308. doi:10.1002/hep.22906.
14. Poupon R. Non-invasive assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cholangitis // Dig. Dis. — 2015. — Vol. 33, suppl. 2. — P. 115—117. doi: 10.1159/000440758. Epub 2015 Dec 7.
15. Shimoda S., Tanaka A. It is time to change PBC: new nomenclature from «cirrhosis» to «cholangitis», and upcoming treatment based on unveiling pathology // Hepatol. Res. — 2015. doi: 10.1111/hepr.12615 [Epub ahead of print].

16. Silva R.F., Rodrigues C.M., Brites D. Rat cultured neuronal and glial cells respond differently to toxicity of unconjugated bilirubin // *Pediatr. Res.* — 2002. — Vol. 51 (4). — P. 535—541.
17. Tsezou A., Tzetzis M., Giannatou E. et al. Gilbert syndrome as a predisposing factor for cholelithiasis risk in the Greek adult population // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* — 2009. — Vol. 13 (1). — P. 143—146. doi: 10.1089/gtmb.2008.0095.
18. Wang J., Yang G., Dubrovsky A.M. et al. Xenobiotics and loss of tolerance in primary biliary cholangitis // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 22 (1). — P. 338—348. doi:10.3748/wjg.v22.i1.338.
19. Webster G.J., Pereira S.P., Chapman R.W.J. Autoimmune pancreatitis/IgG₄-associated cholangitis and primary sclerosing cholangitis—overlapping or separate diseases? // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 51 (2). — P. 398—402. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.010. Epub 2009 May 12.

М. Б. Щербиніна

Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара

Захворювання печінки з холестатичним синдромом, хвороби жовчного міхура та урсодезоксихолева кислота: нові акценти

Наведено нові дані щодо холестатичних захворювань печінки та жовчного міхура. Висвітлено можливості підвищення ефективності терапії за допомогою урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). Розглянуто питання щодо змін у номенклатурі захворювань та їх визначення, зокрема первинного біліарного цирозу (ПБЦ) і первинного склерозуючого холангіту (ПСХ). Уточнено кроки діагностичного пошуку при холестатичному синдромі на підставі рекомендацій експертів Європейської асоціації з вивчення печінки та Американської асоціації вивчення хвороб печінки. Обґрунтовано принциповий підхід і схеми лікування за допомогою УДХК ПБЦ з урахуванням клінічного фенотипу пацієнта, наявності ПСХ, біліарного сладжа, синдрому Жільбера. Наведено теорію гідрокарбонатної «парасолі». До 2004 р. в Україні використовували лише зарубіжні препарати УДХК, висока вартість яких обмежує їх застосування у значній кількості хворих, які потребують лікування. Впровадження в клінічну практику «Урсохолу», вітчизняного препарату УДХК (виробник ПрАТ «Фармацевтична фірма „Дарниця“»), дає змогу збільшити кількість пацієнтів, які отримують сучасну терапію, поліпшити якість і продовжити тривалість їх життя.

Ключові слова: холестаза, первинний біліарний цироз, первинний склерозуючий холангіт, біліарний сладж, синдром Жільбера, урсодезоксихолева кислота, урсотерапія.

M. B. Shcherbinina

Dnipropetrovsk National University named after Oles Honchar

Liver disease with cholestatic syndrome, gallbladder disease and ursodeoxycholic acid: new accents

The article presents recent data on cholestatic liver disease and gall bladder. The opportunities to improve the therapy efficiency with ursodeoxycholic acid (UDCA) have been outlined. The problems of changes in the diseases' nomenclature and their definitions have been considered, in particular, primary biliary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC). Steps of diagnostic search at cholestatic syndrome on the basis of recommendations of the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases were specified. The substantiation was given for the principled approach and PBC treatment schemes using UDCA with account of patient's clinical phenotypes, presence of PBC, biliary sludge, Gilbert syndrome. The bicarbonate «umbrella» theory was presented. Until the year 2004, only foreign drugs UDCA preparations were used in Ukraine, and their high cost greatly limited application by a significant number of patients with need of treatment. The implementation UDCA domestic product Ursohol (CJSC «Pharmaceutical company Darnitsa») into clinical practice allowed to increase the number of patients, receiving modern therapy, to improve the quality of life and to increase their life expectancy.

Key words: cholestasis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, biliary sludge, Gilbert syndrome, ursodeoxycholic acid, ursotherapy. □

Контактна інформація

Щербиніна Марина Борисівна, д. мед. н., проф., проф. кафедри клінічної лабораторної діагностики
E-mail: scherbinina@ua.fm

Стаття надійшла до редакції 15 березня 2016 р.