

Холестаз при острых и хронических вирусных гепатитах

В. Ф. Учайкин, О. В. Молочкова, А. Г. Писарев, Т. В. Чередниченко, Г. В. Чаплыгина

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Мы наблюдали 43 больных с синдромом холестаза (21 — с острым вирусным гепатитом А и В и 22 — с хроническим вирусным гепатитом В и С). Этиологический диагноз проводился на основании выявления спектра специфических маркеров. Эти 43 больных помимо базисной терапии получали урсодезоксихолевую кислоту в виде препарата Урсосан (Ursosan) фирмы «PRO.MED.CS Praha a.s.» (Чехия). Группу контроля составили 17 больных острым вирусным гепатитом. Клиническими признаками холестаза являются иктеричность и зуд кожи, боли в животе, значительная гепатомегалия. В сыворотке крови повышается уровень билирубина за счет конъюгированной фракции, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы. При УЗИ выявлялись расширенные желчные протоки в паренхиме печени, реактивный отек стенки желчного пузыря, признаки гипомоторной дискинезии. Назначение Урсосана при острых и хронических вирусных гепатитах, протекающих с синдромом холестаза, приводит к клиническому и биохимическому эффекту, а также оказывает благоприятное действие на состояние ткани печени и желчного пузыря.

Ключевые слова: острые и хронические вирусные гепатиты, синдром холестаза, отек стенки желчного пузыря, дети, урсодезоксихолевая кислота

Cholestasis in Acute and Chronic Viral Hepatitis

V. F. Uchaikin, O. V. Molochkova, A. G. Pisarev, T. V. Cherednychenko, G. V. Chaplygina

Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov Russian Ministry of Health, Moscow

We observed 43 patients with cholestasis (21 — with acute viral hepatitis A and B and 22 — with chronic viral hepatitis B and C). Etiological diagnosis was based on the identification of specific markers of the spectrum. These 43 patients in addition to basic therapy ursodeoxycholic acid as a drug Ursosan of company «PRO.MED.CS Praha a.s.» (Czech Republic). The control group consisted of 17 patients with acute viral hepatitis. Clinical signs are jaundice and itching of the skin, abdominal pain, significant hepatomegaly. Serum bilirubin level rises due to the conjugated fraction, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase. When ultrasound revealed dilated bile ducts in the liver parenchyma, reactive edema of the gallbladder wall, signs of hypomotility dyskinesia. Appointment ursosan in acute and chronic viral hepatitis occurring with cholestasis leads to the clinical and biochemical effects, and has a beneficial effect on the state of the liver and gall bladder.

Keywords: acute and chronic viral hepatitis, cholestasis syndrome, swelling of the gallbladder wall, children, ursodeoxycholic acid

Контактная информация: Молочкова Оксана Вадимовна — к.м.н., доц. кафедры инфекционных болезней у детей № 1 РНИМУ; Москва, Шмитовский пр., 29, ДГКБ № 9; (499) 256-60-26; ci-journal@mail.ru (Molochkova Oksana — CMS, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children of Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov Russian Ministry of Health; Shmitovskiy proezd, 29, CMCH №9, Moscow, 123317, Russia; (499) 256-60-26); ci-journal@mail.ru

УДК 616.36-022:578.891

Термин «холестаз» (застойная желтуха) был введен в клиническую практику во второй половине XX века. Еще С. П. Боткин впервые описал, что желтуха является лишь одним из симптомов самостоятельной «острой инфекционной формы» и возникает не только в результате препятствия на пути оттока желчи, но и при поражении паренхимы печени. Установление вирусной природы поражения печени привело к выделению особой формы вирусного гепатита, которую стали описывать как «гепатит с холестатическим синдромом», «холестатический гепатит». Однако до настоящего времени частота холестатических форм вирусного гепатита, критерии его диагностики остаются малоизученными. Трудности диагностики синдрома холестаза связаны с тем, что основные клинические и биохимические критерии холестаза свойственны и самому гепатиту.

Образование желчи происходит в гепатоцитах, которые секретируют в желчные каналы соли желчных кислот, холестерин, конъюгированный билирубин, фосфолипиды, белки, электролиты и воду. Секреторный билиарный аппарат состоит из транспортных белков канальцевой мембраны, цитоскелета и внутриклеточных органелл. Холестаз — это нарушение образования или тока желчи на любом участке желчевыводящих путей, от синусоидальной мембраны гепатоцита до впадения об-

щего желчного протока в двенадцатиперстную кишку. Возможные клеточные (т. е. внутрипеченочные) механизмы развития холестаза при отсутствии внепеченочного холестаза (т. е. отсутствии механической обструкции желчных протоков вне печени (камень, стриктура протоков и т. д.) — это поражение цитоскелета и мембраны гепатоцита вследствие действия инфекционного агента, токсических лекарств и др. Морфологически при холестазе происходит накопление желчи в гепатоцитах и желчных путях [1].

При холестазе в кровь попадают и задерживаются компоненты, в норме экскретируемые в желчь. В сыворотке крови повышается концентрация желчных кислот, билирубина за счет конъюгированной фракции, нарастает уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) — билиарного изофермента, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Клиническими признаками являются иктеричность и зуд кожи.

В настоящее время является актуальным и вопрос о выборе эффективных средств и терапии холестаза. Патогенетически оправданным средством лечения холестаза является урсодезоксихолевая кислота.

В гепатоцитах синтезируются первичные желчные кислоты — хенодезоксихолевая и холевая, которые накапливаются в желчном пузыре и после его сокращения посту-

Таблица 1. Динамика биохимических показателей у детей с хроническими вирусными гепатитами, леченных Урсосаном

Показатель	До лечения	Во время лечения (3—5 мес.)	Через 6 мес. после окончания лечения
Общий билирубин, мкмоль/л	37,3 ± 0,9	21,2 ± 1,5**	18,1 ± 0,9
Конъюгированный билирубин, мкмоль/л	19,5 ± 0,6	11,1 ± 0,6**	9,2 ± 0,2*
ЩФ, мкмоль/л • час	9,5 ± 1,1	4,7 ± 0,32**	3,5 ± 0,5
ГГТП, Ед/л	115,3 ± 13,9	69,1 ± 7,8**	54 ± 6,5

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$

пают в двенадцатиперстную кишку. Из них под воздействием анаэробных бактерий в толстой кишке образуются вторичные желчные кислоты — дезоксихолевая и литохолевая. Также образуется и урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — третичная, составляющая до 5% от всех желчных кислот. Она более полярна и гидрофильна, чем другие желчные кислоты и конкурентно заменяет эндогенные гидрофобные желчные кислоты. Это проявляется положительным холеретическим влиянием, которое вследствие увеличения пассажа желчи способствует повышенному выведению токсических веществ из печени. Это антихолестатический эффект. В ряде исследований показаны и другие эффекты действия УДХК, к которым относятся: гепатопротективный (встраивается в мембрану гепатоцита, восстанавливает структуру и защищает от повреждений); литолитический; гипохолестериновый; антиоксидантный; антифибротический; иммуномодулирующий [2—6].

В последние годы был показан и антиапоптотический эффект действия УДХК, что особенно важно при лечении вирусных гепатитов, т.к. по данным исследований, при острых и хронических вирусных гепатитах выявлено усиление апоптоза гепатоцитов от 12 до 65% [5], а также и лейкоцитов крови: при ХГ В и С — в 15—18 раз, а при острых гепатитах — более чем в 30 раз [6]. Антиапоптотический эффект применения препарата УДХК — Урсосана — был показан и при вирусных гепатитах у детей [6].

По данным инфекционного отделения ДГКБ № 9, в последние годы отмечается нарастание частоты синдрома холестаза при вирусных гепатитах у детей от 0,9 до 4,9% при острых гепатитах до 5,9% — при хронических.

Синдром холестаза встречается как при острых, так и при хронических вирусных гепатитах различной этиологии. Мы наблюдали 43 больных с синдромом холестаза (21 — с острым вирусным гепатитом (ОВГ) А и В и 22 — с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ)). Острый процесс, в основном, был представлен гепатитом А. Среди хронического гепатита преобладал В (17), у 5 больных был ХГС. Этиологический диагноз проводился на основании выявления спектра специфических маркеров вирусных гепатитов В сыворотке крови методом ИФА и ПЦР (анти-НВВ IgM, НВsAg, НВeAg, ДНК НВВ, анти-НСВ, РНК НСВ).

Эти 43 больных помимо базисной терапии получали урсодезоксихолевую кислоту в виде препарата Урсосан (Ursosan) фирмы «PRO.MED.CS Praha a.s.» (Чехия), регистрационный номер П N016302/01. Группу контроля составили 17 больных острым вирусным гепатитом, подобранных по случайному признаку.

Наиболее характерными клиническими симптомами холестаза при остром вирусном гепатите являлись желтуха застойного характера, кожный зуд, боли в животе, гепатомегалия, симптомы интоксикации. В отличие от вирусного гепатита без синдрома холестаза, эти симптомы доминировали в клинике как преджелтушного, так и желтушного периодов, и сохранялись более длительно. В разгар желтушного периода в биохимическом анализе крови отмечалось увеличение общего билирубина выше 150 мкмоль/л за счет конъюгированной фракции, уровня ЩФ и ГГТП, холестерина на фоне высокой активности АлАТ и АсАТ.

Ценным критерием диагностики синдрома холестаза оказалось ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей. Выявлялись расширенные желчные протоки в паренхиме печени, реактивный отек стенки желчного пузыря (рис. 1), признаки гипомоторной дискинезии.

Препарат УДХК — Урсосан назначался в суточной дозе 10—15 мг/кг (1—2 капсулы) 1 раз на ночь, в течение 21—35 дней при остром гепатите и курсом 3—6 мес. — при хронических гепатитах.

В основной группе больных с острым гепатитом клиническое улучшение отмечалось уже на 10,1 ± 0,9 день от начала лечения, которое проявлялось исчезновением симптомов интоксикации, улучшением аппетита, уменьшением желтухи и кожного зуда, исчезновением болей в животе. У больных в контрольной группе улучшение наступало несколько позже, в среднем, на 14,2 ± 1,1 день ($p < 0,001$). Кожный зуд, отмеченный у 16 из 21 больных до начала лечения УДХК, исчезал к 12,5 ± 1,3 дню, а в группе контроля — к 15,2 ± 0,3 дню ($p < 0,001$). Нормализация размеров печени у больных, леченных Урсосаном, происходила к 19,2 ± 0,9 дню лечения, у больных в контрольной группе — к 23,5 ± 0,9 дню ($p < 0,001$).

У больных, леченных Урсосаном, достоверно быстрее по сравнению с контрольной группой происходила нор-



Рисунок 1. УЗИ: отек стенки желчного пузыря

мализация показателей пигментного обмена, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы.

По данным УЗИ, у больных, леченных Урсосаном, отек стенки желчного пузыря исчезал в те же сроки, что и у больных в группе контроля, (на $18,7 \pm 1,5$ день), но у всех больных, леченных Урсосаном, при выписке наблюдалось исчезновение осадка в полости желчного пузыря, в то время как у больных группы контроля осадок еще продолжал сохраняться при выписке из стационара.

Средняя продолжительность госпитализации больных, получавших Урсосан, была достоверно меньше, чем в группе контроля и составила $39,1 \pm 0,3$ и $45,7 \pm 0,3$ дня соответственно ($p < 0,001$).

При хронических вирусных гепатитах с синдромом холестаза контроль биохимических и ультразвуковых показателей проводился через 3, 6 и 12 месяцев. Через 3 месяца от момента назначения Урсосана у все больных отмечалось улучшение самочувствия, у 20 из 22 исчезал болевой синдром. У половины детей отмечалось уменьшение размеров печени и ее пальпаторной плотности. У 15 из 22 больных исчезла болезненность в точке проекции желчного пузыря.

В сыворотке крови на 3–5 месяце лечения отмечалась положительная динамика по всем биохимическим показателям (табл. 1). Нормализация уровня билирубина и уменьшение активности ферментов холестаза были отмечены у всех 22 больных, цитолиза — у 17 больных.

По данным ультразвукового исследования, у 6 из 12 больных, у которых до лечения был обнаружен осадок в полости желчного пузыря, он полностью растворился, у других 6 больных — уменьшился в 2 раза. Через 6 месяцев в половине случаев при УЗИ наблюдалось улучшение эхоструктуры печени.

Побочных реакций при применении Урсосана в указанных дозах выявлено не было. В единичных случаях наблюдалось размягчение стула, которое быстро купировалось снижением дозы.

Заключение

Таким образом, назначение Урсосана как при острых, так и при хронических вирусных гепатитах, протекающих с синдромом холестаза, приводит к клиническому и биохимическому эффекту, а также оказывает благоприятное действие на состояние ткани печени и желчного пузыря. Урсодезоксихолевая кислота должна считаться препаратом выбора в терапии синдрома холестаза при вирусных гепатитах.

Также назначение УДХК показано при затяжном течении острых вирусных гепатитов, при острых гепатитах, возникших на фоне предшествующей патологии гепатобилиарного тракта, при необходимости применения гепатотоксических препаратов (например, при лечении туберкулеза), при хронических вирусных гепатитах с маркерами репликации, совместно с противовирусной терапией.

Дозы применения Урсосана — 10–15 мг/кг внутрь после еды в 1–2 приема (вся доза или большая часть после ужина) курсами до 3–6 мес.

Литература:

1. Шерлок Ш. Дули. Заболевания печени и желчных путей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. — 415 с.
2. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 640 с.
3. Лечение Урсосаном холестаза при острых и хронических вирусных гепатитах у детей / Г.В. Выставкина, А.Г. Писарев, В.Ф. Учайкин, Г.В. Чаплыгина // Детские инфекции. — 2002. — № 1. — С. 40–43.
4. Singh J., Arora A., Garg P.K. Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors // Postgrad. Med. J. — 1995. — V. 71 (836) — P. 359–362.
5. Дмитриева Е.В. Роль апоптоза в патогенезе заболеваний печени различной этиологии: Автореф. дисс. ... д.м.н. — М., 2003.
6. Рейзис А.Р. Апоптоз и антиапоптотическая терапия при хронических гепатитах В и С / А.Р. Рейзис, Н.В. Матанина, Д.А. Шмаров // Детские инфекции. — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 11–14.

References:

1. Sherlok Sh. Duli. *Zabolevaniya pecheni i zhelchnykh putey* [Diseases of the Liver and Biliary Tract]. — M.: GEOTAR-Media, 1999. — 415 s. (In Russ).
2. Uchaykin V.F., Cherednichenko T.V., Smirnov A.V. *Infektsionnaya gepatologiya: rukovodstvo dlya vrachey* [Infectious Hepatology: a Guide for Physicians]. — M.: GEOTAR-Media, 2012. — 640 s. (In Russ).
3. Lechenie Ursosanom holestaza pri ostrykh i hronicheskikh virusnykh gepatitah u detey [Treatment Ursosanom cholestasis in acute and chronic viral hepatitis in children] / G.V. Vyistavkina, A.G. Pisarev, V.F. Uchaykin, G.V. Chaplygina // *Detskie Infektsii* [Children infection]. — 2002. — №1. — S. 40–43. (In Russ).
4. Singh J., Arora A., Garg P.K. Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors // Postgrad. Med. J. — 1995. — V. 71 (836) — P. 359–362.
5. Dmitrieva E.V. *Rol apoptoza v patogeneze zabolevaniy pecheni razlichnoy etiologii* [Role of apoptosis in the pathogenesis of liver diseases of different etiologies]: Avtoref. Diss. ... d.m.n. — M., 2003. (In Russ).
6. Reyzis A.R. Apoptoz i antiapoptoticheskaya terapiya pri hronicheskikh gepatitah B i C [Apoptosis and antiapoptotic therapy in chronic hepatitis B and C] / A.R. Reyzis, N.V. Matanina, D.A. Shmarov // *Detskie Infektsii* [Children infection]. — 2006. — T. 5, №4. — S. 11–14. (In Russ).