

Н.Б.Ковалева, Н.А.Осадчая, Е.Н.Бессонова,
О.Е.Быкова, Н.Н.Власова, В.С.Пермякова

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ УРСОСАНА, ГЕПТРАЛА И ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ ХОЛЕСТАТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ ПЕЧЕНИ

Уральская государственная медицинская академия,
областная клиническая больница № 1

Современная отечественная и зарубежная медицина располагает множеством средств лечения холестатических болезней, направленных прежде всего на устранение причин их вызвавших. Так, холестаз, вызванный поражением внепеченочных протоков (холедохолитиаз, сужение дистального отдела холедоха при желчнокаменной болезни, длинная культя пузырного протока после холецистэктомии), хорошо коррегируется хирургическим путем. Куда более трудной задачей является терапия внутрипеченочного холестаза при первичном билиарном циррозе, холестатическом варианте вирусных и лекарственных гепатитов, терапия первичного склерозирующего холангита.

С целью коррекции синдрома холестаза принимались и принимаются различные методы и лекарственные средства: препараты типа холестирамина (билигнин, квестран), связывающие желчные кислоты в кишечнике, стероидные гормоны, колхицин, Д-пеницилламин, гемосорбция, плазмаферез, и, наконец, адеметионин - гептрала и урсодезоксихолевая кислота.

В настоящее время для лечения указанных заболеваний прибегают даже к пересадке печени, что безусловно является кардинальным решением проблемы, но, к сожалению, эта операция мало реальна для наших больных ввиду ее высокой стоимости, трудности с подбором донора и неопределенности времени ожидания операции. В этой связи пересадка печени представляется нам скорее как перспектива избавления больных от указанных заболеваний, чем реальность.

Реальностью же на сегодня является медикаментозная терапия, в которой препаратами выбора являются урсодезоксихолевая кислота, гептрал и глюкокортикостероиды. Одним из вариантов лечения применяемого самостоятельно или в дополнение к таблетированным препаратам является также гравитационная коррекция состояния крови, т.е. плазмаферез.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности урсодезоксихолевой кислоты (препарат UPCOCAN фирмы PRO.MED.CS Praha a.s.) в сравнении с гептралом (фирма Knoll) и плазмаферезом для лечения больных с холестатической болезнью печени различной этиологии.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 35 больных в возрасте от 32 до 68 лет с синдромом холестаза, которые по нозологическим формам распределились следующим образом: первичный билиарный цирроз (ПБЦ) - 12 человек (из них ПБЦ 1 ст. - 2 больных, ПБЦ 2 ст. - 5 человек, ПБЦ 3 ст.

- 5 человек); хронический вирусный гепатит В - 5 человек; лекарственный гепатит - 2 человека; хронический холангит - 7 больных (из них у 2 - стриктура холедоха, у 1 - папиллит после холецистэктомии) и у 4 больных

- описторхозный холангит. В 9 случаях патологию печени мы расценили как сочетание ПБЦ с хроническим вирусным гепатитом В в фазе интеграции вируса, т.к. клинико-лабораторные данные при первичном обращении соответствовали ПБЦ, а при дальнейшем наблюдении выявлены маркеры HBV.

Из 35 больных большинство составили женщины -28 человек, мужчин было 7 человек.

В клинической картине самыми частыми жалобами были кожный зуд (24 пациента), общая слабость (28 пациентов), боль в правом подреберье (26 пациентов). При первичном билиарном циррозе печени зуд предшествовал желтухе и другим клиническим проявлениям за 1-3 года. У 25 больных при осмотре определялось увеличение печени, в 21 случае оно сочеталось с увеличением селезенки. Желтушность кожи и склер отмечена у 27 пациентов, гиперпигментация кожи - у 10 человек, ксантомы и (или) ксантелазмы - у 8 больных. Всем больным проводили полное лабораторное исследование, включающее общий анализ крови, биохимические исследования аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ) g-глютамилтранспептидазы (ГГТП), холестерина, бета-липопротеинов (В-ЛП), тимоловой пробы, белковых фракций, иммуноглобулинов трех классов (G, A, M), коагулограммы. В крови исследовались маркеры вирусов гепатитов В, С, D. Всем больным проведено УЗИ органов брюшной полости с определением диаметра сосудов портальной системы. В 5 случаях проведена пункционная биопсия печени.

Лечение урсосаном проведено 16 больным. Препарат назначался из расчета 10 мг/кг массы тела, т.е. от 2 до 4 капсул в день в 2 приема. Курс лечения у большинства больных составил 1 месяц, у 3 больных с ПБЦ - 3 месяца и 1 больная принимает урсосан более 2,5 лет.

В связи с тем, что часть больных до лечения урсосаном получала плазмаферез или гептрал, мы изучили их эффективность при синдроме холестаза и сравнили полученные клинические и лабораторные результаты с результатами лечения урсосаном. Часть больных получала только один из видов лечения. Гептрал получали 5 больных (3 человека с ПБЦ и 2 человека с хроническим вирусным гепатитом В) по следующей схеме: по 800 мг внутривенно в течение 10 дней, а затем по 800 мг 2 раза в день per os в течение 10-14 дней.

Плазмаферез проводился дискретным методом с использованием центрифуг РС-6 в отделении гемодиализа 15 больным. Каждый пациент получал от 3 до 5 процедур с интервалом в 2 дня.

Результаты и обсуждение

Оценивая клиническую эффективность урсосана гептрала и плазмафереза следует отметить, что уменьшение слабости и улучшение общего состояния отмечено после всех 3 видов лечения при более выраженном эффекте сеансов плазмафереза. Кожный зуд и ассоциированные с ним раздражительность и нарушение сна в наибольшей степени снижались после лечения урсосаном уже к

концу первой недели лечения. Аналогичной была динамика болевого синдрома на фоне приема урсосана. Изменения биохимических показателей крови как до, так и после лечения урсосаном, плазмаферезом и гептралом представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты лечения синдрома холестаза плазмаферезом ($M \pm m$)

Биохимические показатели	Плазмаферез (n = 15)		
	до лечения	после лечения	P
Рлп	1337±275	960±178	0,27
Холестерин	11,71±1,7	8,24±1,03*	0,095
щелочная фосфатаза	1211±189	1067±190	0,59
ГГТП	696±132	487±81	0,19
Билирубин	141±27	89±17,6	0,12
АСТ	129,6±17	149±25	0,48
АЛТ	124,4±11,0	141,7±26,3	0,55
Тимоловая проба	12,3±2,6	9,8±1,6	0,40
γ-глобулины	23,7±1,6	22,0±1,4	0,45

* - достоверно при $p < 0,05$

Анализируя динамику холестерина, В-липопротеидов, ЩФ, ГГТП, билирубина, АСТ, АЛТ, тимоловой пробы, гаммаглобулинов при лечении плазмаферезом мы получили выраженное снижение В-липопротеидов, холестерина и билирубина крови, хотя оно не было статистически достоверным ($p > 0,05$). Менее значительным было снижение ЩФ, ГГТП, тимоловой пробы; изменение γ-глобулинов мы расценили только как тенденцию к снижению. Что касается динамики аминотрансфераз, то они не только не уменьшились, но наоборот отмечено их некоторое повышение от исходных величин. В литературе мы встретили указания на положительную динамику АЛТ при лечении плазмаферезом больных с синдромом холестаза [1]. Выявленная нами тенденция к повышению АЛТ и АСТ после проведения нескольких сеансов плазмафереза позволила предположить, что значительная потеря липидов крови при плазмаферезе, а также и белков, может приводить к нарушению структуры мембраны гепатоцита и прежде всего - ее липидного бислоя, а, следовательно, к повышению проницаемости мембраны.

Анализируя результаты лечения больных гептралом по вышеуказанной схеме, мы получили только снижение билирубина (табл. 2). Холестерин, гаммаглобулины остались без динамики, а В-липопротеиды, ЩФ, ГГТП, АЛТ, АСТ имели тенденцию к повышению. Почему гептрал оказался малоэффективным препаратом при данной патологии, в то время как мы отмечали его положительный эффект при алкогольных поражениях печени? Возможно, получение таких результатов лечения гептралом обусловлено достаточно тяжелой патологией больных, входящих в данную группу: в 3 случаях - ПБЦ 2-3 ст. и у 2 больных - ХАГ В, холестатический вариант.

Таблица 2

Результаты лечения синдрома холестаза гептралом ($M \pm m$)

Биохимические показатели	Гептрал (n=5)		
	до лечения	после лечения	P
рлп	1328±675	1472±713	0,9
холестерин	13±6,4	12,6±5	0,96
щелочная фосфатаза	1526±460	1619±479	0,89
ГГТП	534,3±336,2	533,7±211	0,99
билирубин	129,2±48,3	108,6±51,2	0,78
АСТ	126,4±37,3	153±30	0,47
АЛТ	124,6±24,2	144,4±24,1	0,58
тимоловая проба	6,2±0,7	8,8±2,6	0,37
γ-глобулины	21,9±2,7	21,7±2,2	0,95

Таблица 3

Результаты лечения синдрома холестаза урсосаном ($M \pm m$)

Биохимические показатели	Урсосан (n=16)		
	до лечения	после лечения	P
рлп	950,8 ± 227	613,1 ± 38	0,154
холестерин	8,1 ± 1,7	5,3 ± 0,4	0,14
щелочная фосфатаза	1087 ± 227	669 ± 143,9	0,13
ГГТП	461,8 ± 93	229 ± 40,4*	0,034
билирубин	53,24 ± 7,9	45,8 ± 11,9	0,6
АСТ	159,6 ± 49,3	81,29 ± 13	0,14
АЛТ	186,5 ± 62,3	90,6 ± 12,8	0,14
тимоловая проба	9,3 ± 1,5	6,93 ± 1,2	0,23
γ-глобулины	23,9 ± 2,07	20,58 ± 1,6	0,2

Однако, когда в дальнейшем этим же больным был назначен урсосан, мы выявили положительную динамику биохимических показателей.

Результаты лечения больных урсосаном, представленные в таблице 3, свидетельствуют о снижении всех изучаемых биохимических показателей, что совпадает с данными других авторов [2,3], но статистически достоверным было только уменьшение ГГТП, которая является специфическим признаком внутрипеченочного холестаза [4]. Достоверное снижение ГГТП свидетельствует о том, что урсосан воздействует не только на гепатоциты, но и на холангициты, повреждение которых характерно для ПБЦ.

Урсодезоксихолевая кислота имеет несколько механизмов антихолестатического действия: 1. как резко полярная гидрофильная кислота она образует смешанные нетоксичные мицеллы с такими неполярными токсичными желчными кислотами как ХДХК, чем способствует уменьшению их концентрации в желчи [6], 2. УДХК ингибирует всасывание токсичных желчных кислот в кишечнике. 3. УДХК стимулирует экзоцитоз в гепатоцитах путем активации Са-зависимой а- протеинкиназы и тем самым снижает концентрацию токсичных желчных кислот [2,6].

Из 16 больных, принимавших урсосан, полную нормализацию клинико-лабораторных показателей мы наблюдали у 6 больных. У больных с ПБЦ естественно невозможно было ожидать абсолютной нормализации не только в связи с тяжестью болезни, но и с относительно коротким курсом приема препарата. Большинство больных продолжают прием препарата, и результаты будут нами прослежены в дальнейшем.

Побочные эффекты урсосана в виде диареи наблюдались нами только у 1 больной, что потребовало уменьшения дозы на 1 капсулу.

Выводы

1. Сравнительное изучение эффективности плазафереза, гептрала и урсосана при холестатических болезнях печени показало более высокую эффективность урсосана.
2. Урсосан хорошо переносится, практически не вызывая побочных эффектов.
3. Для получения более выраженного улучшения клинико-лабораторных показателей синдрома холестаза необходим длительный прием урсосана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбаева Р.К., Савалкин В.И., Березникова Т.Н. и др. Использование плазафереза в комплексном лечении больных хроническим гепатитом //Российский гастроэнтерологический журнал. -1998. - №4. С. 170.
2. Кузнецов В.В. Лечение хронических гепатитов урсосаном. Terra Medica. - 1997. - №1. с. 40-41
3. Ткачев А.В., Шавкута Г.В., Богатырев В.Г. и др. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты при холестатическом синдроме. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. -1999.-№1. С.139
4. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А. и др. Внутрипеченочный холестаз - от патогенеза к лечению. //Практикующий врач. -1998. - №13. С. 20-23.
5. Hoffman A/F/ Strategies for the Treatment ofhepatobiliary Diseases/ Eds G. Paumgarthet et al - Dordrecht, 1990. -P. 13-33 6-Reichen G,Pharmacologic Treatment of cholestasis in seminar of liver disease Thieme Med. Publishers Inc. New Yore 1993, Vol 13, N3 P.302-315