

Холестатические заболевания печени: алгоритмы диагностики и лечения

Д.м.н. Т.Е. Полунина

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

За последнее десятилетие достигнут существенный прогресс в понимании молекулярных основ образования желчи и патофизиологии холестаза. В этом обзоре кратко обобщены современные концепции образования желчи и возникновения холестаза. Определены цели медикаментозной терапии холестаза, которые помогают понять существующие методы лечения и способствуют разработке новых лекарственных препаратов от холестатических заболеваний печени (ХЗП). Лечение ХЗП проиллюстрировано на примере наиболее часто встречающегося хронического ХЗП — первичного билиарного холангита.

Ключевые слова: желчь, холестаз, холестатические заболевания печени, первичный билиарный холангит, урсодезоксихолевая кислота.

Для цитирования: Полунина Т.Е. Холестатические заболевания печени: алгоритмы диагностики и лечения. РМЖ. 2021;6:81–87.

ABSTRACT

Cholestatic liver diseases: diagnostic and treatment algorithms

T.E. Polunina

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

Over the past decade, significant progress has been made in understanding the molecular basis of bilification and the cholestasis pathophysiology. The article presents the goals of cholestasis therapy, which help to understand existing treatment methods and contribute to the development of new drugs for cholestatic liver diseases (CLD). This article also briefly summarizes the current concepts of bilification and cholestasis occurrence. Treatment of CLD is illustrated by the example of the most common chronic cholestatic liver disease — primary biliary cholangitis.

Keywords: bile, cholestasis, cholestatic liver diseases, primary biliary cholangitis, ursodeoxycholic acid.

For citation: Polunina T.E. Cholestatic liver diseases: diagnostic and treatment algorithms. RMJ. 2021;6:81–87 (in Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Холестатические заболевания печени (ХЗП) начинают развиваться на фоне поражения билиарных протоков, вызванного нарушением оттока желчи [1–3]. Повреждение клеток желчных протоков (холангиоцитов) приводит к задержке желчных кислот (ЖК), билирубина и других холефилов в печени и крови и дефициту ЖК в кишечнике. Клинические признаки ХЗП проявляются в широком диапазоне: от отдельных нарушений биохимических показателей функции печени до острой печеночной недостаточности или злокачественных образований в гепатобилиарной системе (например, холангиокарциномы). Длительно сохраняющийся холестаз (в течение нескольких месяцев или лет) может привести к развитию цирроза печени [4]. К наиболее распространенным и изученным ХЗП относят первичный билиарный холангит и первичный склерозирующий холангит [2].

Холестатические заболевания печени включают прогрессирующие холангиопатии, которые могут переходить в терминальную стадию заболевания печени. В США с 1988 по 2018 г. на ХЗП приходилось 14,2% всех трансплантаций печени [2]. Высокая заболеваемость и смертность превратились в большую проблему из-за отсутствия эффективных методов лечения. Более того, от 10% до 40% пациентов после трансплантации печени переживают рецидив основного заболевания [5].

ОБЩИЕ ПАТОГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ХЗП

Нарушение оттока желчи может быть обусловлено несколькими факторами (рис. 1), основные из них — антигенные стимулы, экзотоксины, эндотоксины, ксенобиотики и микроорганизмы. Эти внешние факторы вызывают воспалительную реакцию холангиоцитов, которая перерастает в холестатическое состояние [6]. Обструкция транспорта желчи — еще один предрасполагающий фактор. Внутривнутрипеченочная и внепеченочная обструкция может иметь место из-за внешнего доброкачественного сдавления (кистозные заболевания), эффекта злокачественной опухоли (холангиокарциномы), а также вследствие образования или миграции желчных конкрементов по билиарному тракту. Условия, которые замедляют отток желчи, способствуют холестатическому состоянию с повышенной концентрацией ЖК. Сепсис, гиперэстрогенные состояния (беременность), хроническая сердечная недостаточность и дисфункция гепатов — транспортеров ЖК могут изменять основные характеристики желчи, активируя более цитотоксический компонент ЖК.

Первичная защитная реакция холангиоцитов позволяет купировать повреждение. Однако устойчивое нарушение провоспалительных генетических и/или эпигенетических регуляторных механизмов может вызвать постоянное дисфункциональное расстройство, что в конечном итоге

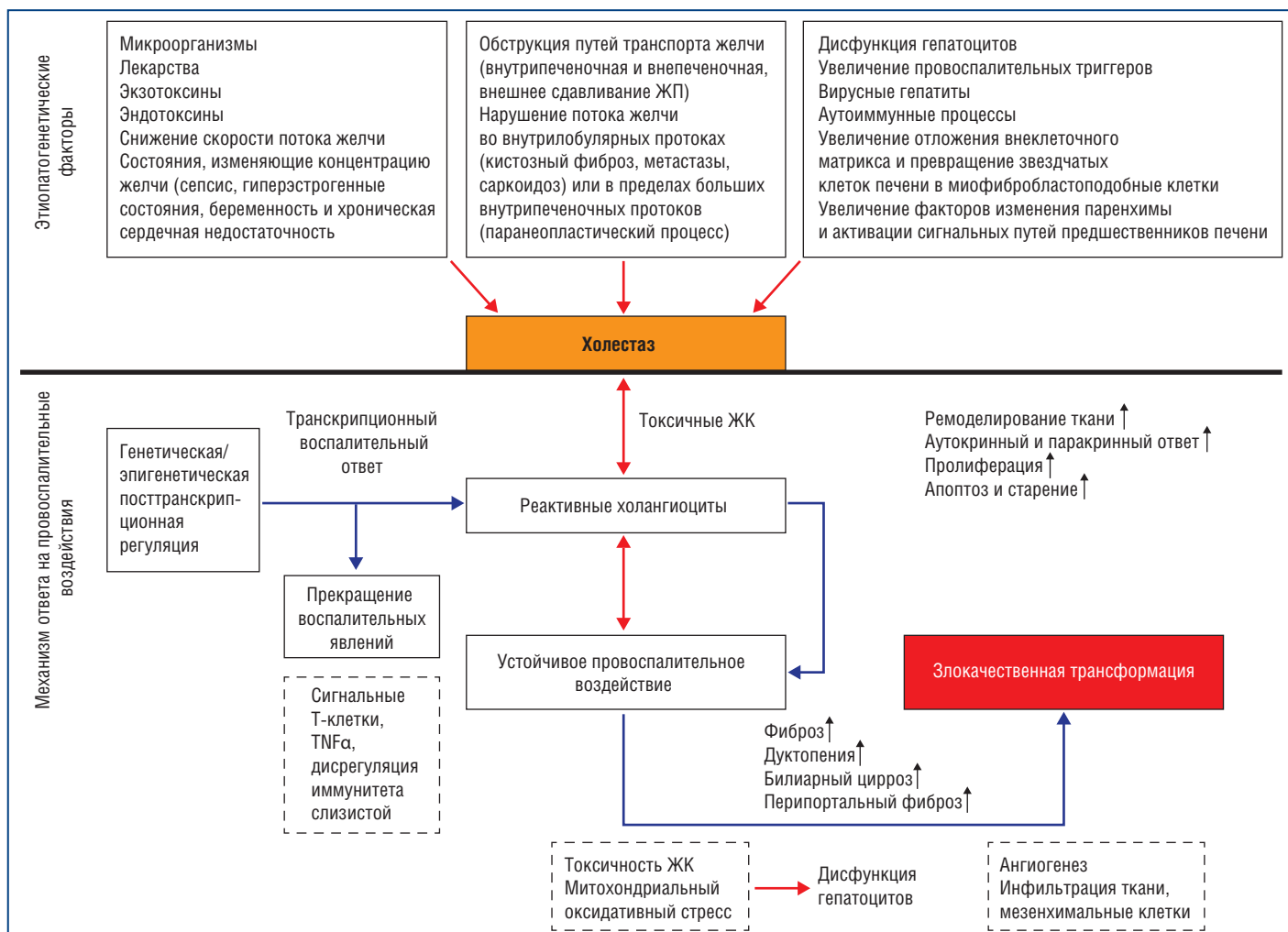


Рис. 1. Основной патогенетический механизм холестатических заболеваний печени (адаптировано из [2])

приведет к фиброгенному состоянию с билиарным и перипортальным фиброзом, потерей гомеостаза тканей и аутокринным и паракринным ремоделированием. Проллиферация может вызвать изменение клеточного цикла, старение, апоптоз, дуктопению, мезенхимальную инфильтрацию, а иногда и злокачественную трансформацию.

В настоящее время выделяют несколько концепций возникновения холестаза.

Дуктулярная (канальцевая) реакция — первая основная концепция холестаза. Внутрипеченочные и внепеченочные желчные протоки разного размера выстланы холангиоцитами, которые регулируют и изменяют объем и состав желчи. Они различаются по размеру, скорости метаболизма, а также способности к пролиферации и пластичности. Дуктулярная реакция является частью реакции клеток печени на повреждения при ХЗП [7]. Ответная реакция холангиоцитов на воспаление может привести к уменьшению повреждения, а в случае устойчивого воспалительного воздействия приводит к фиброзу желчных протоков [8].

Цитотоксичность ЖК и митохондриальная дисфункция — вторая фундаментальная основа патогенеза ХЗП, описанная в нескольких исследованиях при внепеченочном холестазе [9].

Влияние иммуногенетических и эпигенетических факторов на иммунновоспалительный ответ — это третий фундаментальный аспект патогенеза ХЗП. У пациентов с ХЗП имеется множество генетических изменений, ко-

торые объясняют различные элементы каждого ХЗП. Однако некоторые из этих генов могут быть непосредственно вовлечены в прогрессирование холестатического фенотипа. Следовательно, они могут стать потенциальной мишенью для новых терапевтических средств либо их активаторы транскрипции косвенно могут служить модулирующими мишенями. Эта модуляция представляет собой тип эпигенетического контроля экспрессии генов как патогенного механизма холестаза [2].

Клинический спектр ХЗП [2]:

- ♦ **Идиопатические:** первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный холангит, IgG4-ассоциированный холангит, идиопатическая дуктопения, билиарная атрезия.

- ♦ **Вторичный склерозирующий холангит:** холедохолитиаз, лекарственный (токсический) холангит, портально-гипертензивная билиопатия, ВИЧ-ассоциированный холангит, абдоминальная травма, дефицит ABCB4, ятрогенные билиарные стриктуры, васкулярный/ишемический холангит, серповидно-клеточная болезнь, рецидивирующая пиогенный холангит.

- ♦ **Генетические:** муковисцидоз, синдром Кароли, синдром Алажилия, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек, аутосомно-доминантный поликистоз печени, холестаз при беременности.

- ♦ **Онкологические:** холангиокарцинома.

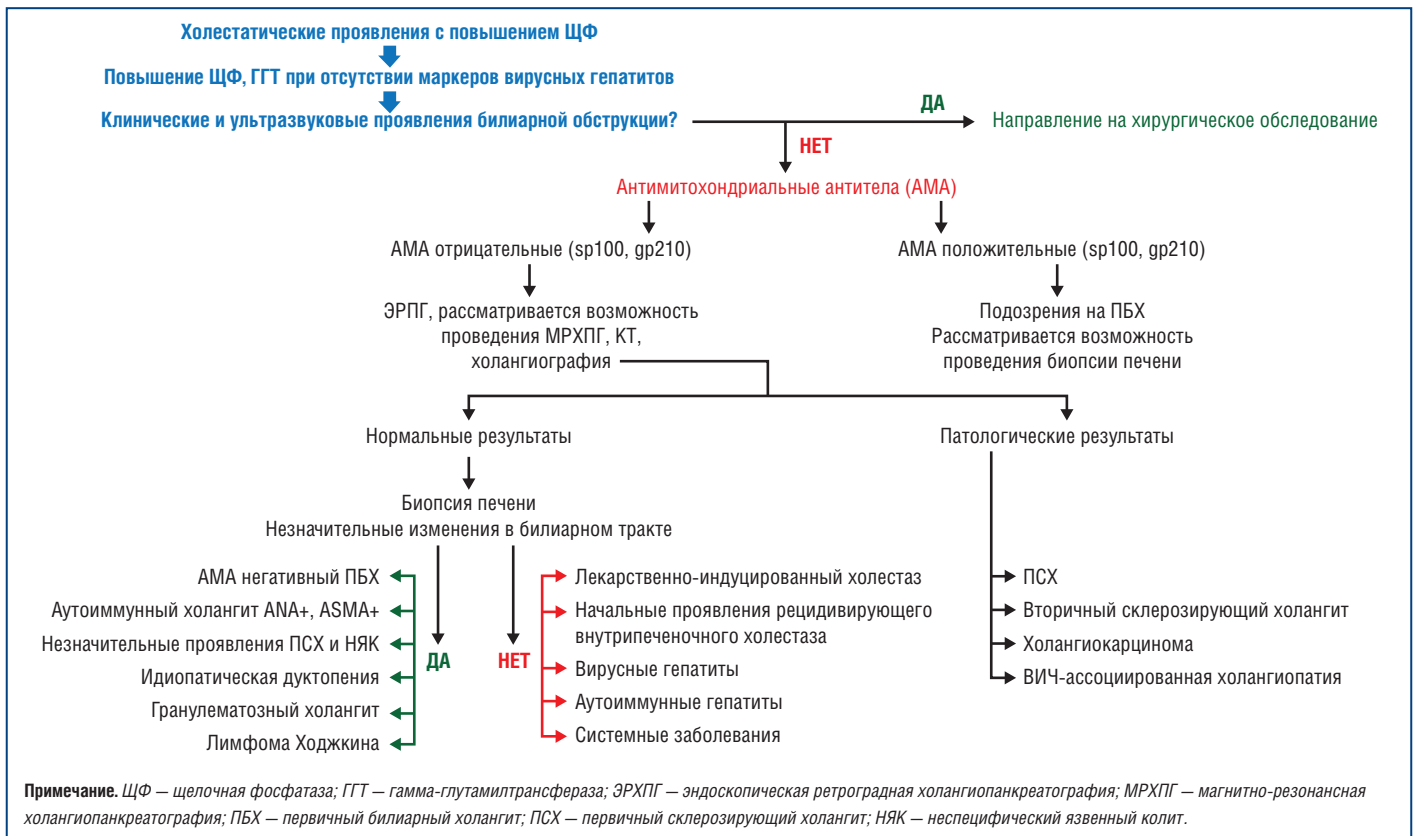


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики холестатических заболеваний печени [11]

Дисфункциональные перестройки матрикса и фиброгенез — четвертая концепция патогенеза ХЗП. Фиброгенез — это сложный динамический процесс, связанный с взаимодействием иммуновоспалительных механизмов, изменением секреции тканевых металлопротеиназ, цитокиновых сетей и нарушением инфильтрации мезенхимальных клеток с окончательной потерей поддерживающего гомеостаза тканей. Фиброгенные процессы затрагивают поврежденные и неповрежденные желчные протоки, а также перипортальную синусоидальную систему, что приводит к прогрессирующему холестазу [10].

ДИАГНОСТИКА

Различить виды холестаза по клиническим симптомам и биохимическим показателям не всегда удается. Чрезвычайно важным является разграничение вне- и внутрипеченочного холестаза с использованием диагностического алгоритма (рис. 2) [11].

Клиническая картина ХЗП различна. У многих пациентов холестаза протекает бессимптомно и диагностируется при оценке стойких холестатических лабораторных аномалий. У пациентов с симптомами могут наблюдаться дискомфорт в правом верхнем квадранте, зуд, усталость и потеря веса.

Первичный билиарный холангит (ПБХ) является аутоиммунным заболеванием и представляет собой наиболее распространенное хроническое ХЗП. Его прежнее название — «первичный билиарный цирроз». Однако от этого термина отказались в пользу «первичного билиарного холангита», поскольку у большинства пациентов нет цирроза. ПБХ возникает под воздействием сочетания генетических факторов и факторов окружающей среды, которые запускают опосредованное Т-лимфоцитами разрушение внутрипеченочных желч-

ных протоков. Большинство (90%) заболевших — женщины, и обычно это заболевание диагностируется в возрасте от 40 до 60 лет. Сопутствующие аутоиммунные заболевания часто встречаются у пациентов с ПБХ, включая синдром Шегрена, заболевания щитовидной железы, ограниченную кожную склеродермию и ревматоидный артрит [12].

Приблизительно 60% пациентов с ПБХ не имеют симптомов на момент постановки диагноза. Обычно диагноз ставится на основании отклонений от нормы биохимических тестов печени. Утомляемость и зуд являются наиболее частыми симптомами у пациентов с ПБХ. Физикальное обследование может выявить гепатомегалию, гиперпигментацию кожи, желтуху, ксантомы или стигматы цирроза и портальной гипертензии на более поздних стадиях. Характерные лабораторные отклонения включают повышение щелочной фосфатазы (ЩФ) с нормальным или умеренным повышением аминотрансфераз в сыворотке крови. Повышение уровня билирубина в сыворотке обычно происходит при прогрессировании заболевания и является плохим прогностическим признаком.

При ПБХ часто встречаются нарушения липидов. Небольшое повышение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с более выраженным повышением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) часто встречается на ранних стадиях ПБХ, тогда как более заметное повышение ЛПНП и более низкие уровни ЛПВП отмечаются на более поздних стадиях заболевания. ПБХ также может быть связан с метаболическим заболеванием костей, стеатореей и дефицитом жирорастворимых витаминов.

Антимитохондриальные антитела (АМА) — это специфические антитела, которые считаются серологическим признаком ПБХ и присутствуют у 95% пациентов с этим заболеванием. Следовательно, положительный результат те-

ста на АМА в контексте повышения холестатической пробы печени достаточен для установления диагноза ПБХ.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — это хроническое ХЗП, характеризующееся воспалением и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков. Холангит может быть диагностирован на более поздней стадии болезни, вторичной по отношению к обструкции из-за стриктур. Повышение уровня ЩФ в сыворотке крови является наиболее частым лабораторным отклонением у пациентов с ПСХ. Примерно 50% пациентов с ПСХ могут иметь нормальные показатели ЩФ. Следовательно, нормальные значения ЩФ не исключают диагноз ПСХ. Уровень aminотрансфераз в сыворотке может быть в 2–3 раза выше верхней границы нормы. В отличие от ПБХ, аутоантитела в сыворотке неспецифичны и обычно не используются для постановки диагноза ПСХ. Диагноз ПСХ, связанного с патологией большого протока, устанавливается на основании холангиограммы, и отсутствие патологии при УЗИ брюшной полости не исключает ПСХ. Следовательно, при подозрении на ПСХ предпочтительным диагностическим тестом является магнитно-резонансная холангиопанкреатография. По сравнению с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией это неинвазивный и точный метод обнаружения ПСХ. Пациенты с ПСХ в малом протоке имеют нормальные холангиограммы и требуют биопсии печени для установления диагноза ПСХ.

Вторичный склерозирующий холангит (ВСХ) — это хроническое ХЗП, которое приводит к прогрессирующему фиброзу печени, нерегулярному уплотнению и расширению желчных протоков. Холангиографическая картина ВСХ аналогична таковой при ПСХ. К наиболее частым обструктивным причинам ВСХ относятся: хирургические травмы, вызванные холецистэктомией, внутрипротоковые камни, рецидивирующий панкреатит и стриктуры желчных путей. Застой в желчевыводящих путях, вызванный обструкцией, предрасполагает к рецидиву холангита и образованию пигментных камней и воспалительных стриктур, которые затем усугубляют холестаз. Ранние изменения, наступившие после обструкции желчных путей, могут регрессировать при ее лечении. Однако со временем такие изменения могут развиваться в необратимый обширный перипортальный и перидуктулярный фиброз и вторичный билиарный цирроз.

По клинической картине и лабораторному профилю ВСХ и ПСХ очень похожи. Рецидивирующий бактериальный холангит очень часто встречается на поздних стадиях ВСХ.

В редких случаях биопсия печени требуется для установления диагноза ПБХ, когда проба на АМА отрицательна или когда требуется более точная дифференциальная диагностика с аутоиммунным гепатитом, лекарственным холестазом, рецидивирующим внутрипеченочным холестазом, вирусными гепатитами, системными заболеваниями.

Перспективы проведения биопсии печени зависят от поражений мелких желчных протоков при: ПСХ, идиопатической дуктопении, гранулематозном холангите, лимфоме Ходжкина.

Лечение ХЗП

Распространенным следствием всех форм холестаза является задержка ЖК в гепатоцитах. Повышенный уровень ЖК приводит к апоптозу или некрозу гепатоцитов и в конечном итоге к хроническому ХЗП [13]. При некоторых холестатических расстройствах также происходит проникновение ЖК в перибиллиарное пространство, что вызы-

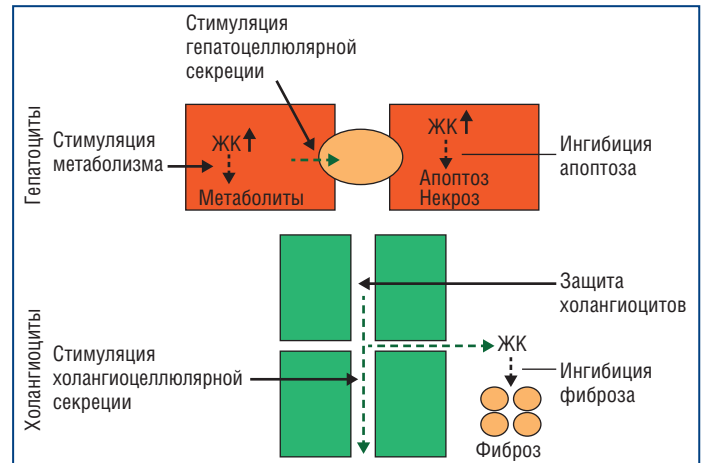


Рис. 3. Терапевтические мишени для лечения внутрипеченочного холестаза (ЖК — желчные кислоты)

Таблица 1. Лекарственные препараты, используемые в терапии ХЗП

Препарат	Комментарии
Во всех случаях ХЗП	
Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)	Препарат продемонстрировал долгосрочный эффект, улучшает биохимические, гистологические параметры, увеличивает продолжительность жизни и время до трансплантации печени; может назначаться пожизненно в дозе 13–15 мг/кг/сут [3, 21]
При неэффективности терапии УДХК	
Обетихолевая кислота (ОБХК)*	Биохимическая эффективность применения ОБХК оценивалась у больных с уровнем ЩФ >1,67 раза выше нормы и повышением уровня билирубина менее чем в 2 раза от нормы. ОБХК может применяться в начальной дозе 5 мг с последующим увеличением за 6 мес. до 10 мг в дополнение к УДХК при недостаточном ответе на нее или как монотерапия при ее непереносимости
Безафибрат*	Проводятся клинические исследования его применения (в сочетании с УДХК) при ХЗП. Клинические рекомендации по его терапевтическому применению отсутствуют
Будесонид	Результаты рандомизированного клинического исследования применения будесонида (в сочетании с УДХК) при ХЗП еще не опубликованы, в связи с чем клинические рекомендации по его терапевтическому применению отсутствуют

Примечание. * Не зарегистрированы в Российской Федерации.

вает воспаление воротной вены и фиброз за счет индукции хемокинов и цитокинов.

В связи с этим выделяют следующие фармакологические мишени для лечения внутрипеченочного холестаза (рис. 3) [13]:

- ♦ стимуляция ортоградной секреции желчных путей и ретроградной секреции ЖК и других токсичных холефилов в системный кровоток для выведения почками;
- ♦ стимуляция метаболизма гидрофобных ЖК и других токсичных соединений до более гидрофильных, но менее токсичных метаболитов;
- ♦ защита пораженных холангиоцитов от токсического действия желчи; ингибирование апоптоза, вызванного повышенным уровнем цитотоксических ЖК;
- ♦ ингибция фиброза, вызванного утечкой ЖК в перибиллиарное пространство.

Урдокса®

Комплексное лечение
патологии гепатобилиарной
системы **под ключ**



Реклама

НОВИНКА
УРДОКСА® 500



клинически подтвержденная
эффективность и безопасность¹⁻⁸



биоэквивалентен референтному
репарату УДХК⁹



оптимальное соотношение
«цена/качество»¹⁰⁻¹²

GASTR-51-122020

alium

1. Современные аспекты патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012, №4 с.24-28. 2. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита, терапевтические подходы. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Соколовский С.В. Эффективная фармакотерапия, 2011, №2, с 36-43. 3. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с метаболическим синдромом. Авалуева Е.Б., Ткаченко Е.И., Сказываева Е.В., Иванов С.В., Оришак Е.А., Лапинский И.В. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2013, №11, с 26-30. 4. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача первого контакта. Пассивное ожидание или активное наблюдение? Трухан О.И., Викторова И.А. Медицинский совет, 2016, №14, с 109-115. 5. Эсауленко Е.В., Никитина О.Е., Дунаева Н.В. и др. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса) в комплексной терапии хронического вирусного гепатита // Журнал инфектологии. 2011; 3: 42-45. 6. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Опыт применения препарата Урдокса у больных хроническим гепатитом в стадии цирроза // Terra Medica. 2012. №2. С. 9-17. 7. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 41Е Арт. 2011. С. 8. Райхельсон К.Л., Прашнова М.К. Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. №12 (113). С. 50-56. 9. Кукес В.Г. Отчет о результатах исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Урдокса и Урсофальк, 2008. 10. [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bcfd83bf-5ec5-48ea-8df2-ef70eaacc2b8&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bcfd83bf-5ec5-48ea-8df2-ef70eaacc2b8&t=;); информация действительна на сентябрь 2019 года. 11. По данным розничного аудита DSM за 6 месяцев 2019 года. 12. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Гончаренко А.Ю. и др. Практика и перспективы клинического применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. №00. С. 1-10.

Таблица 2. Симптомы ХЗП и их купирование

Симптом	Рекомендации по терапии
Зуд	<p>Препарат первой линии купирования зуда — холестирамин*. При его назначении нужно учесть его взаимодействие с другими принимаемыми пациентом лекарственными препаратами и пищевыми добавками (табл. 3).</p> <p>Препарат второй линии — рифампицин. Назначается в дозе 150–300 мг/сут с последующим увеличением дозы. Контроль биохимических показателей функции печени проводить через 6 нед. и 12 нед. от начала терапии</p>
Утомляемость	Необходимо провести обследование для выявления сопутствующих и альтернативных причин, вызывающих утомляемость, например анемии, гипотиреоза и расстройств сна
Синдром Шегрена	Назначаются препараты «искусственной слезы» или «искусственной слюны». Агонисты мускариновых рецепторов используются в тех случаях, когда симптомы не поддаются лечению. Пациентам с тяжелой ксеростомией следует дать рекомендации по гигиене полости рта

Примечание. * Не зарегистрирован в Российской Федерации.

Таблица 3. Дозировки и побочные эффекты лекарств, обычно используемых при холестатическом зуде [14]

Препарат	Ежедневная дозировка	Побочные эффекты
Холестирамин*	4-16 г	Прежде всего, влияет на ЖКТ: вздутие живота, запоры и неприятный привкус во рту. Влияет на всасывание других лекарств в кишечнике, не рекомендуется принимать в течение 2 ч после приема других лекарств
Рифампицин	150-600 мг	Сыпь, лихорадка, тошнота, рвота и повышение ферментов печени; индуцирует действие многих лекарственных средств (например, варфарин, дигитоксин, такролимус и др.)
Налтрексон	25-50 мг	Тошнота, головокружение, приливы, сонливость и мышечные судороги; не следует применять пациентам, которые постоянно принимают обезболивающие препараты
Сертралин	75-100 мг	Раздражительность, бессонница, снижение либидо; имеется повышенный риск у подростков с большим депрессивным расстройством

Примечание. * Не зарегистрирован в Российской Федерации.

Медикаментозная терапия ХЗП представлена в табл. 1. В табл. 2 и 3 представлены основные симптомы, возникающие при ХЗП, и лекарственные препараты для их купирования.

Единственным общепринятым препаратом для медикаментозного лечения большинства хронических ХЗП является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [12, 15–19]. Способность лечить холестаза считается одним из важнейших и наиболее ценным свойством этого лекарственного средства. В табл. 4 представлены основные свойства УДХК, которые, по мнению автора, наиболее полно раскрыты в статьях [15, 16].

Наиболее убедительно доказано положительное действие УДХК при таком холестатическом заболевании, как ПБХ. В комбинированном анализе французских, канадских

Таблица 4. Свойства УДХК

Свойство	Комментарий
Конкуренция с токсичными ЖК	Проявляется в процессе абсорбции в тонкой кишке. Положительное влияние УДХК на течение хронического холестаза прежде всего связано со снижением повреждения холангиоцитов токсичными ЖК (за счет подавления их секреции и уменьшения пула путем снижения их всасывания в подвздошной кишке) [15]
Стимуляция транспорта ЖК и органических анионов в гепатоцитах и холангиоцитах	Воздействует на процессы экзоцитоза (путем активации кальций-зависимой альфа-протеинкиназы) и экспрессию транспортных систем в билиарном эпителии (бикарбонатный холерез) [16]
Цитопротективное действие	При холестазе определяется способностью УДХК, образуя двойные молекулы, взаимодействующие с липофильными мембранными структурами, встраиваться в клеточную мембрану, повышая устойчивость к токсическим воздействиям гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов ЖКТ [16]
Иммуномодулирующие свойства	Снижение пула токсичных ЖК, которые при холестазе индуцируют экспрессию молекул HLA I и II класса на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов, что способствует их распознаванию с последующей деструкцией цитотоксическими Т-лимфоцитами. Угнетение экспрессии HLA-антигенов на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов [16]
Ингибирование апоптоза холангиоцитов и гепатоцитов	Влияние на выход цитохрома С из митохондрий в цитозоль и запуск каскада каспаз [16]
Антиоксидантные свойства	Изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот, влияние на регенерацию печени [16]
Антифибротический эффект	Снижение содержания активаторов фиброгенеза с непосредственным угнетением активности звездчатых клеток [16]

и североамериканских когорт больных при 2–4-летнем наблюдении отмечено снижение смертности и необходимости трансплантации печени в группах с умеренным и тяжелым течением заболевания. «Барселонское» исследование 192 пациентов, получавших УДХК сроком от 1,5 года до 14 лет, показало, что выживаемость у пациентов, ответивших на терапию УДХК (ответ оценивался по уровню снижения ЩФ), была выше предсказанной по прогностической модели Мейо и соответствовала популяционной [16].

Доза УДХК 13–15 мг/кг/сут при большинстве холестатических заболеваний имеет преимущество по биохимическому ответу и стоимости в сравнении с низкими и высокими дозами. Исключением является муковисцидоз, где рекомендуются дозы 20–30 мг/кг/сут [16]. При ПСХ рекомендуемые дозы не определены.

Имеются данные о положительном влиянии УДХК на лекарственный холестаз, в том числе обусловленный одним из наиболее часто вызывающих гепатотоксичность препаратов — амоксициллином/клавуланатом [16].

Европейская ассоциация по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver, 2009) [20]

и Российская гастроэнтерологическая ассоциация [1] рекомендуют обязательное назначение УДХК в качестве базисной терапии при ряде ХЗП: первичном билиарном циррозе, ПСХ, муковисцидозе, прогрессирующем семейном холестазе 3 типа (Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 3), внутрипеченочном холестазе беременных, а также обсуждают ее назначение при лекарственном холестазе и доброкачественном семейном холестазе.

Концепция структурированной пожизненной терапии ПБХ опирается на 3 основных элемента: 1) стратификацию риска и соответствие ему терапии; 2) определение стадии и наблюдение в соответствии с ней; 3) активное ведение. Помощь всегда строится с учетом индивидуальных особенностей больного и возможностей здравоохранения данной страны, но ее эффективность обеспечивают эти 3 опорных элемента [21].

На сегодня оригинальный препарат УДХК — Урсо (Япония) в России не зарегистрирован. В этой ситуации при выборе дженерических препаратов, широко представленных на отечественном фармацевтическом рынке, следует руководствоваться, прежде всего, соотношением цены и качества. Появившийся в последние годы отечественный препарат УДХК Урдокса® производства АО «ФП «Оболenskoe» не уступает ранее зарегистрированным в нашей стране дженерическим формам [16]. Этот отечественный лекарственный препарат обладает характеристиками, позволяющими считать его препаратом выбора на любом этапе медицинской помощи больным с широким спектром нозологий, в том числе при хронических ХЗП. Урдокса® производится из европейской субстанции (Италия, Industria Chimica Emiliana) на российском предприятии по международному стандарту GMP (Good Manufacturing Practice — Надлежащая производственная практика). Высокий профиль безопасности позволяет применять препарат у детей старше 3 лет [22].

Препарат успешно прошел все предусмотренные законодательством регистрационные процедуры, что позволяет говорить о его биоэквивалентности референтным препаратам, содержащим УДХК [23, 24].

Подтверждением фармацевтической эквивалентности препаратов УДХК является не только одинаковое количество активного вещества и вспомогательных веществ в 1 капсуле препарата, но и наличие идентичных инфракрасных спектров, полученных при инфракрасной спектроскопии готовых лекарственных форм сравниваемых препаратов УДХК [25–27].

Надежность динамики стандартных биохимических показателей функции печени на фоне терапии — простого и информативного диагностического инструмента подтверждена последними 10 годами его широкого использования. Ответ на УДХК-терапию поддается оценке по модели дискретных бинарных переменных или балльных оценочных систем на основе расчета непрерывных переменных [21]. Так, согласно Парижским критериям хорошим биохимическим ответом через 12 мес. терапии УДХК считается уровень сывороточного билирубина ≤ 17 мкмоль/л (1 мг/дл), уровень ЩФ ≤ 3 верхней границы нормы и уровень аспартат-аминотрансферазы ≤ 2 верхней границы нормы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, холестаз является очень частым явлением и может встречаться в различных клинических условиях. Понимание особенностей этиопатогенеза холестаза и правильное применение этих особенностей в дифферен-

циальной диагностике и лечении ХЗП способствуют формированию эффективного практического подхода в терапии холестаза общей этиологии. В настоящее время УДХК является препаратом выбора для лечения ХЗП, поскольку она обеспечивает облегчение симптомов, улучшает биохимические и гистологические показатели функции печени, а также, что наиболее важно, увеличивает выживаемость пациентов с ХЗП [16]. Положительные эффекты УДХК были документально подтверждены рандомизированными контролируруемыми исследованиями. Терапия с применением препаратов УДХК является определяющей при ряде хо-

лестатических расстройств, таких как ПБХ, ПСХ, внутрипеченочный холестаз беременных, заболевания печени при муковисцидозе, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз и некоторые формы лекарственного холестаза.

Благодарность

Редакция благодарит АО «Алиум» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Гетеротопия слизистой оболочки желудка в проксимальном отделе пищевода: исторический ракурс и современный взгляд

Профессор А.И. Долгушина¹, А.О. Хихлова^{1,2}, д.м.н. Е.Р. Олевская^{1,2}, О.В. Науменко²

¹ ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск
² ГБУЗ «ЧОКБ», Челябинск

РЕЗЮМЕ

Гетеротопия слизистой оболочки желудка (СОЖ) в проксимальном отделе пищевода, представляющая собой участки эктопической слизистой, характерной для желудка, по данным аутопсии диагностируется значительно чаще, чем визуализируется эндоскопически, и нередко сопровождается клинической симптоматикой. Обзор посвящен вопросам этиологии и патогенеза гетеротопии СОЖ в проксимальном отделе пищевода, анализу распространенности патологии и клинических проявлений. Представлена современная клинко-патологическая классификация, включающая пять отдельных групп на основе клинических, эндоскопических и гистологических характеристик гетеротопии СОЖ в пищеводе. Рассмотрены данные литературы о связи гетеротопии СОЖ в верхнем отделе пищевода с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта, пищеводом Барретта, а также о ее неопластическом потенциале. Особое внимание уделено вопросам диагностики гетеротопии СОЖ в пищеводе, основанной на прицельном осмотре шейного отдела пищевода с использованием современных возможностей эндоскопической аппаратуры. В статье представлены принципы медикаментозной терапии и эндоскопического лечения симптомных пациентов с гетеротопией СОЖ в проксимальном отделе пищевода. Обзор демонстрирует важность осведомленности клиницистов о данной патологии и мультидисциплинарного подхода к ведению данных пациентов.

Ключевые слова: гетеротопия, слизистая оболочка желудка, верхняя треть пищевода, inlet patch, эзофагогастродуоденоскопия, радиочастотная абляция.

Для цитирования: Долгушина А.И., Хихлова А.О., Олевская Е.Р., Науменко О.В. Гетеротопия слизистой оболочки желудка в проксимальном отделе пищевода: исторический ракурс и современный взгляд. РМЖ. 2021;6:87–92.

ABSTRACT

Heterotopic gastric mucosa in the proximal esophagus: historical aspect and modern view
A.I. Dolgushina¹, A.O. Khikhlova^{1,2}, E.R. Olevskaya^{1,2}, O.V. Naumenko²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk

²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk

According to the autopsy data, heterotopic gastric mucosa in the proximal esophagus (or inlet patch), which is an area of ectopic mucosa (characteristic of the stomach), is diagnosed more commonly than it is visualized endoscopically, and also is accompanied by clinical symptoms. The article is devoted to the etiology and pathogenesis of the inlet patch, as well as to the analysis concerning the prevalence of pathology and clinical manifestations. The article also presents modern clinical and pathological classification, which includes five individual groups based on the clinical, endoscopic and histological characteristics of the inlet patch. The literature data on the association of inlet patch in the upper esophagus with functional disorders of the gastrointestinal tract (GIT), Barrett's esophagus, as well as its neoplastic transformation are considered. Special attention is paid to the diagnosis of the inlet patch based on a targeted examination of the cervical esophagus using modern endoscopic equipment. The article presents the principles of drug therapy and endoscopic treatment of symptomatic patients with the inlet patch. The review demonstrates the importance of clinicians' awareness of this pathology and a multidisciplinary approach to patient management.