

## **Клініко-патогенетичне обґрунтування призначення урсосану хворим на алкогольну хворобу печінки**

*І.М. Скрипник. І.І. Дегтярьова, Г.В. Невоїт. М.М. Невоїт, О.Ф. Гонко*

Українська медична стоматологічна академія (Полтава)

Українська військово-медична академія (Київ)

Значна розповсюдженість, несприятливий медико-соціальний прогноз і велика соціальна значимість обумовлюють актуальність питань подальшої оптимізації лікування алкогольної хвороби печінки (АХП). Необхідно зазначити, що у хворих на алкогольний гепатит та цироз печінки за умов активації процесу одним з провідних у клінічній картині захворювання часто виявляється синдром холестазу. При цьому стає недоцільним використання в патогенетичній терапії ряду гепатопротекторних засобів, зокрема традиційно призначаємих при АХП препаратів на основі есенціальних фосфоліпідів [1, 2]. За умов холестазу порушуються процеси жовчоутворення, відбувається затримка жовчних кислот для інших потенційно токсичних компонентів жовчі у гепатоцитах, що призводить до їх ураження, подальшого порушення пігментуючої функції й індукції апоптичної загибелі та обтяження перебігу АХП. Тому в лікуванні АХП більш значну увагу привертають препарати урсодізоксіхолової кислоти [2,3], зокрема урсосан (PRO. MED. CS Praga a.s.).

Застосування урсосану у хворих на АХП, по-перше, приводить до стимуляції біліарної секреції, збільшенні елімінації токсичних компонентів і гепатоцитів за рахунок: 1) стимуляції експресії транспортних білків, які необхідні для біліарного перенесення у гепатитах та канікулярних мембранах; 2) впливу на рівні мітохондральної РНК і білків, що має значення для тривалої регуляції секреції; 3) стимуляції регуляції синтезу, апікального включення і активації транспортних білків і підсилення залежного та незалежного від жовчних солей току жовчі; 4) виведення токсичних жовчних кислот (холової, літохолової, дезоксихолової) за рахунок пригнічення їх всмоктування в кишечнику і витіснення з кишково-печінкової циркуляції. По-друге, урсосан захищає холангіоцити від ураження жовчними кислотами за рахунок: 1) прямої цитопротективної дії шляхом вбудови у мембранні структури; 2) стимуляції базальної секреції і зниження холангіоцелюлярної концентрації гідрофобних жовчних кислот через  $\text{Ca}^{2+}$  і протеїнази-залежні механізми; 3) модулювання структури та складу змішаних міцел жовчі з фосфоліпідів та гідрофобних жовчних кислот. При цьому жовч набуває більшого ступеня гідрофільних властивостей і стає менш цитотоксичною. Індукція урсосаном холерезу як за рахунок збільшення пасажу збагаченої бікарбонатами жовчі, так і завдяки холегепатичному шунту (повернення з каналців до базальної поверхні гепатоцитів

через перебіліарні сплетіння) і зменшенню синтезу та всмоктування холестеролу в кишечнику збільшує холатохолестероловий коефіцієнт, сприяє зменшенню літо генних властивостей жовчі, розчиненню холестеролових конкрементів та попереджує утворення нових. В третє, урсосан виражений антиапоптичний вплив на гепатоцити: 1) знижує проникність мітохондріальної мембрани; 2) зменшує вивільнення мітохондріального цитохрому C; 3) шляхом активації рецепторів епідермального фактору росту індукує в гепатоцитах сигнали, спрямовані на виживаємість клітини. Додатково важливою дією препарату є модуляція клітинного імунітету [3,5]. Активним діючим компонентом урсосану є урсодизоксіхолева кислота (урсодіол), яка міститься по 250 мг у капсулі і виявляється детоксичною сполукою, що є однією з передумов застосування у хворих на АХП [1,5].

Метою дослідження було оцінити ефективність лікування урсосаном хворих на АХП на стадії хронічного гепатиту з синдромом холестазу.

Матеріал і методи. Обстежено 19 хворих на АХП на стадії хронічного гепатиту і помірним ступенем активності і синдромом холестазу віком 33-49 років, з верифікованим діагнозом, встановленим алкогольним чинником печінкового ураження, виключеною вірусною етіологією захворювання. Групу практично здорових склали 18 осіб віком 19-50 років. Клінічними проявами холестазу у хворих на АХП були свербіж і жовтяниця шкіри, іктеричність видимих слизових оболонок, темний колір сечі. Проводили біохімічне дослідження функцій печінки: визначали кількість загального білку, білкові фракції сироватки крові, вміст білірубіну, тимолову пробу, активність гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази. АсАТ, АлАт, АсАТ/АлАт, вміст пре бета- та бета-ліпопротеїдів, холестеролу в крові: ультрасонографічне дослідження печінки. Визначали концентрацію жовчних кислот та холестеролу в жовчі (Л.Л.Громашевська та співав., 1978). Задля оцінки впливу терапії урсосаном на стан резистентності клітинних мембран, антиоксидантної системи (АОС) і процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) досліджували активність супероксиддисмутази (СОД) крові (Н.Р.Мірса, У.Федорович, 1972) та концентрацію ТБК-реактивів крові (И.Д.Стальная, Т.Г.Гаришвили, 1977).

Лікування хворих, які увійшли у дослідження, включало дотримання режиму II-III із виключенням суттєвого фізичного навантаження, дієтотерапію (5 стіл за Певзнером) з обмеженням нейтрального жиру в їжі до 40 г/добу, лужне питво, обов'язкову повну абстиненцію, за необхідністю – симптоматичну терапію супутніх захворювань. Усім хворим призначали урсосан компанії «PRO.MED.CS Praga a.s.» у дозі 10 мг/кг на добу одноразово ввечері протягом 8 тижнів, після чого проводилось повторне обстеження хворих.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що до лікування у досліджених були змінені показники біохімічних проб, що характеризують внутрішньо печінковий холестаз: гіпербілірубінемія ( $(84,5 \pm 12,4)$  кмоль/л), збільшення активності лужної фосфатази ( $(288,2 \pm 26,4)$  од. при нормі  $(112,4 \pm 8,4)$  од.). ГГТП ( $(14,6 \pm 2,2)$  ммоль/л при нормі  $(4,9 \pm 1,4)$  ммоль/год/л),

підвищення вмісту холестеролу ( $(7,8 \pm 2,3)$  ммоль/л при нормі  $(4,6 \pm 1,2)$  ммоль/л).  $\beta$ -та пре  $\beta$ -ліпопротеїдів ( $(9,4 \pm 1,8)$  г/л при нормі  $(5,4 \pm 2,4)$  г/л); відмічено тенденцію до зниження в жовчі вмісту жовчних кислот, підвищення концентрації холестеролу та тенденцію до зниження холатохолестеролового коефіцієнту, що може розцінюватись як можливі передумови для розвитку холестеролового калькульозу у хворих на АХП з синдромом холестазу. Також виявлена активація процесів ПОЛ на фоні пригнічення АОС, про що свідчили підвищений вміст ТБК-реактивних ( $(2,08 \pm 0,14)$  кмоль/л при нормі  $(0,31 \pm 0,02)$  кмоль/л) та зниження активності СОД крові ( $(1,06 \pm 0,12)$  уо/мл при нормі  $(3,5 \pm 0,3)$  уо/мл) відповідно.

В динаміці лікування урсосаном відзначалось зменшення проявів антеро-вегетативного синдрому на 14-й день у 12 (63,2%) хворих, диспепсичного синдрому у 8 (42,1%) хворих. Після лікування прояви антеро-вегетативного і диспепсичного синдромів були, усунуті у 15 (78,9%) та 9 (47,4%) хворих, у інших хворих – суттєво зменшились. Свербіж шкіри значно зменшився у 16 (84,2%) хворих на 8-10 день лікування; був усунутий в усіх хворих на 14-24 день лікування. Жовтяниця шкіри значно зменшувалась на 10-14 день лікування, після закінчення курсу терапії була усунута в усіх хворих, що співвідносилось із рівнем білірубінемії після лікування ( $(26,6 \pm 7,5)$  кмоль/л). при цьому у 11 (57,9%) – вміст білірубину у крові досяг рівня норми. На фоні лікування урсосаном у хворих на АХП відмічалось зменшення гепатомегалії на 2-4 см, що підтверджувалося даними лужної фосфатази зменшилась у 1,6 рази ( $p < 0,02$ ). Спостерігалася тенденція до зменшення вмісту холестеролу крові у жовчі хворих на АХП на стадії хронічного гепатиту з синдромом холестазу показало, що під впливом терапії урсосаном вміст жовчних кислот у міхуровій жовчі збільшився в середньому в 1,3 рази і після лікування становив  $(26,4 \pm 4,6)$  г/л, в печінковій –  $(5,2 \pm 0,4)$  г/л, що свідчить про стимуляцію міліарної секреції, а також підсилення виведення жовчних кислот, у тому числі токсичних. Вміст у жовчі холестеролу достовірно не змінювався. Це при збільшенні концентрації жовчних кислот внаслідок лікування є результатом позитивного впливу урсосану на літо генні властивості жовчі і створює умови для нормалізації структури та складу міцел жовчі. Аналіз стану процесів ліпопероксидації і АОС у хворих на АХП з синдромом холестазу показав позитивний вплив урсосану на дану провідну патогенетичну ланку розвитку і подальшого прогресування АХП. Так, вміст ТБК-реактивних у крові хворих після лікування зменшився на 41,2% ( $p < 0,05$ ), активність СОД зросла на 33,1% ( $p < 0,05$ ). Це підтверджує гепатопротекторний вплив урсосану і обумовлює доцільність його призначення у якості патогенетичного засобу в комплексному лікуванні хворих на АХП.

Висновки. Лікуванні урсосаном хворих на АХП з синдромом холестазу виявляє: 1) високу клінічну ефективність; 2) стимулюючий, корегуючий вплив на секреторну функцію печінки та властивості жовчі, усуваючи передумови розвитку калькульозу; 3) гепатопротекторну дію та позитивний вплив на стан ПОЛ як провідну патогенетичну ланку АХП.

Таким чином, урсосан можна рекомендувати як препарат вибору для терапії хворих на АХП з синдромом холестазу. Перспективним є поглиблене вивчення впливу даного засобу на стан ПОЛ і АОС, обмін сполучної тканини печінки у хворих на АХП.

1. Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения. К.: Демос, 2000. – 321 с.
2. Особливості застосування урсодизоксихолевої кислоти при хронічних захворюваннях гепатобіліарної системи / І.І.Дегтярьова, В.В.Черненко, Г.А.Анохіна та ін.. // Лікарська справа. – 1995. - №9 – 10. – С. 47 – 48.
3. Мазак Я. Урсосан в лечении алкогольных поражений печени // Нов.мед. и фармации. – 2004. № 1. – С.8.
4. Paumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: Mechanisms of action and therapeutic use revisited // Hepatology. – 2002/ - Vol. 36. – P. 525 -531.
5. Larazidis K.N., Goresa G.J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid “mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders” // J.Hepatology. – 2001. Vol.35. – P. 134 -136.