

В.И. Медведь, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»;
А.О. Исламова, к.м.н., научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Нарушения состояния печени в гинекологической практике: клиническое значение и коррекция

Функциональная взаимосвязь состояния печени и репродуктивной системы объясняет интерес к изучению состояния печени в практике акушера-гинеколога. Патологической основой для этого является существование в организме функциональной метаболической системы «гипоталамус – гипофиз – яичники – печень». Взаимосвязь между репродуктивной и гепатобилиарной системами известна давно. С одной стороны, у пациентов с заболеваниями репродуктивной сферы часто выявляют заболевания печени и желчевыводящих путей, способствующие развитию нарушений метаболизма гормонов, с другой – избыток в крови некоторых половых стероидов неблагоприятно влияет на различные функции печени (Т.Ф. Татарчук, 2006).

Роль печени в реализации репродуктивной функции определяется обеспечением биодинамики и метаболизма половых стероидных гормонов; продукцией транспортных белков; синтезом холестерина и его секрецией в составе липопротеинов как главного исходного предшественника половых стероидов (А.В. Примак, 2006).

Источником синтеза основных липидов желчи, в частности желчных кислот и неизмененного холестерина желчи, является холестерин различных классов липопротеинов, причем холестерин липопротеинов высокой плотности в основном превращается в желчные кислоты, а холестерин липопротеинов низкой плотности экскретируется в желчь в неизмененном виде. Ключевым моментом синтеза желчных кислот считается 7-альфа-гидроксилаза. Существенная роль в регуляции активности данного фермента отводится половым гормонам, кроме того, активность 7-альфа-гидроксилазы зависит от количества свободного неэстерифицированного холестерина (З.Р. Кантемирова и соавт., 2010).

Метаболические и катаболические реакции, происходящие в печени, уравнивают различные секреторные процессы, в частности, здесь активируются и взаимопревращаются гормоны. Изменение превращений гормонов влияет на количество активных форм в крови и тканях. Усиление метаболических реакций ведет как к смещению равновесия между свободной и связанной формами гормонов в сторону увеличения концентрации свободной их фракции, так и к подавлению синтеза специфических транспортных белков и автоматическому повышению содержания свободной активной формы гормонов (А.Н. Караченцев, 2004).

Метаболиты стероидных гормонов плохо растворяются в воде и перед экскрецией превращаются в печени в парные соединения (конъюгаты) эфира с серной, глюкуроновой и другими кислотами (С. Puoti, A. Magrini, 2001; З.Р. Кантемирова, А.М. Торчинов и соавт., 2010).

Гормональный импринтинг метаболизма стероидов осуществляется на транскрипционном или трансляционном уровне. Он сводится к организации определения соотношения молекулярных форм микросомального цитохрома P450. Нарушение стероидного обмена связано с усилением активности одних и снижением активности других ферментных систем (W.M. Kettle, R.A. Arky, 2000; N. Tolp, G. Goerdon, 2004).

Большинство эстрогенов и гестагенов характеризуются высоким печеночным клиренсом, т.е. при пероральном применении они подвергаются активному метаболизму в печени и только затем поступают в систему кровообращения для реализации своей биологической активности. У женщин старших возрастных групп отмечается снижение печеночного клиренса, что для уменьшения гепатотоксичности гормонов требует либо применения низкодозированных препаратов, либо использования парентерального (местного или трансдермального) пути введения. Эстрадиол и другие эстрогены (например, этинилэстрадиол, входящий в состав пероральных контрацептивов) влияют на выделение желчных кислот, усугубляют нарушение образования прямого билирубина у пациентов с синдромом Дубина-Джонсона, а также вызывают повышение активности сывороточной щелочной фосфатазы.

Особенно важно напомнить, что при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) возможны следующие поражения печени: стеатоз печени (макро-, микровезикулярный); канальцевый холестаз (преимущественно влияние эстрогенов; уменьшается ток желчи, текучесть мембран синусоидов; повышается проницаемость стенок канальцев; снижается сократительная способность окологанцевых микрофиламентов; повышается литогенность желчи и развивается холелитиаз); пелиоз (расширение синусоидов); тромбоз воротной и печеночной вены (генетическая склонность к тромбозу, гипергомоцистеинемия, активность VIII фактора, активность антитромбина) и неопластические реакции (фокальная модулярная аденома, гепатоцеллюлярная карцинома). Использовать оральные контрацептивы у пациенток с скомпрометированной функциональной активностью печени следует с большой осторожностью, этой группе женщин целесообразно назначение других методов лечения (контрацепции) или применение препаратов КОК трансдермально или вагинально, ограничивая тем самым всасывание и дальнейший их метаболизм в гепатобилиарной системе (А.Н. Караченцев, 2004).

Следует отметить, что лекарственные поражения печени (ЛПП) – это морфологические и функциональные изменения печеночной ткани, вызванные приемом медикаментов или их неправильной дозировкой. Возникают они, как правило, у лиц, обладающих повышенной чувствительностью к данным препаратам, что обусловлено индивидуальными генетическими особенностями человека. Острое повреждение может возникать в паренхиме органа за счет цитотоксического или цитолитического влияния на гепатоциты, в элементах желчевыводящей системы (холестатические поражения) либо носит сочетанный характер.

В развитии ЛПП задействованы сложные механизмы биохимических превращений и тканевых реакций. Немногие препараты обладают прямым токсическим воздействием на гепатоциты. Чаще речь идет о гепатотоксическом эффекте различных метаболитов лекарственных средств, возникающем в ходе их биотрансформаций под воздействием ферментных систем организма. Первая фаза метаболизма препаратов в печени заключается в их окислении путем взаимодействия с ферментами системы цитохрома P450, которая локализуется в гладкой эндоплазматической сети гепатоцитов. Эта система состоит из ряда изоферментов, соотношение которых имеет индивидуальные различия. Разные формы изоферментов особым образом взаимодействуют с субстратом, поэтому реакция на прием лекарственных средств у разных людей может существенно различаться. Холестатические поражения печени – одни из наиболее частых проявлений воздействия препаратов. По патофизиологическим механизмам и морфологическим проявлениям выделяют несколько видов холестатических поражений: канальцевый, паренхиматозно-канальцевый и внутрипротоковый холестаз. Механизмы развития канальцевого холестаза связаны с подавлением Na^+/K^+ -АТФазы, уменьшением текучести мембран клеток синусоидов, нарушением плотности межклеточных контактов, снижением сократительной способности окологанцевых микрофиламентов. Морфологически канальцевый холестаз проявляется внутриклеточными гранулами желчных пигментов в гепатоцитах центрального локуса при сохраненной архитектонике печени (С.Г. Хомерики, Н.М. Хомерики, 2012).

Следует отметить, что независимо от этиологии поражения печени обусловлены определенными закономерностями, среди которых наиболее типичны: жировая дистрофия гепатоцитов, их гибель, холестаз, воспалительная клеточная инфильтрация, фиброз, цирроз печени. Знание механизмов поражения печени определяет подход к лечению, конечной целью которого является восстановление функции гепатоцита, в частности назначение гепатопротекторов.

Одним из таких препаратов является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота. На фоне приема препарата уменьшается энтерогепатическая циркуляция гидрофобных желчных кислот, предупреждается их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. Все механизмы действия УДХК сложны и на сегодняшний день до конца не изучены. Наиболее понятными представляются цитопротекторный и холеретический эффекты вследствие вытеснения пула токсических гидрофобных желчных кислот. В недавних исследованиях было установлено, что цитопротекторное влияние на клетки билиарного эпителия реализуется через предотвращение выхода цитохрома С из митохондрий, что, в свою очередь, блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов. Помимо этого, УДХК обладает иммуномодулирующим действием, уменьшая экспрессию молекул HLA I и II классов на клетках билиарного эпителия и снижая продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1, 2, 6, интерферона). УДХК снижает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и уменьшения секреции в желчь; повышает растворимость холестерина в желчи посредством образования с ним жидких кристаллов; снижает литогенный индекс желчи, увеличивая содержание в ней желчных кислот (Ю.А. Кучерявый, С.В. Морозов, 2012).

Решающим компонентом холестаза является цитолиз гепатоцитов, приводящий к апоптозу – запрограммированной смерти клеток при участии внутриклеточного механизма самодеструкции. Токсические субстанции, включая гидрофобные желчные кислоты, такие как УДХК, могут приводить к апоптозу, сопровождающемуся серьезным

повреждением тканей с развитием в конечном итоге цирроза печени. Все эти процессы ингибируются УДХК (С.М.Р. Rodrigues et al., 1998; С.М.Р. Rodrigues et al., 1998).

Способность взаимодействия с эстрогеновыми рецепторами может, в свою очередь, привести к взаимодействию УДХК с контрацептивными средствами. Результаты исследования Baisini и соавт. (2004) показали, что одновременный прием УДХК и контрацептивных препаратов не влияет на фармакокинетику этинилэстрадиола. Как концентрация данного вещества в плазме (AUC), так и показатели его максимальной концентрации (C_{max}) не отличались у пациентов, получающих УДХК или плацебо. Таким образом, можно исключить индукцию цитохрома P450 при приеме УДХК, а следовательно, и повышение интенсивности метаболизма этинилэстрадиола. УДХК, соответственно, может назначаться одновременно с контрацептивными средствами (С. Ситкина, 2010).

Последние исследования показали, что у пациентов с холестатическими заболеваниями печени УДХК действует путем стимуляции различных белков холеретического транспорта (активирует экспрессию и интеграцию MRP2 и BSEP в канальцевых мембранах, повышая таким образом экскрецию желчных кислот с желчью; стимулирует базолатеральный MRP3, что повышает дисперсию солей желчных кислот в систему энтерогепатической циркуляции; активирует сложную сеть внутриклеточных сигнальных молекул). Иммуномодулирующее действие УДХК обеспечивается путем лиганднезависимой активации глюкокортикоидных рецепторов (Т. Ikegami, Y. Matsuzaki, 2008).

Практически все исследования по клинической эффективности УДХК в Европе, начиная с 1979 г., проводились с применением препарата Урсофальк («Др. Фальк Фарма ГмБХ»). На сегодняшний день опубликовано более 4 тыс. научных работ, в которых исследовались эффекты Урсофалька, что подтверждает его высокое качество.

Урсофальк производится в Германии на фармацевтическом предприятии Losan Pharma GmbH из высококачественной субстанции с применением наиболее современных технологий. Это позволяет обеспечить более высокую стабильность действующего вещества по сравнению с другими препаратами УДХК, что подтверждается сроком годности Урсофалька – 5 лет, в отличие от его аналогов (3-4 года). Соответственно, более высокая стабильность действующего вещества обеспечивает высокую клиническую эффективность Урсофалька.

Рекомендованные дозы Урсофалька для коррекции нарушений функции печени, профилактики и устранения холестаза у женщин – 1 капсула в сутки вечером на протяжении 3 мес.

Надежный и длительный клинический эффект оригинального препарата УДХК (Урсофальк) обеспечивает высокий комплаенс пациента и, соответственно, снижает уровень возможных побочных эффектов при приеме гормональных препаратов, особенно КОК.

3y

Урсофальк® референтный препарат урсодезоксихолевой кислоты в странах Евросоюза

Урсофальк® улучшает симптоматику, замедляет прогрессирование, защищает от осложнений, увеличивает продолжительность жизни при холестатических заболеваниях печени.

Alpen Pharma Group
 Представительство «АльпенФарма Групп»
 04070, Киев, Пуля Борща, ул. Лесная, 30А
 Тел. +38 (044) 401-81-03, +38 (044) 401-81-04
 www.alpenpharma.ua