
Холестатические заболевания печени

Вопросы из клинической практики



Проф. Ульрих Лейшнер, Франкфурт-на-Майне (Германия)
Проф. Ульрих Бойерс, Амстердам (Нидерланды)



Авторы:

Prof. Dr. U. Leuschner
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik
Klinikum der Universität
Theodor-Stern-Kai 7
D-60590 Frankfurt am Main
Germany

Prof. Dr. U. Beuers
Universiteit van Amsterdam
Academisch Medisch Centrum
Department of Gastroenterology &
Hepatology, B1-244.2
Meibergdreef 9
NL-1105 AZ Amsterdam
The Netherlands

Перевод и научная редакция:

Д-р Станислав Ситкин
(Dr. Stanislav Sitkin)
Санкт-Петербург

Д-р Татьяна Габрусская
(Dr. Tatyana Gabrusskaya)
Санкт-Петербург

DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany



Лекарственные средства и субстанции, а также показания к применению препаратов, представленные в настоящем издании могут отличаться от таковых в вашей стране. За более подробной информацией обращайтесь, пожалуйста, в компанию «Др. Фальк Фарма ГмбХ» (Фрайбург, Германия) или к ее региональным партнерам (представителям, дистрибьюторам).

Введение	4
1. Этиология и патогенез первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита	
1.1. Что такое холестаз?	5
1.2. Какие типы холестаза различают?	5
1.3. Какие заболевания ассоциированы с холестазом?	6
1.4. Что такое первичный билиарный цирроз (ПБЦ)?	7
1.5. Что такое первичный склерозирующий холангит (ПСХ)?	7
1.6. Как часто встречаются ПБЦ и ПСХ?	7
1.7. Как развиваются ПБЦ и ПСХ?	8
1.8. Кто находится в группе повышенного риска развития ПБЦ и ПСХ?	9
1.9. Всегда ли ПБЦ распространяется диффузно, или встречаются и локализованные формы (возможно ли при этом оперативное лечение)?	9
1.10. Существует ли связь между ПБЦ и другими заболеваниями печени?	9
1.11. Справедлива ли «плохая репутация» пациентов с заболеваниями печени?	10
1.12. Лекарственные поражения печени: существует ли связь с развитием ПБЦ?	10
2. Диагностика	
2.1. На что жалуется пациент, особенно при первом обращении к врачу?	11
2.2. Какие типичные симптомы холестаза можно выявить при объективном осмотре?	11
2.3. Какие биохимические изменения характерны для ПБЦ и ПСХ?	12
2.4. В каких случаях можно предположить наличие ПБЦ и ПСХ?	12
2.5. На основании чего можно поставить диагноз ПБЦ?	13
2.6. Каково значение антимитохондриальных антител (АМА)?	14
2.7. На основании чего можно поставить диагноз ПСХ?	15
2.8. Необходима ли биопсия печени для подтверждения диагноза ПБЦ и ПСХ?	16

2.9.	Каково значение визуализирующих методов в диагностике ПБЦ и ПСХ?	16
2.10.	Как провести дифференциальную диагностику различных форм гипербилирубинемии?	17
2.11.	Какова роль ПЦР в дифференциальной диагностике?	17
2.12.	Какие дополнительные диагностические процедуры требуются при ПСХ?	17
2.13.	Как диагностировать рак различной локализации у пациентов с ПСХ?	18

3. Лечение – общие вопросы

3.1.	Чем мы располагаем сегодня для лечения первичного билиарного цирроза (ПБЦ)?	19
3.2.	Имеет ли смысл соблюдать диету?	20
3.3.	Какие препараты могут быть эффективны?	20
3.4.	Эффективны ли препараты на основе расторопши (<i>Silybum marianum</i> L.)?	21
3.5.	Какова роль иммуносупрессантов?	21
3.6.	Эффективны ли «старые» препараты?	21
3.7.	Имеется ли опыт применения иммуноглобулинов?	22
3.8.	Играют ли антиоксиданты какую-либо роль в терапии заболеваний печени?	22
3.9.	Как выраженная сопутствующая гиперхолестеринемия влияет на терапию?	22
3.10.	Можно ли предотвратить развитие заболевания при наличии предрасположенности (например, при отягощенном семейном анамнезе)?	22
3.11.	Что мы можем ожидать от современной терапии ПБЦ?	23
3.12.	Как мы можем контролировать эффективность терапии у пациентов с ПБЦ?	23
3.13.	Как часто нужно наблюдать пациентов?	24
3.14.	Какие дополнительные меры могут быть предприняты на поздних стадиях ПБЦ?	25
3.15.	Какие методы лечения эффективны при ПСХ?	25
3.16.	Когда возникает потребность в трансплантации печени?	25
3.17.	Каково время ожидания трансплантации печени?	26

4. Лечение Урсофальком®

- | | |
|--|----|
| 4.1. Урсофальк® (УДХК): почему он работает при ПБЦ? | 27 |
| 4.2. Каковы клинические результаты лечения ПБЦ Урсофальком®? | 29 |
| 4.3. Какова продолжительность терапии Урсофальком®? | 30 |
| 4.4. На каких стадиях ПБЦ рекомендуется применение УДХК? | 30 |
| 4.5. Каков клинический опыт применения Урсофалька® при других заболеваниях печени? | 30 |
| 4.6. В каких дозах должен назначаться Урсофальк® при холестатических заболеваниях печени? | 34 |
| 4.7. Безопасно ли применение УДХК у женщин в период менопаузы, получающих заместительную гормональную терапию? | 34 |
| 4.8. В каких случаях следует комбинировать Урсофальк® с кортикостероидами? | 35 |
| 4.9. Резюме: ПБЦ – от подозрения на заболевание до эффективной терапии | 35 |
| 4.10. Резюме: ПСХ – от подозрения на заболевание до эффективной терапии | 36 |

5. Другие формы холестаза и/или гипербилирубинемии

- | | |
|---|----|
| 5.1. Функциональная гипербилирубинемия | 37 |
| 5.1.1. Гипербилирубинемия за счет непрямого (неконъюгированного) билирубина | 37 |
| 5.1.2. Гипербилирубинемия за счет прямого (конъюгированного) билирубина | 38 |
| 5.2. Внутрпеченочный холестаз при диффузном поражении паренхимы печени | 39 |
| 5.3. Холестаз при инфильтративных заболеваниях печени (очаговый) | 40 |

Пациенты с заболеваниями печени составляют существенную часть всех терапевтических больных. Многие из них страдают желчнокаменной болезнью или стеатогепатозом (стеатогепатитом) различной этиологии. Такие же холестатические заболевания печени, как первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ), встречаются реже, поэтому ведение этих больных известно менее хорошо. В связи с тем, что диагностика и лечение холестатических заболеваний печени за последние несколько лет значительно улучшились, клиницисты получают в этой монографии ответ на целый ряд актуальных вопросов.

Цель монографии – улучшить выявление и повысить эффективность терапии ПБЦ, ПСХ и других холестатических заболеваний печени, в первую очередь, врачами-терапевтами, семейными врачами (врачами общей практики), педиатрами, гастроэнтерологами и другими специалистами неспециализированных учреждений первичной медицинской помощи (поликлиник, центров общей врачебной/семейной практики, районных и городских больниц, медсанчастей, женских консультаций, перинатальных центров).

Всего лишь несколько лет назад прогноз пациентов с ПБЦ и ПСХ был крайне неблагоприятным в связи с непрерывным прогрессированием заболевания. Сегодня ситуация коренным образом изменилась. С введением в клиническую практику **Урсофалька®** мы получили препарат, который не только уменьшает выраженность клинических симптомов и нормализует биохимические показатели при хронических заболеваниях печени, но и достоверно замедляет и приостанавливает дальнейшее прогрессирование заболевания, улучшая прогноз и увеличивая продолжительность жизни пациентов – во многих случаях до уровня обычной здоровой популяции. Крайне важным для успешного лечения таких больных является как можно более раннее назначение Урсофалька®, что требует, прежде всего, своевременного выявления врачом холестатического заболевания печени (на ранних стадиях его развития) уже на уровне первичной (неспециализированной) медицинской помощи.

1. Этиология и патогенез

1.1

Что такое холестаз?

Холестаз – это нарушение образования желчи и/или ее оттока. Клинически холестаз характеризуется повышением в крови уровня веществ, экскретируемых с желчью. Возможно развитие желтухи, которая, однако, на ранних стадиях заболевания может отсутствовать или же быть слабо выраженной. Отсутствие желтухи, тем не менее, не исключает наличия холестаза.

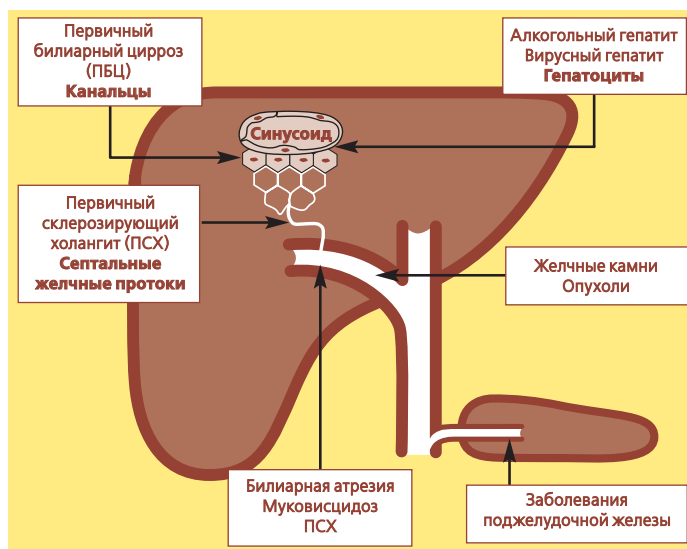
1.2

Какие типы холестаза различают?

В зависимости от локализации, причин и активности различают следующие виды холестаза:

- внутрипеченочный и внепеченочный холестаз
- механический и функциональный холестаз
- острый и хронический холестаз

Возможные причины холестаза представлены на рисунке.



1.3 Какие заболевания ассоциированы с холестазом?

Холестаз может развиваться при самых различных заболеваниях. Чаще всего в клинической практике встречается обструктивный холестаз при желчнокаменной болезни. Наиболее частые причины необструктивного холестаза – острый и хронический гепатит. Другие заболевания, сопровождающиеся холестазом, приведены в таблице:

Обструктивный холестаз

Внепеченочный:

- Холелитиаз
- Холангит
- Карцинома желчных протоков
- Сдавление желчного протока извне (например, опухолью поджелудочной железы)
- Нарушение оттока желчи через сосочек (дивертикулы двенадцатиперстной кишки, опухоль, склероз сосочка, паразиты)
- Атрезия желчного протока

Внутрипеченочный:

- Метастазы в печень
- Опухоли печени
- Камни
- Холангит

Необструктивный холестаз

- Острый и хронический гепатит любой этиологии (в том числе алкогольный и вирусный)
- Первичный билиарный цирроз
- Первичный склерозирующий холангит
- Синдром холестаза у детей: атрезия желчных протоков, синдром Алажиля, прогрессирующий внутрипеченочный холестаз 1–3 типов, врожденные нарушения синтеза желчных кислот
- Муковисцидоз
- Внутрипеченочный холестаз беременных
- Воздействие токсических веществ (мышьяк, токсины грибов)
- Лекарственный холестаз (эстрогены, фенотиазин, циклоспорин А и многие другие)

1.4

Что такое первичный билиарный цирроз (ПБЦ)?

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ, синоним: хронический негнойный деструктивный холангит) – это хроническое прогрессирующее заболевание печени, ассоциированное с воспалением и деструкцией мелких и средних внутрипеченочных желчных протоков. ПБЦ – аутоиммунное заболевание. В подавляющем большинстве случаев (90% и более) ПБЦ встречается у женщин среднего возраста и при отсутствии терапии приводит к летальному исходу через 10–15 лет после установления диагноза.

1.5

Что такое первичный склерозирующий холангит (ПСХ)?

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – это хроническое фиброзирующее и облитерирующее воспаление внутри- и внепеченочных желчных протоков, в основе которого, как и при ПБЦ, лежат аутоиммунные механизмы. Мужчины болеют в два раза чаще. Заболевание манифестирует обычно в возрасте между 25 и 40 годами, но может проявиться и у детей, а также в пожилом возрасте. При отсутствии терапии, так же как и при ПБЦ, прогноз неблагоприятный. Примерно у 80% пациентов ПСХ ассоциирован с одним из воспалительных заболеваний кишечника, а у 10% – с карциномой желчных протоков. Существует выраженная корреляция с колоректальным раком (КРР) и карциномой поджелудочной железы.

1.6

Как часто встречаются ПБЦ и ПСХ?

ПБЦ и ПСХ являются относительно редкими заболеваниями. Согласно данным последних эпидемиологических исследований, распространенность **ПБЦ** составляет 25–42 случая на 100 тыс. населения в Северной Европе и США и 80–90 случаев на 100 тыс. женщин в возрасте старше 30 лет. Сообщается, например, о 20–32 тыс. пациентов с ПБЦ, проживающих в Германии. Тем не менее, считается, что число пациентов с недиагностированным ПБЦ гораздо больше. Сегодня диагностика ПБЦ возможна с помощью нескольких достаточно простых исследований.

ПСХ относится к более редким заболеваниям. По данным последних исследований, проведенных в Северной Европе и США, распространенность ПСХ лежит в диапазоне 9–14 случаев на 100 тыс. населения, что соответствует примерно 8–11 тыс. больных в Германии. Так как около 5% всех пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (особенно с язвенным колитом) страдают ПСХ, то проведение соответствующего скрининга у больных язвенным колитом и болезнью Крона может существенно улучшить выявляемость этого заболевания.

1.7 Как развиваются ПБЦ и ПСХ?

Этиология ПБЦ и ПСХ остается неясной. В основе **ПБЦ**, по всей видимости, лежат аутоиммунные процессы, что подтверждается частой ассоциацией ПБЦ с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, тиреоидит Хашимото или целиакия. **ПСХ** часто ассоциирован с язвенным колитом или болезнью Крона (реже). В отличие от других аутоиммунных заболеваний он чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и не отвечает полностью на терапию глюкокортикостероидами. Предполагается наличие генетической предрасположенности к обоим заболеваниям. Обсуждается роль вирусных, бактериальных, токсических и других факторов окружающей среды в качестве триггеров этих заболеваний, но пока это остается недоказанным.



1.8

Кто находится в группе повышенного риска развития ПБЦ и ПСХ?

ПБЦ обычно поражает женщин старше 25–30 лет, описана повышенная частота заболевания в некоторых семьях. Мужчины составляют только 5–10% всех пациентов с ПБЦ. **ПСХ**, напротив, в два раза чаще встречается у мужчин, проявляясь, как правило, в возрасте 25–40 лет. В 80–90% случаев ПСХ ассоциирован с каким-либо воспалительным заболеванием кишечника, и около 5% всех пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона имеют ПСХ.

1.9

Всегда ли ПБЦ распространяется диффузно, или встречаются и локализованные формы (возможно ли при этом оперативное лечение)?

Все гистологические стадии заболевания (I–IV) могут одновременно выявляться в печени одного и того же пациента: в отдельных случаях, например, в одном сегменте печени может обнаруживаться легкая портальная и перипортальная инфильтрация, а в другом – уже признаки развивающегося цирроза. ПБЦ – это очаговое заболевание. Но поскольку ПБЦ с самого начала поражает всю печень (хотя и в различной степени), частичная резекция не имеет смысла. Единственной эффективной операцией является трансплантация печени на терминальной стадии цирротической трансформации.

1.10

Существует ли связь между ПБЦ и другими заболеваниями печени?

На сегодняшний день причинно-следственных связей между ПБЦ и большинством других заболеваний печени не выявлено. Несмотря на некоторое сходство между ПБЦ и первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), между этими заболеваниями имеется существенная разница в гистопатологических, иммунологических и химических показателях, а общие этиологические и патогенетические факторы не выявлены. Так называемый аутоиммунный холангит, по всей видимости, представляет собой АМА-отрицательный и АНА-положительный вариант ПБЦ, клиническое течение и лечение которого не отличается от АМА-положительного ПБЦ. Встречается и overlap-синдром, характеризующийся одновременным наличием признаков 2 различных аутоиммунных заболеваний. Например, у 8–10% пациентов с хроническим аутоиммунным гепатитом (АИГ) выявляются серологические и гистологические признаки ПБЦ, а у 6% – признаки ПСХ. Overlap-синдром (АИГ/ПБЦ и АИГ/ПСХ) эффективно лечится комбинированной терапией Урсофальком® (УДХК) и кортикостероидами, в том числе Буденофальком®, и/или азатиоприном (Csepregi et al., 2006).

1.11
Справедлива ли
«плохая репутация»
пациентов
с заболеваниями
печени?

Пациентов с повышенным уровнем ферментов печени часто подозревают в нарушении диеты и особенно в злоупотреблении алкоголем и/или лекарственными препаратами. Однако, эти подозрения у пациентов с аутоиммунными, вирусными и метаболическими заболеваниями печени совершенно не оправданы. ПБЦ и ПСХ являются аутоиммунными заболеваниями, и влияние факторов окружающей среды или иных, например, экономических, факторов на их развитие до сих пор не доказано. Поэтому на сегодняшний день неизвестно, влияют ли диетические факторы (за исключением алкоголя, являющегося классическим токсином для клеток) на течение заболевания печени или нет.

1.12
Лекарственные
поражения печени:
существует ли связь
с развитием ПБЦ?

Печень – важнейший орган обмена веществ. Многие лекарственные препараты метаболизируются в печени. При этом возможно повреждение гепатоцитов в результате действия самого препарата или его метаболитов. Особо подвержена такому влиянию эндоплазматическая сеть, являющаяся наиболее важной «лабораторией» гепатоцита. Последствием повреждения гепатоцитов может стать развитие жировой дегенерации или внутрипеченочного холестаза. Поражение печени лекарственными средствами ранее рассматривали как одну из возможных причин ПБЦ, но в последнее время это считается маловероятным. Вопрос о негативном влиянии ряда лекарственных средств на течение ПБЦ также не изучен. Например, экзогенные эстрогены хорошо переносятся большинством пациентов с ПБЦ и лишь в редких случаях, так же как и у пациентов без патологии печени, являются причиной холестаза.

2. Диагностика

2.1

На что жалуется пациент, особенно при первом обращении к врачу?

Ранние симптомы холестатических заболеваний печени обычно неспецифичны. Пациенты чаще всего жалуются на повышенную утомляемость и кожный зуд. Кожный зуд – это симптом, который наиболее четко указывает на возможное холестатическое заболевание печени.

Крайне редко пациент сам начинает предъявлять жалобы, которые можно рассматривать как ранние симптомы холестатического заболевания печени. Обычно эти симптомы выявляются лишь при тщательном расспросе, когда врач сталкивается с необходимостью дальнейшего обследования в связи со случайно обнаруженным повышением уровня ферментов печени.

2.2

Какие типичные симптомы холестаза можно выявить при объективном осмотре?

Симптомы холестаза, которые могут быть выявлены даже при первичном осмотре пациента:

- Желтуха (окрашивание склер и эпидермиса в желтый цвет как результат повышения уровня билирубина в крови, потемнение мочи)
- Следы расчесов как результат кожного зуда
- Ксантомы и ксантелазмы вследствие локального отложения холестерина и липидов в коже (реже)

Жалобы, с которыми пациент обращается к врачу (см. п. 2.1), как правило, появляются раньше, чем кожные проявления холестаза (желтуха и ксантомы/ксантелазмы, которые встречаются не так часто и даже могут отсутствовать у некоторых пациентов). Наличие таких жалоб/симптомов свидетельствует о необходимости срочного проведения биохимического исследования с целью как можно более раннего выявления возможного холестатического заболевания печени.

2.3

Какие биохимические изменения характерны для ПБЦ и ПСХ?

Первым биохимическим изменением, свидетельствующим о возможном наличии ПБЦ или ПСХ, является патологическое повышение уровня ферментов печени в сыворотке крови:

- Повышение уровня γ -ГТ (ГГТ) и/или щелочной фосфатазы (ЩФ)
- Повышение уровня IgM и/или билирубина
- Выявление антимитохондриальных антител (АМА) (при ПБЦ)
- Выявление атипичных перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (атипичные пАНЦА) (при ПСХ). АМА при ПСХ вообще не выявляются!

На ранних стадиях ПБЦ или ПСХ уровень трансаминаз (АЛТ, АСТ) в сыворотке повышен лишь незначительно или вообще нормальный. В дальнейшем уровень трансаминаз также повышается в значительно меньшей степени, чем уровень γ -ГТ или ЩФ.

2.4

В каких случаях можно предположить наличие ПБЦ и ПСХ?

Предположить наличие **ПБЦ** или **ПСХ** можно при появлении у пациента неспецифических жалоб, например, на слабость, повышенную утомляемость и кожный зуд (п. 2.1), а также при повышении уровня маркеров холестаза (п. 2.3), особенно в сочетании с дополнительными признаками, характерными для **ПБЦ**:

- Пациент – женщина в возрасте от 25 до 60 лет
- Наличие ассоциированных аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит Хашимото или целиакия
- Остеопороз

или для **ПСХ**:

- Пациент – мужчина в возрасте от 25 до 40 лет
- Наличие воспалительных заболеваний кишечника, таких как язвенный колит, болезнь Крона или недифференцированный колит
- Рецидивирующая лихорадка или потеря веса

Стоит отметить, что на ранних стадиях обоих заболеваний выраженность симптомов может быть весьма незначительной, а такие симптомы, как желтуха и ксантелазмы, могут вообще отсутствовать.



2.5 На основании чего можно поставить диагноз ПБЦ?

При подозрении на ПБЦ первым подтверждением диагноза могут стать результаты биохимического исследования крови (п. 2.3), хотя на ранних стадиях заболевания лабораторные изменения могут быть минимальными и неспецифическими.

Особую значимость в таких случаях приобретает иммуносерологическое исследование, поскольку у 95% пациентов с ПБЦ выявляются **антимитохондриальные антитела (АМА)**. Специфичной для ПБЦ является подгруппа **АМА-M₂** (антитела к антигену внутренней мембраны митохондрий). Определение АМА возможно в любой лаборатории. Как и повышение уровня IgM, наличие антимитохондриальных антител подтверждает аутоиммунный характер заболевания.

Для исключения опухолей или конкрементов проводится ультразвуковое исследование. Пункционная биопсия печени рекомендуется, но не является обязательной, поскольку воспалительные изменения в печени имеют очаговый характер, и нельзя гарантировать получение биоптата с типичными для ПБЦ признаками. Важный довод в пользу биопсии печени – возможность определить гистологическую стадию заболевания, что имеет значение при оценке прогноза. Более подробная информация приведена в п. 2.8.

Диагностика первичного билиарного цирроза

Анамнез и клинические данные

- Женский пол
- Возраст: 25–60 лет
- Кожный зуд
- Ассоциированные аутоиммунные заболевания

Лабораторные исследования

- ЩФ, γ-ГТ / ↗
- Желч. кислоты* ➔/↗
- Билирубин ➔/↗
- АСТ, АЛТ ➔/↗

Иммуносерология

- AMA-M₂ ↗
- IgM ↗

Дополнительные диагностические процедуры

- УЗИ (для исключения опухолей и конкрементов)
- Биопсия печени



Первичный билиарный цирроз

* Определение уровня желчных кислот в сыворотке крови не является рутинным диагностическим методом.

2.6 Каково значение антимитохондриальных антител (AMA)?

Продукция антимитохондриальных антител (AMA) – одна из иммунных реакций. В качестве механизма, ответственного за выработку AMA у предрасположенных людей, одна из современных теорий рассматривает молекулярную мимикрию, как, например, в случае выработки антител против бактериальных протеинов, последовательности аминокислот которых гомологичны аминокислотным последовательностям комплекса митохондриальной пируватдегидрогеназы.

Выявление АМА наиболее достоверно свидетельствует о наличии ПБЦ и практически исключает ПСХ и другие холестатические заболевания. АМА определяются практически у 100% пациентов с ПБЦ. Особое значение имеет выявление антител подгруппы АМА-М₂, специфичных для ПБЦ. АМА могут отсутствовать примерно у 5% пациентов, но даже в таких случаях выявляются другие, не менее специфичные антинуклеарные антитела – АНА-MND.

Понадобилось много исследований, прежде чем была выявлена корреляция между воспалением в эпителии желчных протоков, которое поддерживается токсическими Т-лимфоцитами, и наличием АМА-М₂ в крови пациентов с ПБЦ. Было показано, что эпителиальные клетки желчных протоков пациентов с ПБЦ (но не здоровых людей) содержат в своей мембране белки, последовательности аминокислот которых высокотождественны аминокислотным последовательностям комплекса митохондриальной пируватдегидрогеназы (антиген АМА-М₂). Поскольку эпителий желчного протока транспортирует IgA из крови в желчь, то предположили, что транспорт АМА-М₂-IgA через клетки желчных протоков приводит к «экстракции» антигена АМА-М₂ из клетки в мембрану, запуская, таким образом, иммунную реакцию. Однако эта весьма привлекательная теория требует научного подтверждения.

2.7

На основании чего можно поставить диагноз ПСХ?

Если повышен уровень маркеров холестаза, и имеется подозрение на ПСХ, то наиболее значимой диагностической процедурой является эндоскопическая ретроградная холангиография (ЭРХГ). Поскольку при ПСХ (в отличие от ПБЦ) типичные аутоантитела не выявляются, то ЭРХГ является наиболее важной диагностической процедурой при выявлении холестаза. ЭРХГ выявляет типичные для ПСХ изменения вне- и/или внутрипеченочных желчных протоков, например, стенозы.

2.8

Необходима ли биопсия печени для подтверждения диагноза ПБЦ и ПСХ?

Биопсия печени может помочь в диагностике ПБЦ и ПСХ, выявляя типичные изменения ткани печени. Однако на основании исследования одного лишь небольшого биоптата печени можно сделать неправильное заключение, поскольку заболевание имеет очаговый характер. С этой точки зрения на проведении биопсии печени не следует настаивать. Тем не менее, при первичной диагностике биопсия может быть полезной в определении гистологической стадии заболевания еще до начала лечения, так как терапия является пожизненной, и пациенту может потребоваться трансплантация печени. Для оценки же клинического течения заболевания биопсия не требуется. Акцент должен быть сделан на проведение ультразвукового исследования (для исключения других заболеваний, таких как опухоли и желчные камни), эндоскопической ретроградной холангиографии (ЭРХГ) и магнитно-резонансной холангиографии (МРХГ) (для исключения ПСХ). Проведение этих исследований в комбинации с необходимыми лабораторными тестами (особое значение имеет определение антимитохондриальных антител) дает возможность поставить достоверный диагноз и провести дифференциальную диагностику между ПБЦ и ПСХ.

2.9

Каково значение визуализирующих методов в диагностике ПБЦ и ПСХ?

Ультразвуковое исследование

При подозрении на наличие холестатических заболеваний печени для исключения опухолей и желчнокаменной болезни (ЖКБ) всегда должно проводиться ультразвуковое исследование (УЗИ). Кроме того, ультразвуковое исследование – важный инструмент для оценки прогрессирования заболевания (как ПБЦ, так и ПСХ), особенно при значимых изменениях клинических и лабораторных показателей. Однако точную информацию о степени повреждения паренхимы по данным УЗИ можно получить только лишь на терминальной стадии цирроза печени. Нередко при проведении ультразвукового исследования выявляется холангиокарцинома.

Компьютерная томография (КТ)

Компьютерная томография используется для исключения внутри- и внепеченочных опухолей, а также для оценки состояния желчевыводящих путей.

Ультразвуковое исследование и КТ не играют значимой роли в диагностике ПБЦ и ПСХ, но они необходимы для исключения опухолей и патологии желчных протоков.

Лапароскопия

Лапароскопия больше не применяется при первичной диагностике ПБЦ или ПСХ.

2.10

Как провести дифференциальную диагностику различных форм гипербилирубинемии?

Вопросы дифференциальной диагностики различных вариантов гипербилирубинемии рассмотрены в главе 5.

2.11

Какова роль ПЦР в дифференциальной диагностике?

При подозрении на ПБЦ проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР), имеющей большое значение в диагностике вирусных гепатитов, необязательно, поскольку участие вирусов в патогенезе данного заболевания не установлено.

Наоборот, особое внимание должно быть уделено определению антимитохондриальных антител, в особенности AMA-M₂, что является обязательным (или ANA-MND, см. п. 2.6). ПЦР может иметь значение в дифференциальной диагностике холестатических форм вирусных гепатитов и ПБЦ. Но даже в таких случаях проведение ПЦР необязательно, поскольку для подтверждения диагноза вирусного гепатита достаточно рутинных серологических методов (HBsAg, anti-HCV) и клинических данных о течении заболевания.

2.12

Какие дополнительные диагностические процедуры требуются при ПСХ?

Так как ПСХ, в отличие от ПБЦ, в 80% случаев ассоциирован с язвенным колитом или, что реже, с болезнью Крона, то при наличии абдоминальных симптомов и/или повторяющейся диареи пациент должен быть направлен на соответствующее эндоскопическое исследование.

2.13

Как диагностировать рак различной локализации у пациентов с ПСХ?

Холангиокарцинома, как правило, является «случайной» диагностической находкой. При подозрении же на рак любой локализации необходимо использовать все доступные диагностические процедуры, включая методы визуальной диагностики, щеточную биопсию, цитологию и гистологию. При проведении колоноскопии для исключения рака толстой кишки требуется пошаговое взятие биоптатов даже при макроскопически нормальной слизистой оболочке.

3. Лечение – общие вопросы

3.1

Чем мы располагаем сегодня для лечения первичного билиарного цирроза (ПБЦ)?

В связи с тем, что ПБЦ является аутоиммунным заболеванием (с неизвестным пока триггером), этиотропного лечения на сегодняшний день не существует. Монотерапия кортикостероидами приводит к неудовлетворительным результатам. Тем не менее, ПБЦ больше не является неизлечимым заболеванием: введение в клиническую практику **Урсофалька®** (урсодеоксихолевая кислота, УДХК), особенно на ранних стадиях ПБЦ, впервые дало возможность не только облегчить симптомы, но и нормализовать лабораторные и гистологические показатели, а также существенно увеличить продолжительность жизни пациентов. Прием Урсофалька® позволяет достоверно замедлить прогрессирование ПБЦ. Таким образом, крайняя мера – трансплантация печени – может быть отложена или же вообще не понадобится.

В то время как Урсофальк® эффективно влияет на все аспекты холестаза, другие препараты затрагивают только отдельные его звенья, например, отток желчи или кожный зуд.

Терапевтические возможности, которые можно использовать при синдроме холестаза как дополнение к терапии урсодеоксихолевой кислотой

Лечение кожного зуда

местное

Короткие ногти
Уход за кожей
Ланолин
Ментоловая мазь

системное

Холестирамин
Рифампицин
Налтрексон
Ультрафиолет
Плазмаферез

Терапия последствий дефицита желчи в кишечнике (при желтухе)

Диета с низким содержанием жира
СЦТ
(среднепочечные триглицериды)
Жирорастворимые витамины А, D, E, K

3.2

**Имеет ли смысл
соблюдать диету?**

В отличие от алкогольной болезни печени, при ПБЦ или ПСХ не стоит ожидать, что соблюдение диеты приведет к купированию симптомов и улучшению лабораторных и гистологических показателей. Тем не менее, одним из важных аспектов лечения синдрома холестаза является соблюдение диеты с высоким содержанием витаминов, низким содержанием жиров («средиземноморская диета») и исключением алкоголя. Это предотвращает дополнительное неблагоприятное воздействие на печень, а также развитие стеатореи, часто встречающейся у пациентов с ПБЦ. Использование медикаментов должно свестись к абсолютному минимуму.

3.3

**Какие препараты
могут быть
эффективны?**

Для лечения холестатических заболеваний печени сегодня предлагается целый ряд препаратов, несмотря на то, что клиническая эффективность большинства из них не доказана. Однако, учитывая неблагоприятный прогноз при ПБЦ и существенное снижение качества жизни пациентов, использование некоторых медикаментов может быть вполне обоснованным. Это, прежде всего, препараты, купирующие зуд, например, холестирамин (нельзя принимать в пределах 4 часов от приема УДХК), рифампицин (может вызвать гепатит примерно у 5% пациентов в течение 1–3 месяцев) или налтрексон (применение начинают с очень низких доз в связи с возможным развитием в течение первых дней симптомов, напоминающих синдром отмены).

Единственным препаратом, высокая эффективность и отличная переносимость которого при ПБЦ была подтверждена многочисленными клиническими исследованиями, является **Урсофальк®** (УДХК) в дозе 13–15 мг/кг массы тела в день. УДХК оказывает положительное влияние не только на параметры холестаза, но и замедляет прогрессирование заболевания, приостанавливая развитие фиброза/цирроза печени. Своевременное применение Урсофалька® (начиная с ранних стадий заболевания) позволяет отсрочить или даже избежать трансплантации печени – крайнего средства при холестатических заболеваниях печени.

3.4

Эффективны ли препараты на основе расторопши (*Silybum marianum* L.)?

В экспериментальных исследованиях описаны различные биохимические эффекты препаратов на основе расторопши, многие из которых могли бы быть полезными при холестатических заболеваниях печени. Экстракт расторопши стабилизирует гепатоцеллюлярные и клеточные мембранные структуры, инактивирует свободные радикалы, оказывает иммуномодулирующее действие и, возможно, уменьшает активность фиброза, особенно в экспериментах *in vitro* и *in vivo* (на животных), а также в исследованиях с использованием клеточных культур. Тем не менее, клинические исследования, доказывающие эффективность препаратов на основе расторопши при холестатических заболеваниях печени, и соответственно какие-либо рекомендации по их применению на сегодняшний день отсутствуют.

3.5

Какова роль иммуносупрессантов?

Поскольку ПБЦ является аутоиммунным заболеванием, то логичным было бы предположение о возможной эффективности иммуносупрессантов. Однако на сегодняшний день опубликованы результаты всего лишь нескольких исследований с применением иммуносупрессантов с весьма противоречивыми результатами. В свою очередь, доказано, что совместное использование урсodeоксихолевой кислоты и кортикостероидов обладает аддитивным эффектом. Недавно это было показано для топического кортикостероида Буденофалька® (будесонида) в дозировке 3 мг × 3 раза в день. В настоящее время проводятся исследования о влиянии комбинированной терапии УДХК и будесонидом на течение заболевания. В одном из таких исследований была наглядно продемонстрирована хорошая переносимость и безопасность будесонида при длительной комбинированной терапии с УДХК (Rautiainen et al., 2006). Комбинированная терапия Урсофальком® и Буденофальком® позволяет достоверно улучшить гистологическую картину печени и наиболее эффективна у пациентов без признаков цирроза печени, то есть на ранних стадиях ПБЦ (I–III). Комбинация УДХК и метотрексата, напротив, не обладает преимуществами по сравнению с монотерапией УДХК. В терапии ПСХ иммуносупрессанты неэффективны.

3.6

Эффективны ли «старые» препараты?

Такие препараты, как D-пеницилламин, колхицин, азатиоприн, хлорамбуцил и циклоспорин А в ряде случаев могут оказывать положительное влияние на лабораторные показатели и выраженность зуда у пациентов с ПБЦ. Однако в контролируемых исследованиях было показано, что их эффективность при холестатических заболеваниях печени ограничена. Кроме

	того, применение этих препаратов сопровождается частыми серьезными побочными эффектами. В отдельных случаях эффективным может быть применение циклоспорина, такролимуса и микофенолата мофетила.
3.7 Имеется ли опыт применения иммуноглобулинов?	Данных о роли иммуноглобулинов в терапии ПБЦ не опубликовано. Иммуноглобулины не используются также и при ПСХ и аутоиммунном гепатите, поскольку для этого нет рациональных патофизиологических оснований.
3.8 Играют ли антиоксиданты какую-либо роль в терапии заболеваний печени?	При некоторых заболеваниях печени, включая ПБЦ, имеются признаки повышенной продукции цитотоксичных супероксидных радикалов. Это привело к появлению гипотезы о том, что лечение антиоксидантами может быть успешным. Однако убедительных данных, подтверждающих эффективность антиоксидантов при ПБЦ или ПСХ, на сегодняшний день не опубликовано.
3.9 Как выраженная сопутствующая гиперхолестеринемия влияет на терапию?	Холестатические заболевания печени, особенно ПБЦ, часто сопровождаются гиперхолестеринемией. Однако резкое повышение уровня холестерина наблюдается достаточно редко. Поскольку гиперхолестеринемия при холестатических заболеваниях печени, например, при ПБЦ, не является врожденным нарушением метаболизма жиров и липидов, то терапии УДХК (ограниченное влияние на ГМГ-КоА-редуктазу) обычно достаточно. Хотя ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и другие препараты и не изучались в крупных клинико-терапевтических исследованиях при ПБЦ, объективных причин, препятствующих их применению, нет.
3.10 Можно ли предотвратить развитие заболевания при наличии предрасположенности (например, при отягощенном семейном анамнезе)?	Мер по профилактике ПБЦ не существует, поскольку этиология заболевания до сих пор неизвестна. Данных о профилактическом использовании УДХК у людей с генетической предрасположенностью также нет, как нет и убедительных доказательств того, что такая предрасположенность вообще существует. Эффективен ли прием УДХК с профилактической целью АМА-положительными родственниками пациентов с ПБЦ при отсутствии у них каких-либо других клинических или лабораторных признаков заболевания, также неизвестно.

3.11

Что мы можем ожидать от современной терапии ПБЦ?

Этиотропной терапии ПБЦ нет. Тем не менее, сегодня ситуация не выглядит столь безнадежной, как это было 20 лет назад. ПБЦ больше не является неизлечимым заболеванием. Развитие диагностических методов позволяет выявить заболевание уже на ранних стадиях, а своевременное назначение Урсофалька® достоверно замедляет/приостанавливает прогрессирование заболевания и увеличивает продолжительность жизни пациентов. Уже в первых долгосрочных исследованиях было показано, что выживаемость пациентов, у которых ПБЦ был диагностирован на ранних стадиях (I и II), и которые регулярно принимали УДХК, соответствует таковой в нормальной популяции на протяжении периода в 20 лет и более. В связи с отсутствием побочных эффектов Урсофальк® может назначаться очень длительно (описаны случаи применения в течение 25 лет и более). Эта весьма обнадеживающая картина подтверждает, в свою очередь, важность тщательной работы с любым пациентом, у которого имеется подозрение на ПБЦ.

3.12

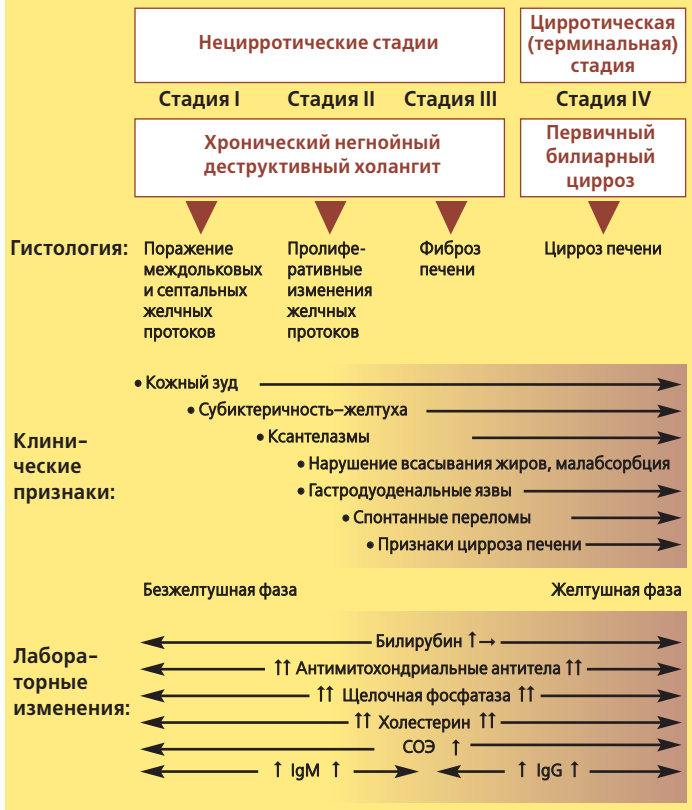
Как мы можем контролировать эффективность терапии у пациентов с ПБЦ?

Наблюдение за пациентами с диагностированным ПБЦ ограничивается, главным образом, контролем за динамикой симптомов (кожный зуд, желтуха) и лабораторных показателей (ЩФ, γ -ГТ, IgM, АЛТ, АСТ, протромбиновое время, билирубин). Мониторинг титра АМА не требуется, так как в ходе терапии он не меняется.

Из всех лабораторных показателей уровень билирубина, если он повышен, играет особую роль. На ранних стадиях заболевания он может быть нормальным и оставаться низким даже при прогрессировании заболевания. Повышение уровня билирубина и манифестация желтухи обычно свидетельствуют о том, что болезнь перешла в быстропрогрессирующую клиническую форму.

Поскольку печень при ПБЦ поражается очагами, то повторное гистологическое исследование не требуется. Проведение повторной биопсии печени рекомендуется только у пациентов со значительно повышенным уровнем трансаминаз для исключения overlap-синдрома с аутоиммунным гепатитом или, что реже, при подозрении на гепатоцеллюлярную карциному у пациенток с ПБЦ.

Стадии развития первичного билиарного цирроза



3.13 Как часто нужно наблюдать пациентов?

На начальных стадиях ПБЦ необходимо проводить исследование биохимических показателей каждые 3–6 месяцев. На более поздних стадиях (с повышением уровня билирубина и развитием желтухи) требуется более частый контроль (каждые 4–8 недель), для того чтобы оценить потребность в трансплантации печени. В таких случаях врач должен находиться в контакте со специализированными гепатологическими центрами.

3.14

Какие дополнительные меры могут быть предприняты на поздних стадиях ПБЦ?

При наступлении цирротической стадии ПБЦ с декомпенсацией функции печени и развитием асцита для уменьшения накопления жидкости назначают диуретики. Пациентам необходимо ограничить употребление соли. При ухудшении состояния, появлении гастроинтестинальных кровотечений или развитии печеночной энцефалопатии (наиболее частые триггеры: гастроинтестинальные кровотечения, инфекции, такие как спонтанный бактериальный перитонит и инфекции мочевыводящих путей, или электролитный дисбаланс, развивающийся при слишком агрессивном диурезе) требуется госпитализация.

3.15

Какие методы лечения эффективны при ПСХ?

Как и при ПБЦ, терапией выбора у пациентов с ПСХ является **Урсофальк®** (УДХК), но в более высоких дозах – 15–25 мг/кг массы тела в день. При развитии стенозов желчных протоков требуется эндоскопическая дилатация, проводимая также на фоне терапии УДХК. Комбинация фармакологической и эндоскопической терапии приводит к достоверному увеличению продолжительности жизни при ПСХ. В рандомизированных клинических исследованиях показано, что Урсофальк® достоверно снижает повышенный риск развития рака желчных протоков и толстой кишки у пациентов с ПСХ. Об эффективности комбинации УДХК с иммуносупрессантами не сообщается.

3.16

Когда возникает потребность в трансплантации печени?

При повышении уровня билирубина в крови, снижении протромбинового времени, развитии асцита или варикозного расширения вен пищевода должна быть рассмотрена возможность трансплантации печени в специализированном гепатологическом центре. Время планируемой трансплантации печени как можно быстрее согласовывают с центром в связи с необходимостью проведения предтрансплантационной подготовки и ожидания совместимого донорского органа.

3.17

Каково время ожидания трансплантации печени?

Ежегодно в Германии проводится около 900 операций по трансплантации печени. Время ожидания трансплантации соответствует критериям срочности (T1–T5). Критерий T1, при котором время ожидания не превышает 7 дней, зарезервирован для пациентов с острой печеночной недостаточностью и не применяется при ПБЦ и ПСХ. Время ожидания для пациентов категории T2 составляет, как правило, от двух до шести месяцев, T3 – до 2-х лет. Критерий T4 применяется в тех случаях, когда время ожидания не поддается оценке, а T5 означает, что пациенту не может быть проведена трансплантация печени.

5. Другие формы холестаза и/или гипербилирубинемии

5.1

Функциональная гипербилирубинемия

Определение

Повышение уровня билирубина, не связанное с патологией печени или гемолизом

Причина

Генетические нарушения обмена билирубина

5.1.1

Гипербилирубинемия за счет непрямого (неконъюгированного) билирубина

Синдром Жильбера

(перемежающаяся ювенильная желтуха Мейленграхта)

Частота

Часто (1–6% популяции), преимущественно

Клинические проявления

Неспецифические симптомы

Диагностика

Проба с голоданием, уровень билирубина – до 6 мг/дл, при необходимости генетический тест (TATA-box в промоторе UGT1A1)

Лечение

Специфической терапии нет; в подавляющем большинстве случаев лечение не требуется

Синдром Криглера–Найяра II типа

Частота

Редко

Клинические проявления

Как правило, бессимптомное течение, иногда – неспецифические неврологические симптомы

Диагностика

Высокий уровень непрямого билирубина: 6–20 мг/дл (→ 40 мг/дл)

Лечение

Специфической терапии нет; при стрессе: фенобарбитал (для индукции микросомальной активности глюкуронилтрансферазы)

5.1.2

Гипербилирубинемия за счет прямого (конъюгированного) билирубина

Синдром Ротора

Частота	Редко
Клинические проявления	Бессимптомное течение
Диагностика	Бромсульфалеиновая проба (BSP-тест), билирубин: 2–5 мг/дл, копропорфирин I/III в моче
Лечение	Специфической терапии нет

Синдром Дубина–Джонсона

Частота	Редко
Клинические проявления	Бессимптомное течение
Диагностика	Бромсульфалеиновая проба (2-й пик), лапароскопия: «черно-коричневая» печень, билирубин: 2–5 мг/дл (→ 20 мг/дл), копропорфирин I/III в моче
Лечение	Специфической терапии нет, однако имеется успешный опыт применения УДХК (Regev et al., 2002)

5.2

Внутрипеченочный холестаз при диффузном поражении паренхимы печени

Причины

- Алкогольный гепатит
- Лекарственный/токсический холестаз
- Холестаз, вызванный вирусной инфекцией
- Аутоиммунный гепатит
- Наследственно-метаболические заболевания печени (например, гемохроматоз, болезнь Вильсона, дефицит α 1-антитрипсина)
- Доброкачественный возвратный (рецидивирующий) внутрипеченочный холестаз (очень редко)

Диагностика

- Анамнез
- Серологическое исследование (на вирусы гепатита А, В, С, EBV, цитомегаловирус)
- Иммунные маркеры
- Гистологическое исследование печени

Лечение

- При алкогольном и лекарственном гепатите – устранение внешних причин
- Противовирусная терапия у пациентов с хроническим вирусным гепатитом
- При аутоиммунном гепатите – кортикостероиды (Буденофальк®), азатиоприн
- При гемохроматозе – флеботомия; при болезни Вильсона-Коновалова – препараты, образующие хелатные комплексы с медью (D-пеницилламин, триентин); дополнительное назначение цинка
- Практически во всех случаях целесообразным может быть назначение Урсофалька® в суточной дозе 13–15 мг/кг массы тела в течение 6–12 месяцев и более

5.3

Холестаз при инфильтративных заболеваниях печени (очаговый)

Причины

- Саркоидоз (болезнь Бека) (редко)
- Амилоидоз (редко)
- Лимфомы
- Метастазы
- Доброкачественные опухоли печени (очаговая узловая гиперплазия печени, аденома)
- Первичная гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), холангиоцеллюлярная карцинома (ХЦК)
- Паразитарная инвазия (например, эхинококкоз)

Диагностика

- Ультразвуковое исследование
- Компьютерная томография или магнитно-резонансная томография (МРТ)
- Пункционная биопсия печени
- ЭРХПГ

Лечение

- Химиотерапия (лимфомы, метастазы)
- Фармакотерапия (паразитозы)
- Трансартериальная химиоэмболизация, радиочастотная абляция (ГЦК)
- Частичная резекция печени (метастазы, аденомы, например ГЦК, ХЦК)
- Трансплантация печени