

Практическое руководство EASL: диагностика и лечение пациентов с первичным билиарным холангитом

В этом году опубликованы четыре гепатологических руководства, подготовленных и представленных экспертами Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL). Два документа посвящены первичному билиарному холангиту (ПБХ). В данной статье представлены основные положения руководства, регламентирующего диагностику и лечение этой патологии.

Введение

ПБХ (ранее известный как первичный билиарный цирроз) — это серьезное, но не широко распространенное заболевание, поражающее преимущественно женщин. В руководстве отмечается, что ПБХ является аутоиммунным холестатическим заболеванием печени с несколькими типичными характеристиками, такими как холестаз, серологическая реактивность к антимитохондриальным антителам (АМА) или специфическим антинуклеарным антителам (АНА), гистологические признаки хронического негнойного, гранулематозного, лимфоцитарного воспаления мелких желчных протоков. Эта патология характеризуется хроническим и часто прогрессирующим течением, приводит к терминальному поражению печени. По мнению экспертов EASL, цель пожизненной терапии ПБХ заключается в профилактике прогрессирующего поражения печени, нивелировании ассоциированных с этим заболеванием симптомов, снижающих качество жизни пациентов.

Диагностика

Эффективная билиарная секреция имеет большое значение для адекватной печеночной детоксикации и пищеварительной функции кишечника. Представители EASL подчеркивают, что холестаз представляет собой нарушение формирования и/или оттока желчи, которое может быть бессимптомным либо манифестировать усталостью, зудом, дискомфортом в правом верхнем квадранте живота, желтухой. Ранними биохимическими маркерами холестаза являются повышение сывороточной концентрации щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), сопровождающиеся появлением конъюгированной гипербилирубинемии на более поздних стадиях заболевания. В руководстве отмечается, что холестаз считается хроническим, если он длится 6 мес, также приводится его классификация: подразделение на внутри- и внепеченочный, гепато- и холангиоцеллюлярный. Под желтухой (иктеричностью) понимается желтушное окрашивание кожи, склер, слизистых оболочек, обусловленное гипербилирубинемией; оно может быть проявлением тяжелого холестаза, а также иметь более широкий генез, включая пред-, внутри- и постпеченочные причины (табл. 1, 2).

Таблица 1. Дифференциальная диагностика внутри- и внепеченочного холестаза у взрослых

Гепатоцеллюлярный холестаз
Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит
Доброкачественные инфильтративные заболевания (амилоидоз, саркоидоз)
Медикаментозно-индуцированный холестаз (холестатическая форма)
Генетические заболевания (доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз 1-3 типа, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 1-3 типа, внутрипеченочный холестаз беременных, персистирующая гепатоцеллюлярная секреторная недостаточность, эритропоэтическая порфирия)
Инфильтрация при злокачественных заболеваниях
Нодулярная регенеративная гиперплазия
Паранеопластический синдром (болезнь Ходжкина, почечноклеточная карцинома)
Сепсис
Тотальное парентеральное питание
Сосудистые заболевания (синдром Бадда-Киари, синдром синусоидальной обструкции, застойная гепатопатия)
Вирусный гепатит, холестатическая форма

Холангиоцеллюлярный / билиарный холестаз
ПБХ
ПСХ
IgG4-ассоциированный холангит
Вторичный склерозирующий холангит, обусловленный холангиолитиазом, ишемией (шок, политравма, интенсивная терапия), телеангиэктазиями, васкулитом, инфекционными заболеваниями (ВИЧ, другие иммунодефициты)
Муковисцидоз
Медикаментозно-индуцированная холангиопатия (медикаментозно-индуцированное поражение печени)
Мальформация дуктальных пластинок: комплексы фон Мейенбурга (билиарные гамартомы), синдром Кароли, врожденный фиброз печени
Реакция «трансплантат против хозяина»
Идиопатическая дуктопения
Гистиоцитоз X (лангергансочлесточный гистиоцитоз)
Примечание: ПСХ – первичный склерозирующий холангит.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика билиарных повреждений, выявленных при гистологическом анализе после биопсии печени

Негнойный холангит
ПБХ
ПСХ
Аутоиммунный гепатит
Медикаментозно-индуцированное поражение печени
Саркоидоз
Дефицит ABCB4
Фиброзирующий облитерирующий холангит
ПСХ
Вторичный склерозирующий холангит

IgG4-ассоциированный холангит
Саркоидоз
Дефицит ABCB4
Другие холангиопатии
Злокачественная холангиопатия
Лимфома
Системный мастоцитоз
Нейтрофильный холангит
Эозинофильный холангит
Гистиоцитоз X (лангергансочлесточный гистиоцитоз)
Примечание: АИГ – аутоиммунный гепатит.

Европейские эксперты подчеркивают, что хронические холестатические заболевания печени часто протекают бессимптомно на протяжении нескольких месяцев/лет и могут быть идентифицированы только при обнаружении высокого уровня ЩФ. Содержание ЩФ в сыворотке крови определяется несколькими источниками (печенью, кишечником, костями, плацентой). Поэтому увеличение данного показателя может быть обусловлено не только холестатическим заболеванием печени, но и быстрым ростом костей у детей, внепеченочной патологией (болезнью Педжета), дефицитом витамина D или беременностью. В клинической практике печеночный генез повышения сывороточной ЩФ, как правило, сопровождается возрастанием сывороточной концентрации ГГТП (или 5'-нуклеотидазы) и/или конъюгированного билирубина. Дифференциация изоформ ЩФ из различных органов возможна, но редко применяется. Исходя из вышеперечисленных данных специалисты EASL утверждают, что в педиатрии лучшим маркером холестаза является сывороточная концентрация ГГТП, а не ЩФ.

На рисунке 1 приведен структурированный алгоритм клинического, биохимического, инструментального обследования при хроническом холестазе, который может позволить установить диагноз у большинства пациентов с холестатическими заболеваниями печени.

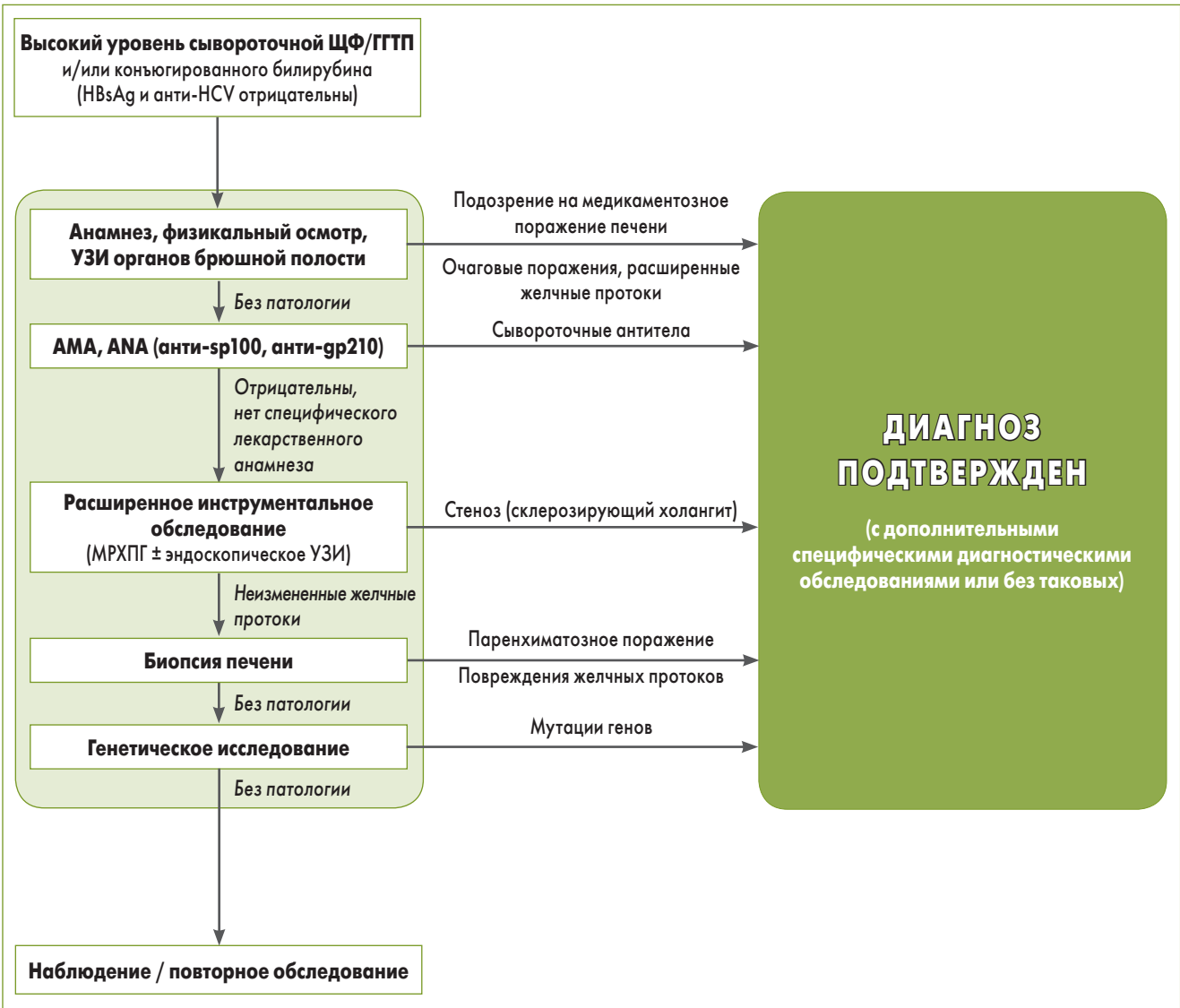


Рис. 1. Алгоритм клинического, биохимического, инструментального обследования при хроническом холестазе
Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование, МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография.

Рекомендации

1. EASL рекомендует тщательно собирать анамнез заболевания и проводить объективное исследование при осмотре пациентов с результатами биохимических исследований, свидетельствующих о холестатическом заболевании печени (III, 1).
2. EASL рекомендует УЗИ в качестве неинвазивного метода обследования первой линии для дифференциации внутри- и внепеченочного холестаза (III, 1).
3. EASL рекомендует выполнить серологический скрининг для выявления AMA и ПБХ-специфических ANA антител методом иммунофлуоресценции у всех пациентов с необъяснимым холестазом (III, 1).
4. EASL рекомендует проводить МРХПГ пациентам с необъяснимым холестазом. Эндоскопическое УЗИ может быть альтернативой МРХПГ для обследования дистальных отделов билиарной системы (III, 1).
5. EASL рекомендует рассмотреть целесообразность проведения биопсии после серологического скрининга и расширенной лучевой диагностики у пациентов с продолжающимся необъяснимым внутрипеченочным холестазом (III, 1).
6. EASL рекомендует рассмотреть целесообразность проведения генетического обследования для обнаружения наследственных холестатических синдромов у пациентов с соответствующей клинической картиной (III, 1).

3v

- 1 Shi J et al. *Am J Gastroenterol*, 2006; 101(17):3529-38.
- 2 Linder JO et al. *Mayo Clinic Proc*, 1997; 72(12):737-40.
- 3 Parés A et al. *Gastroenterology*, 2006; 130(3):71-20.
- 4 Tazaki K, Fujiyama S, Ohkawa S, Miyakawa K, Tamai S, Hirokawa S et al. Ursodeoxycholic acid is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005; 14(1):164-9.
- 5 Kono M, Akemoto T. Proximal treated with ursodeoxycholic acid: three case reports. *Clin Exp Dermatol*, 2007; 32(4):398-400.
- 6 Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatal Res*, 2008; 38(2):123-31.
- 7 Liu Y, Qiao F, Li Y, Lu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2006; 26(3):350-2.
- 8 Wolf JM, Ryckli LA, Lachner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment*