

М.Б. Щербинина, д.м.н., профессор, Медичинський центр амбулаторного обслуговування дітей і взрослых, г. Дніпропетровськ

Наследственные холестатические заболевания у взрослых

Согласно данным ВОЗ за последние 20 лет во всем мире наметилась отчетливая тенденция к росту числа заболеваний печени, обуславливающих высокую смертность населения. Сегодня в мире количество лиц, страдающих тем или иным заболеванием печени, превышает 2 млрд. Классификация хронического гепатита и цирроза печени (Лос-Анджелес, 1994) построена по этиологическому принципу, так как прогноз и подходы к лечению этих заболеваний существенно зависят от вызывающих их факторов. Из этиологических факторов в классификации выделены вирусные инфекции, аутоиммунные нарушения, лекарственные поражения и наследственная патология. Диагностика последней представляет определенные трудности. Большинство врачей обычно не предполагают наследственную этиологию при постановке диагноза у взрослых. Это связано со скромными знаниями в области медицинской генетики, низкой частотой встречаемости таких заболеваний в популяции и их клиническим полиморфизмом. Под клиническим полиморфизмом понимают различный возраст начала заболевания у разных лиц, темпы его течения, последовательность появления симптомов, спектр и степень их выраженности, исход лечения, его причинами является тесное взаимодействие генетических и средовых факторов.

В начале XXI в. была завершена международная программа «Геном человека», выполнение которой позволило полностью расшифровать первичную структуру ДНК, идентифицировать все гены человека и начать решение глобальных проблем человечества, связанных с охраной его генофонда. У человека, по данным OMIM (электронная версия каталога наследственных признаков человека В. Маккьюсика), в настоящее время описано более 13 тыс. наследственных признаков и примерно 50% из них составляют наследственные заболевания и врожденные пороки развития, из которых более 2 тыс. — это тяжелые инвалидизирующие расстройства. Из этого огромного количества наследственных заболеваний сегодня около 1 тыс. уже могут быть выявлены еще до рождения ребенка.

По обобщенной сводке ВОЗ, благодаря применению новых методов диагностики ежегодно регистрируется в среднем три новых наследственных заболевания, которые встречаются в практике врача любой специальности. В 70-х годах XX в. объем генетического груза (хромосомные, моногенные, многофакторные болезни) на весь период жизни человека составлял 10,5%. В 2000 г. этот груз увеличился до 75% (данные Научного комитета по действию атомной радиации при ООН). Исходя из этого, можно предположить, что в начале XXI в. у каждого человека, доживающего в среднем до 70 лет, должен проявиться какой-нибудь наследственный дефект.

В настоящее время принято, что одним из пусковых механизмов патологических процессов в печени при любых ее поражениях является внутрипеченочный холестаз, который создает условия для поддержания воспалительных реакций, содействуя их хронизации, а впоследствии — сопровождая органические нарушения. Наличие внутрипеченочного холестаза несет в себе угрозу стимуляции процессов фиброгенеза в ткани печени с формированием цирротических изменений в короткие сроки, а также способствует возникновению различных осложнений (острая почечная недостаточность, острые эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечной зоны, кровотечения и т.п.). Но связан ли внутрипеченочный холестаз с какими-либо генетическими дефектами?

Поиск в OMIM (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim) по ключевому слову cholestasis приводит к 88 результатам. Исследования последних десятилетий показывают определяющую роль генетических факторов в развитии болезней печени, протекающих с синдромом холестаза (табл. 1). Уже сегодня

может быть проведен генетический анализ такой патологии для подтверждения диагноза моногенных и для оценки предрасположенности к полигенным болезням.

Моногенные и полигенные болезни являются составляющими рабочей классификации наследственных заболеваний, предложенной В.И. Ивановым (2006). К моногенным (менделевского наследования) относят болезни, вызываемые мутацией одного гена, это 2-4% от всех наследственных болезней. К полигенным (мультифакториальным) относят болезни, которые возникают в результате взаимодействия системы генов и факторов внешней среды, они составляют 92-94% наследственных болезней. По мнению В.И. Иванова (2006), в эту же группу с полным основанием следует отнести болезни соматических клеток (опухоль) и заболевания, возникающие в связи с процессами старения организма.

Внутрипеченочный холестаз рассматривают как синдром, связанный с уменьшением поступления в двенадцатиперстную кишку (ДПК) желчи при отсутствии механического повреждения и обструкции магистральных желчных протоков. Патологический процесс может локализоваться на любом участке, от синусоидальной мембраны гепатоцита до дуоденального сосочка. В патогенезе наиболее значимое придают повреждению секреторного аппарата печеночных клеток и желчных канальцев, при котором происходит нарушение секреции желчи, реабсорбции и секреции жидкости и электролитов в желчных канальцах. Наличие такого холестаза и его уровень (экстралобулярный, связанный с повреждением внутрипеченочных желчных протоков, или внутридольковый: гепатоцеллюлярный и каналикулярный) определяются маркерами холестаза. Экстралобулярный холестаз характеризуется повышенным уровнем γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) с повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ) более чем в 3 раза. При гепатоцеллюлярном холестазе отмечается повышение уровня только ГГТ. Повышение уровня ГГТ и активности ЩФ в 1,5-2 раза свидетельствует о каналикулярном холестазе.

Ниже приведено несколько примеров моногенных заболеваний печени с холестазом у взрослых (таблица 1).

Добркачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (ДРВХ)

ДРВХ относится к группе аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний,

при которых нарушается желчеобразование и развивается генерализованный холестаз. На сегодняшний день выделяют три типа ДРВХ.

ДРВХ 1 типа связан с мутацией гена АТР8В1, кодирующего белок FIC1 на хромосоме 18. АТР8В1 присутствует в печени, желчных протоках, энтероцитах и панкреатических ацинасах. Дефицит АТР8В1, являющегося транспортером аминокислот, приводит к нарушениям билиарной секреции солей первичных желчных кислот. Полагают, что эти желчные кислоты накапливаются в клетках печени и повреждают их, но точная функция белка АТР8В1 и механизм, посредством которого его дефицит ведет к холестазу, не известны.

Особенностью лабораторных изменений при 1 типе ДРВХ является низкая активность ГГТ, которая является мембраносвязанным ферментом, локализованным в основном в эпителиальных клетках внутрипеченочных желчных протоков. Выделение ГГТ стимулируют преимущественно желчные кислоты, которые при данном заболевании во внутрипеченочной желчной системе отсутствуют. Одновременно с низкой активностью ГГТ отмечается низкий уровень холестерина крови и повышение показателей других маркеров холестаза, в том числе активности ЩФ, уровней прямой фракции билирубина и желчных кислот. Уровни трансаминаз, как правило, не превышают двух норм.

ДРВХ 2 типа возникает из-за мутации гена ABCB11, кодирующего белок BSEP (помпа экспорта солей желчных кислот) на хромосоме 2. ABCB11 представляет собой белок-переносчик желчных солей каналикулярной мембраны, при его дефиците преимущественно нарушается экскреция через канальцевую мембрану гепатоцита хенодесоксихолевой кислоты. Патогенез изменений аналогичен изменениям при 1 типе. Так как происходит нарушение экскреции только одной первичной желчной кислоты, течение данного типа менее тяжелое в сравнении с 1 типом. Лабораторными особенностями также являются низкая активность ГГТ, низкий уровень холестерина сыворотки крови и повышение активности ЩФ.

ДРВХ 3 типа обусловлен мутацией гена ABCB4, кодирующего белок MDR (множественной лекарственной устойчивости) на хромосоме 7. В норме фосфолипиды соединяются с желчными кислотами в мицеллы, предотвращая токсическое действие свободных желчных кислот на эпителиальные клетки внутрипеченочных желчных протоков. При нарушениях транспортера фосфатидилхолина ABCB4 в каналикулярной мембране фосфолипиды не поступают во внутрипеченочную желчную систему. Отсутствие желчного фосфолипида позволяет билиарным желчным солям повреждать каналикулярную и билиарную эпителиальные клеточные мембраны, что приводит к воспалению и разрушению желчных протоков, возникновению дуктулярной пролиферации и фиброза и служит причиной повышения уровней ГГТ, ЩФ и холестерина.



М.Б. Щербинина

Для ДРВХ характерно развитие беспричинных клинических эпизодов холестаза продолжительностью от нескольких недель до нескольких лет, обычно не приводящее к нарушению структуры и функции печени. Бессимптомные ремиссии продолжаются в среднем 1-2 года, с крайними колебаниями от 6 мес до 8 лет. Общее число холестатических фаз может быть, судя по наблюдениям, от 2 до 27, но обычно от 3 до 8.

Желтуха бывает различной интенсивности, иногда очень выраженная. Она сопровождается потемнением мочи, обесцвечиванием кала и всегда интенсивным кожным зудом. Зуд часто на несколько недель предшествует появлению желтухи. Он может быть единственным проявлением некоторых обострений. Обострения холестаза часто сопровождаются похудением, связанным с бессонницей вследствие кожного зуда.

Индивидуальность ДРВХ представляется хорошо установленной с тех пор, как заболевание было описано Summerskill и Walshe в 1959 г. в журнале Lancet. Хотя ДРВХ является почти всегда в детском или подростковом возрасте, педиатрических публикаций, касающихся его описания, очень мало. Полагают, что ДРВХ более известна гепатологам у взрослых. Однако, как правило, проявления ДРВХ начинаются до 20 лет, с равномерным и наиболее частым распределением в первом десятилетии жизни пациентов, наиболее раннее начало отмечено у ребенка в возрасте 11 мес.

Причины эпизодов развития холестаза при ДРВХ до сих пор не выяснены. Обсуждается возможность влияния эндокринных факторов. При лапароскопическом осмотре в период приступа печень макроскопически имеет вид и желтоватую окраску, характерные для холестаза, но с гладкой поверхностью. При оценке биопатов печени, полученных в этот период, с помощью обычной оптической микроскопии определяется растяжение внутрипеченочных желчных канальцев с наличием тромбов, особенно в центре дольки. Звездчатые клетки печени могут быть гипертрофированы и содержат пигментные грануляции в своей цитоплазме. Лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных пространств умеренная или отсутствует. Никогда не выявляется порталный или внутридольковый фиброз. Гепатоциты, как правило, не изменены. Очень ограниченные зоны некроза связаны с застоем желчи. В период ремиссии структура печени представляется совершенно нормальной.

Общая эволюция ДРВХ является доброкачественной, несмотря на тягостные проявления при частых обострениях. Ни в одном наблюдении не было обнаружено ни развития печеночной недостаточности, ни перехода в цирроз печени.

Эффективных медикаментозных средств, позволяющих прервать приступ холестаза, до настоящего времени не существует. Препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при ДРВХ не оказывают устойчивого эффекта. Вопрос о наружном желчном дренаже или трансплантации печени не стоит ввиду доброкачественности спонтанного течения.

Холестаз	Заболевание	Дефект гена
Гепатоцеллюлярный	Добркачественный семейный внутрипеченочный холестаз	ABCB11, АТР8В1, ABCB4
	ABCB4 дефицит	ABCB4
	Эритропоэтическая протопорфирия	FESCH
Экстралобулярный	Болезни печени, ассоциированные с фиброкистозом	CFTR (ABCC7)
	Врожденный фиброз печени, подтип синдрома Кароли	PKHD1
	Наследственная геморрагическая телеангиоэктазия 1 типа (болезнь Ослера-Рандю-Вебера)	ENG

Моногенний холелітаз, обумовлений мутацією ABCB4

Дефіцит ABCB4 зв'язують з наслідком жовчнокам'яної хвороби (ЖКБ). Цей варіант мутації гена ABCB4 (транспортера желчі) представляє собою моногенну форму холелітаза, яка має певні фенотипічні прояви. Характерні тяготячий сімейний анамнез, дебют захворювання до 40 років, різноманітні варіанти надмірного накоплення холестерину в жовчному бульбашку в вигляді сляди, мікролітаза або жовчних каменів, рецидивування симптоматики після проведеної холецистектомії, епізоди внутрішньочашечного холестаза впродовж вагітності.

Вперше в 1937 г. було описано, що частота ЖКБ у родичів першої ступені родства, страждальців ЖКБ, вище в 2-3 рази. При вивченні Шведського реєстру, дебутованого реєстра, де був проведений аналіз 43 тис. близнецових пар, виявлено, що конкордантність у монозиготних близнеців вище, ніж у дизиготних. Це дозволило вивести, що вроджені генетичні фактори в розвитку ЖКБ становлять близько 25%.

Ця форма холелітаза ефективно перетворюється при прийомі УДХК. Тому своєчасна діагностика дефіциту ABCB4 може захистити пацієнта від формування ЖКБ і/або необхідності піддаватися холецистектомії з збереженням диспепсических проявів.

Фіброкислотозні захворювання печінки

Фіброкислотозні захворювання печінки представляють собою групу захворювань, зв'язаних з ембріональними пороками дуктальної пластини, характеризуються розширенням жовчних ходів і різною ступенем фіброзу печінки. Це захворювання, які мають єдиний генетичний дефект – множинне кістозне ураження різних органів, включаючи печінку. Серед них – аутосомно-домінантний полікістоз печінки, полікістоз печінки, біліарні гамартоми, кісти жовчного протока, вроджений печіночний фіброз і синдром Каролі. Діагностику і моніторинг ефективності лікування цієї групи захворювань проводять за допомогою ультразвукових досліджень (УЗІ), комп'ютерної томографії (КТ) і магнітно-резонансної томографії (МРТ).

Спектр фіброкислотозних захворювань печінки представляє пороки дуктальної пластини на різних рівнях біліарного тракту. При біліарних гамартомах – це пороки дуктальної пластини на рівні малих внутрішньочашечних ходів, при полікістозних захворюваннях – дефекти внутрішньочашечних протоків. Пороки розвитку на рівні великих внутрішньочашечних протоків призводять до синдрому Каролі і кістам жовчного протока. Утворення істинних кіст печінки відбувається за рахунок запального гіперплазії жовчних шляхів в ембріогенезі з наступною їх обструкцією. Впродовж ембріонального розвитку не відбувається підключення окремих внутрішньочашечних протоків до загальної системи жовчних шляхів. Епітелій аберантних жовчних ходів активно секретує рідку жидкість, внаслідок чого вони перетворюються в кісту. Це підтверджується відсутністю желчі і комунікації кіст з нормальними жовчними протоками в більшості випадків. При гистологічному дослідженні епітелій кісти ідентичен епітелію жовчовиводячих шляхів. Ложні кісти розвиваються при наявності патологічної генетично обумовленої реакції тканини печінки на запалення внаслідок травми, операції або інших факторів, наприклад, впливу ряду лікарських препаратів.

Аутосомно-домінантний полікістоз печінки (АДППБ) – спадкова прогресуюча хвороба з поширеністю в світі від 1:400 до 1:1000 осіб. Близько 85% випадків АДППБ асоційовано з мутацією гена

PKD1 на хромосомі 16p13, інші випадки пов'язані з мутацією гена PKD2. АДППБ – патологія з тяжкими проявами. Характеризується наявністю множинних кіст у всіх сегментах нирок. Хронічна ниркова недостатність присутня у 50% пацієнтів при досягненні віку 60 років. Клінічні симптоми зазвичай проявляються у дорослих. При діагностиці АДППБ потрібно враховувати високу мінливість фенотипу пацієнтів. Кісти печінки зазвичай зустрічаються в більш похилому віці, ніж кісти нирок. Факторами ризику для кіст печінки є вік, жіночий статус і кісти нирок. Інші прояви АДППБ включають кісти підшлункової залози, дивертикули кишечника, внутрішньочашечні аневризми судин і недостатність мітрального клапана.

Перший крок в діагностиці АДППБ – УЗІ нирок. Серед факторів ризику виділяють вікові періоди 15-39 і 40-59 років. У осіб в віці старше 60 років в кожній нирці зустрічаються чотири і більше кіст. Для постановки діагнозу достатньо наявності принаймні трьох незалежних або по дві кісти в кожній нирці. Лікування, що затримує розвиток хронічної ниркової недостатності при АДППБ, не розроблено. В кінцевій стадії захворювання варіантом вибору є трансплантація нирки.

Полікістозна хвороба печінки (ПБП) – рідка прогресуюча хвороба, характеризується наявністю множинних кіст, розсіяних в паренхімі печінки в відсутності полікістозу нирок. Продовжувалося вважалося, що ПБП і АДППБ пов'язані фенотипічними варіантами, але відкриття причинних генів показало, що вони генетично різні. ПБП викликають мутації генів PRKCSH і SEC63. ПБП реєструється набагато рідше, ніж АДППБ, хоча істинна їх поширеність невідома. ПБП зустрічається частіше у жінок (89%).

Хвороба має прогресуючий природний перебіг з неперервним збільшенням розміру кіст печінки. Вважають, що ці кісти є результатом прогресуючого розширення біліарних гамартом і цілісності біліарного тракту. Симптоми пов'язані переважно з розміром печінки і включають здуття, одышку, абдомінальні болі і ранню ситість. Із ускладнень виділяють кровотечі, розрив і інфікування кіст. Хоча кісти порушують нормальну форму і структуру печінки, синтетическа функція органу зберігається у більшості пацієнтів.

Діагноз зазвичай ставлять на 3-4-му десятилітті життя на основі виявлення більш ніж 20 кіст печінки за допомогою УЗІ, КТ або МРТ. Однак для осіб з сімейним ПБП чотири або більше печіночні кісти достатні для діагнозу. Кісти печінки можуть змінюватися в розмірах від 1 мм до 12 см або більше в діаметрі і не комунікують між собою.

Клінічне диференціювання від АДППБ залишається складним, оскільки пацієнти з ПБП можуть мати кілька кіст нирок, в той же час пацієнти з АДППБ можуть мати полікістоз печінки як домінуючу особливість. Тому найбільш важливим для підтвердження ПБП є визначення послідовності кодів області генів PRKCSH і SEC63.

Більшість пацієнтів з ПБП асимптомні і лікуються консервативно. При появі симптомів вдаються до хірургічної корекції, направленої на зменшення розміру печінки. Найпоширеніші методи включають хірургічне видалення або звільнення кіст від їх вмісту. Великі кісти можуть піддаватися аспіраційно-склеротической терапії або фенестрації. В деяких випадках значительного прогресування захворювання показана сегментарна печіночна резекція або навіть трансплантація печінки. Іншою альтернативою терапії ПБП поки не існує. В той же час

декілька клінічних досліджень показали сприятливий вплив аналогів соматостатину при полікістозі печінки.

Біліарні гамартоми також відомі як мікрогамартоми або комплекси фон Мейенберга, є доброякісними пороками розвитку печінки. Поширеність оцінюють в 6%. Біліарні гамартоми складаються з кіст розширених жовчних ходів, менше 10 мм в діаметрі і дифузно розсіяних в паренхімі печінки. Ці утворення обмежені одношаровим кубічним епітелієм і оточені різною кількістю волокнистої сполучної тканини. Полость розширеного жовчного ходу може містити невелику кількість желчі, але вона не комунікує з біліарним трактом. Біліарні гамартоми зазвичай виявляються при операції або випадковому дослідженні. Діагноз може бути складним через малі розміри цих утворень і відсутність клінічних проявів. Біліарні гамартоми часто неправильно діагностують як метастази печінки. На МРТ біліарні гамартоми проявляються T1-гіпоінтенсивними і T2-гіперінтенсивними осередками. При порівнянні з метастатическим процесом біліарні гамартоми відносно більше по розміру, а більш високою інтенсивністю на знімках, метастази печінки є більш гетерогенними утвореннями. Однак в складних випадках виключення метастазів потребує виконання біопсії печінки або інших додаткових досліджень. Біліарні гамартоми доброякісні і бессимптомні, вони не потребують лікування.

Кісти жовчного протока – рідкісні находки з поширеністю від 1:100 тис. до 1:150 тис. населення в Європі, хоча поширеність серед населення Азії достатньо висока – 1:1 тис. Дві треті пацієнтів з кістами виявляються до 10-річного віку. Кісти характеризуються розширенням різних частей внутрішньочашечних жовчних ходів, які пов'язані з біліарним трактом. Етіологія кіст жовчного протока невідома. Вважають, що це є наслідком пороку розвитку дуктальної пластини і, відповідно, сформованої фіброкислотозної хвороби печінки. Іншою причиною формування кіст жовчного протока вважають вплив постійного рефлюкса панкреатических ферментів в жовчодох, аномалії з'єднання панкреатобіліарного ходу.

Найчастіше ускладнення – періодичні холангіти внаслідок ускладнення відтоку желчі. Інші ускладнення – панкреатит, сепсис і печіночні абсцеси. Кісти жовчного протока мають ризик злоякісного переродження до 12,5% і тому потребують постійного нагляду цих пацієнтів.

Візуалізація зв'язку кіст з біліарною системою є важливою для постановки діагнозу, так як це дозволяє диференціювати від жовчних уражень. УЗІ є першим методом дослідження, однак можливість його обмежена. Золотим стандартом для діагнозу кіст жовчного протока в даний час вважається магнітно-резонансна холангіопанкреатографія.

Оптимальний вибір лікування у більшості пацієнтів – повна резекція кісти і гепатоеюностомія. Метою лікування є профілактика озлокачествлення і таких ускладнень, як холангіт і панкреатит.

В деяких випадках пороки дуктальної пластини асоційовані з прогресуючим руйнуванням внутрішньочашечних жовчних ходів внаслідок неспецифічного запального процесу. Цей процес, ймовірно, призводить до двох клініко-анатоміческих станів, відомим як вроджений печіночний фіброз і синдром Каролі.

Вроджений печіночний фіброз (ВПФ) є різновидом фенотипу ПБП. Часто асоційовано з іншими пороками печінки, такими як біліарні гамартоми і кісти жовчного протока. У пацієнтів з ВПФ печінка без макроскопічески видимих кіст, але має різну ступінь перипортального фіброзу і фіброзу жовчних протоків. Вперше хвороба проявилася в дитинстві, часто в формі портальної гіпертензії, в тому числі спленомегалії з паністопією і варикозно розширеними венами шлунка з самопрозвольним кровотеченням.

Хвороба (синдром) Каролі характеризується розширенням внутрішньочашечного біліарного тракту. Це захворювання передбачає частину спектра фенотипів АДППБ або фенотипіческим варіантом кіст жовчного протока при ізольованому розширенні великих внутрішньочашечних жовчних протоків. При синдромі Каролі присутні як вроджений фіброз печінки, так і розширення малих внутрішньочашечних жовчних протоків.

К наслідком сімейного циррозу печінки при хворобі Ослера-Рандю-Вебера – наслідкової геморагіческой телеангіоектазії I типу. При цій патології зв'язуюча тканина печінки містить змінені розширені судини.

Таким чином, накопичується все більше знань про закономірності виникнення, формування і особливостей перебігу ряду спадкових холестатических захворювань печінки. Великий інтерес дослідників сьогодні викликає генетика захворювань печінки. Враховуючи, що ефективність лікування вроджених захворювань печінки залежить від часу початку, особливу значимість набуває проблема ранньої діагностики. Це воно може змінити тактику ведення пацієнта, а відповідно – прогноз перебігу захворювання.

По технології виконання генетических тестів ґрунтуються на генотипированні одного гена; генотипированні декількох генів; генетическим секвенированні (визначення послідовності нуклеотидів в молекулі, несущій ген (гени), без уточнення методу) або секвенированні нового покоління (наприклад, екзон або встановлення послідовності цілого геному).

В таблиці 2 наведено декілька науково-клініческих європейських центрів, в яких проводяться дослідження, що дозволяють встановити генетическі маркери холестатических захворювань.

Таблиця 2. Науково-клініческі європейські центри, в яких проводяться дослідження по виявленню генетических маркерів холестатических захворювань

Гени	Технологія	Лабораторія
ABCB4, ABCB11, ATR8B1	Генетическое секвенирование	Отдел клинической генетики, Академический медицинский центр, г. Амстердам
92 гена	Секвенирование нового поколения	Детская больница, г. Бирмингем
ABCB11	Олигонуклеотидный анализ, генетическое секвенирование	Отдел гастроэнтерологии, Университетская клиника, г. Дюссельдорф
Холестатическая панель (ABCB4, ABCB11, ATR8B1)	Генотипирование, генетическое секвенирование	Отдел медицины, Саарский Университет, г. Гамбург
ABCB11	Генетическое секвенирование	Отдел молекулярной генетики печени, королевский колледж, г. Лондон