

Современные взгляды на диагностику и лечение холестатических заболеваний печени

По материалам рекомендаций EASL, ACG

Продолжение. Начало в № 6, 7.

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз

Термин «прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз» (ПСВХ) объединяет 3 достаточно редких наследственных заболевания, которые могут манифестировать сразу после рождения или в молодом возрасте и быстро прогрессировать до терминальных стадий. Развитие каждого из ПСВХ обусловлено генетически детерминированным нарушением структуры канальцевой мембраны гепатоцита.

Наиболее изученным является ПСВХ 1 типа (болезнь Байлера). В основе этого заболевания лежит генетический дефект, вызванный мутацией гена ATR8B1, кодирующего белок FIC1 на хромосоме 18, ответственный за транспорт аминоксифолипидов через мембрану гепатоцитов. Дефицит ATR8B1 приводит к нарушению билиарной секреции первичных желчных кислот. Заболевание манифестирует очень рано — в неонатальном периоде появляется интенсивный кожный зуд, сопровождающийся патологическими изменениями печеночных проб. Наиболее распространенными внепеченочными проявлениями ПСВХ 1 типа являются диарея, панкреатит, отставание в физическом развитии, дефекты слуха. Эксперты EASL отмечают, что типичными лабораторными характеристиками болезни Байлера можно считать повышение сывороточных концентраций трансаминаз, билирубина и желчных кислот на фоне низкого уровня γ -ГТП. Прогноз неблагоприятный — большинство пациентов достигают терминальной стадии заболевания уже в первые десять лет жизни.

ПСВХ 2 типа (синдром Байлера) обусловлен мутацией гена ABCB11, расположенного на хромосоме 2 и кодирующего белок BSEP, который осуществляет транспорт солей желчных кислот через каналикулярную мембрану. Первые симптомы ПСВХ 2 типа появляются в раннем детском возрасте: отмечаются клинические и биохимические признаки прогрессирующего заболевания печени, протекающего на фоне низких уровней γ -ГТП. Течение синдрома Байлера часто осложняется развитием гепатоцеллюлярной карциномы.

ПСВХ 3 типа развивается вследствие мутации гена ABCB4, кодирующего белок MDR, ответственный за транспорт фосфолипидов через каналикулярную мембрану. Заболевание начинается с прогрессирующего холестаза в раннем детском возрасте. В отличие от ПСВХ 1 и 2 типа при этой патологии значительно возрастает уровень γ -ГТП, а при гистологическом исследовании биоптатов печени отмечают явления портального воспаления, фиброза/цирроза, а также выраженную пролиферацию желчных протоков.

В руководстве EASL подчеркивается, что в настоящее время не существует ни одной медикаментозной методики лечения ПСВХ, обладающей доказанной долгосрочной эффективностью (III/C2). УДХК является единственным препаратом, улучшающим биохимические показатели у части пациентов с ПСВХ (III/C2): прием УДХК способствует снижению активности печеночных ферментов у 50% больных ПСВХ 3 типа, но у пациентов с ПСВХ 1 и 2 типа подобная зависимость не прослеживается.

Для уменьшения интенсивности зуда эксперты рекомендуют использовать рифампицин (III/C2), подчеркивая, что частичное отведение желчи оказывает благоприятный клинический и биохимический эффекты на течение ПСВХ 1 и 2 типа (III/C2). На поздних стадиях заболевания эксперты считают целесообразным проведение трансплантации печени (III/B1).

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (ДРВХ) 1 и 2 типа — острые холестатические заболевания, которые развиваются у подростков и лиц молодого возраста и являются доброкачественными формами ПСВХ 1 и 2 типа. К характерным проявлениям ДРВХ эксперты EASL относят периодическое обострение холестаза, желтухи и сильного зуда, которые полностью разрешаются через несколько недель или месяцев (III/C1). Течение ДРВХ 1 типа может осложняться панкреатитом, а ДРВХ 2 типа — патологией желчного пузыря.

В настоящее время эффективная терапия ДРВХ не разработана. Современные методы лечения ДРВХ предполагают назначение УДХК и рифампицина, а также проведение наружного дренирования желчных протоков (III/C2).

Лекарственно-индуцированное холестатическое поражение печени

Рассматривая различные формы лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП), эксперты EASL особое внимание уделили острому холестатическому ЛИПП, определив его как изолированное повышение уровня ЩФ в сыворотке крови (>2 верхних границ нормы) или снижение значений индекса АЛТ/ЩФ <2 (при этом значения обоих показателей, использованных для расчета указанного соотношения, превышают верхнюю границу нормы). В качестве сравнения в руководстве EASL приводятся также дефиниции гепатоцеллюлярного и смешанного типа ЛИПП. Гепатоцеллюлярная форма ЛИПП характеризуется изолированным повышением АЛТ (>2 верхних границ нормы) или значением соотношения АЛТ/ЩФ >5 , в то время как смешанный тип ЛИПП определяется только индексом АЛТ/ЩФ, уровень которого при данной патологии колеблется от 2 до 5. Подчеркивая клинические различия между типами ЛИПП, эксперты EASL отмечают, что прогноз при холестатическом поражении печени более благоприятный, чем при гепатоцеллюлярном повреждении.

Среди разнообразных этиологических факторов холестатического ЛИПП ведущую роль эксперты отводят медикаментозным препаратам, подчеркивая при этом, что заболевание могут спровоцировать прием лекарственных трав и пищевых добавок. В подавляющем большинстве случаев поражение печени непредсказуемо и развивается по типу идиосинкратической реакции или по механизму гиперсенситизации, и только в небольшом проценте случаев возникновение ЛИПП прогнозируемо и зависит от дозы принятого медикамента. Согласно имеющимся статистическим данным, распространенность ЛИПП колеблется от 1 случая на 10 тыс. до 1 случая на 100 тыс. пациентов, при этом около 30% случаев ЛИПП являются

Таблица 7. Медикаменты, наиболее часто вызывающие холестатическое ЛИПП	
Гепатоцеллюлярный холестаз	Дуктулярный (протоковый) холестаз
Половые гормоны Карбамазепин, хлорпромазин Амоксициллин/клавуланат Триметоприм/сульфаметоксазол Эритромицин, кларитромицин Азатиоприн, циклоспорин Пропафенон, нифедипин Нестероидные противовоспалительные препараты Лекарственные травы	Аллопуринол Амоксициллин/клавуланат Азатиоприн Барбитураты Каптоприл Карбамазепин, сульпирид Клиндамицин Фенитоин Триметоприм/сульфаметоксазол Лекарственные травы

холестатическими. Эксперты считают, что склонность к ЛИПП определяется не только генетической предрасположенностью, но и факторами окружающей среды.

В качестве наиболее вероятных причин ЛИПП в руководстве EASL приводятся некоторые лекарственные препараты (табл. 7).

Возникновение лекарственно-индуцированного холестаза эксперты EASL объясняют двумя наиболее вероятными патогенетическими механизмами. В первом случае лекарственное средство ингибирует экспрессию гепатоцеллюлярных белков-переносчиков и/или их функцию, что приводит к нарушению секреции желчи на гепатоцеллюлярном уровне. В другом — медикаментозный препарат индуцирует идиосинкратическое воспаление или реакцию гиперчувствительности в мелких желчных протоках или на холангиоцеллюлярном уровне, что сопровождается развитием дуктулярного холестаза и ассоциируется с нарушением секреции желчи гепатоцитами. В очень редких случаях лекарственные препараты могут вызвать синдром исчезающих желчных протоков и спровоцировать развитие билиарного цирроза печени.

Диагностика

В руководстве EASL подчеркивается, что в настоящее время отсутствуют специфические диагностические тесты, позволяющие подтвердить или опровергнуть диагноз ЛИПП. В связи с этим диагностика ЛИПП требует клинического подтверждения и основывается на тщательно собранном медикаментозном анамнезе, анализе временной связи между приемом лекарственного средства и поражением печени, а также исключения других заболеваний.

Несмотря на то что провокационная проба может подтвердить диагноз ЛИПП, эксперты EASL считают ее потенциально опасной, неэтичной и не рекомендуют использовать в клинической практике. Однако отмечают, что в некоторых случаях непреднамеренная провокационная проба способствует установлению правильного диагноза. По мнению экспертов, при холестатическом ЛИПП не требуется выполнения биопсии печени (III/C2). В данной ситуации более целесообразно проведение тщательного 3-месячного мониторинга печеночных проб после отмены потенциально гепатотоксического препарата вплоть до нормализации уровня печеночных ферментов. Показанием к проведению биопсии печени может стать тяжелое, прогрессирующее или затяжное течение заболевания; тогда выполнение данного



М.Б. Щербинина

исследования позволит получить дополнительную информацию о типе поражения печени и исключить другие причины холестаза.

Рекомендации EASL по диагностике холестатического ЛИПП (2009)

Диагностика холестатического ЛИПП (ЩФ >2 верхних границ нормы или индекс АЛТ/ЩФ $<2,0$ при условии, что значения обоих показателей превышают верхние границы нормы) преимущественно базируется на выявлении временной взаимосвязи между приемом медикамента и появлением клинической симптоматики, а также исключении других возможных заболеваний (III/C1)

Лечение

В руководстве EASL подчеркивается, что в настоящее время единственным эффективным методом лечения холестатического ЛИПП является быстрая отмена препаратов, спровоцировавших развитие заболевания, и проведение тщательного клинического и биохимического мониторинга (III/C2). В некоторых случаях явления гепатотоксичности протекают настолько тяжело, что могут привести к нетрудоспособности и даже угрожать жизни пациента. В таких ситуациях только отмены препарата недостаточно, необходимо обеспечить быстрое связывание остатков лекарственного препарата, выведение его из организма и максимальную защиту печени от повреждения. Достижение указанных целей возможно при проведении интенсивной дезинтоксикации и назначении УДХК. В руководстве приводятся данные, подтверждающие, что терапия УДХК оказывает положительное влияние на течение заболевания в $2/3$ случаев. Есть также сообщения, описывающие эффективность кортикостероидов в лечении лекарственно-индуцированного холестаза. При неэффективности указанных методик может потребоваться проведение трансплантации печени.

Исходы холестатического ЛИПП, особенно после успешного выведения лекарственных средств из организма, достаточно обнадеживающие. В большинстве случаев оно заканчивается длительным

Рекомендации EASL по лечению холестатического ЛИПП (2009)

Терапевтические мероприятия, предусматривающие назначение УДХК или кортикостероидов, рассматриваются в качестве экспериментальных методов лечения в связи с недостаточной доказательной базой (III/C2)

