

# Синдром внутрішньопечінкового холестазу при запальних захворюваннях кишечника

У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника» президент Асоціації дієтологів України, кандидат медичних наук, доцент Олег Віталійович Швець розповів про основні механізми патогенезу, особливості діагностики та лікування таких позакишкових проявів, асоційованих із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК), як внутрішньопечінковий холестаз (ВПХ) та первинний склерозуючий холангіт (ПСХ). Пропонуємо нашим читачам огляд цієї теми у форматі запитання-відповідь.



О.В. Швець

## ? Що включає в себе сучасне поняття «холестаза»?

– Холестаза – це клініко-лабораторний синдром, який зустрічається при багатьох захворюваннях гепатобілярної системи. Може бути спричинений позапечінковою біліарною обструкцією та/або внутрішньопечінковим порушенням утворення, метаболізму та транспорту жовчі, починаючи від рівня гепатоцитів і закінчуючи ампулою дванадцятипалої кишки. В сучасному розумінні терміном «холестаза» можна об'єднати всі стани, при яких порушується відток жовчі, незалежно від локалізації патологічного процесу у великих жовчовивідних шляхах (позапечінковий холестаза) або у дрібних жовчних протоках (внутрішньопечінковий холестаза).

## ? Яка гепатобілярна патологія найчастіше асоційована із ЗЗК?

– У пацієнтів із ЗЗК (хвороба Крона – ХК, виразковий коліт – ВК) одночасно з ознаками запалення кишечника може розвинути ціла низка позакишкових проявів та ускладнень, які в деяких випадках домінують у клінічній картині, що ускладнює діагностику та перебіг основної патології. Ураження печінки при ЗЗК зазвичай зустрічаються у вигляді перихолангіту, стеатозу, фіброзу, цирозу, амліодозу, хронічного гепатиту, абсцесів. Багато препаратів, які використовують для лікування ХК та ВК, потенційно можуть мати гепатотоксичний вплив. Патологія біліарної системи, найчастіше асоційована із ЗЗК, представлена насамперед ПСХ, холелітіазом, рідше – холангіокарциномою. ПСХ є основним фактором ризику виникнення гепатобілярного та колоректального раку, тому всім клініцистам необхідно розрізняти первинний та вторинний склерозуючий холангіт (ВСХ). ПСХ – хронічне холестатичне захворювання, що характеризується негнійним деструктивним запаленням, склерозом внутрішньо- та позапечінкових жовчних проток із тенденцією до прогресування, розвитком у термінальній стадії біліарного цирозу, портальної гіпертензії, печінкової недостатності, типовими змінами у холангіограмі (стенози та прстенотична дилатація внутрішньо- та/або позапечінкових жовчних проток). Головними причинами ВСХ є СНІД-асоційована холангіопатія (наприклад, *Cryptosporidium parvum*, цитомегаловірус), холангіокарцинома, холедохолітіаз, хронічна міліарна інвазія, вроджені аномалії, муковісцидоз, еозинофільний холангіт, гістіоцитоз Х, IgG4-асоційований холангіт, ішемічний холангіт, пострадіаційна терапія, біліопатія при портальній гіпертензії, рецидивуючий гнійний холангіт.

## ? Яка епідеміологія ПСХ у хворих із ЗЗК?

– Розповсюдженість ПСХ корелює із ЗЗК. Згідно з даними популяційної оцінки частоти і поширеності ПСХ в одному з штатів США, виразковий коліт (ВК) спостерігався у 25-90% пацієнтів із ПСХ, вірогідно підтвердженим клінічними, біохімічними, рентгенологічними та гістологічними критеріями (К. Vambha et al., 2003). При масштабному багатоцентровому опитуванні гастроентерологів та гепатологів, проведеному в Іспанії, ПСХ діагностували у 43 пацієнтів (60,5% з них – чоловіки), в яких у 44,2% випадків одночасно клінічно був присутній ВК, у 1 хворого – ХК. Географічних відмінностей виявлено не було, але спостерігалася тенденція до збільшення кількості випадків у промислово розвинених районах Іспанії (А. Escorsell et al., 1994). Ймовірно, реальна поширеність ВК у хворих на ПСХ ще вища, якщо, окрім клінічної картини, оцінювати ендоскопічні та гістологічні прояви коліту. При дослідженні біоптатів сигмоподібної та прямої кишки вона може сягати 90% (В.У. Tung, Т.А. Brentnall, К.В. Kowdley et al., 1996). ПСХ частіше діагностується у чоловіків, середній вік пацієнтів на момент визначення діагнозу складає 41 рік. Патологія характеризується поліморфною клінічною картиною. Найбільш характерна лабораторна ознака ПСХ – підвищення рівня лужної фосфатази. В результаті тривалого

спостереження за пацієнтами із ЗЗК виявлено, що розповсюдженість ПСХ у цій категорії хворих (при використанні магнітно-резонансної холангіопанкреатографії (МРХПГ) додатково до рутинних лабораторних тестів та ілеоколоноскопії) через 20 років після встановлення діагнозу становить 8,1% (у тому числі без клінічних ознак холестаза та з нормальними біохімічними показниками печінки). До дослідження МРХПГ тільки у 17 із 756 пацієнтів із ЗЗК був раніше діагностований ПСХ, що становило 2,2%. Ураження внутрішньопечінкових проток (А.К. Lunder, 2016) виявляли майже на всіх томографічних зображеннях (стриктури жовчних проток, нерівності стінок, вогнищева дилатація, утворення «намиста» на рівні позапечінкових, першого та другого порядку внутрішньопечінкових і периферичних жовчних проток).

## ? Які основні механізми патогенезу ПСХ з точки зору доказової медицини?

– ПСХ виникає внаслідок взаємодії генетичних факторів та зовнішніх впливів на локальні патологічні процеси. Кишковий мікробіом, епігеном та метаболізм впливають на патологічний процес у комбінації з різними зовнішніми факторами, зумовлюючи певні клінічні субтипи ПСХ. Хронічний перебіг та прогресивний характер патології призводять до різних наслідків – від хронічного ВПХ до злоякісних новоутворень (N. Konstantinos et al., 2016). За підсумками багатьох досліджень, до основних механізмів патогенезу ПСХ належать: імунна активація, генетичні фактори, бактеріальні інфекції, ішемія жовчних проток, муковісцидоз. Існують численні підтвердження імуннопатогенетичної природи ПСХ включно зі змінами показників гуморального імунітету. У 50% пацієнтів із ПСХ визначається високий рівень IgM, а у частини – IgG. У 80% дорослих із ПСХ визначаються високі титри антитіл до цитоплазматичних та нуклеарних антигенів нейтрофілів (P-ANCA) (van Milligen, A.W. de Wit et al., 1995). Родичі першого ступеня спорідненості пацієнтів із ПСХ мають вищий ризик цього захворювання, а також ВК, що підтверджує генетичні чинники цієї патології (А. Bergquist et al., 2008). Перевернені дослідження геномної асоціації показали наявність групи генів, пов'язаних із підвищеною схильністю до хвороби, серед яких найбільшу поширеність мають антигени комплексу гістосумісності HLA-B8, DR3, DRw52a. Існування сильної асоціації між ВК та ПСХ дозволяє припустити можливість потрапляння інфекційних агентів через запалену стінку кишечника в портальний кровоток із подальшим виникненням хронічного та рецидивуючого холангіту. Інша гіпотеза стосується запалення у печінці та жовчовивідних шляхах внаслідок впливу бактеріальних токсинів із характерними патологічними та холангіографічними характеристиками (Y.M. Lee et al., 1995). Підтвердження цих гіпотез досі лишаються суперечливими. Нещодавно вченими виявлено, що пацієнти з асоціацією ПСХ-ЗЗК мають певні особливості композиції кишкової мікробіоти, а також специфічну кореляцію вмісту жовчних кислот у фекаліях з мікробним пейзажем (J. Torres et al., 2018).

## ? Як правильно діагностувати ПСХ при ЗЗК?

– Ймовірність діагнозу ПСХ висока за наявності холестатичного варіанту змін печінкових біохімічних тестів у поєднанні з характерними змінами жовчних проток за даними МРХПГ або ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ). Основні зміни біохімічних печінкових тестів включають печінково-клітинний, холестатичний (збільшення лужної фосфатази  $\geq 2$  верхніх меж норми, АЛТ/ЛФ  $\leq 2$ ) та змішаний варіанти. Абдомінальна ультрасонографія при ПСХ дозволяє лише виключити міліарні конкременти, які можуть ускладнити перебіг запального процесу зі стриктурами проток, а також виявити портальну гіпертензію із збільшення жовчного міхура. КТ із контрастуванням застосовується для виявлення холангіокарциноми, але має низьку специфічність. МРХПГ є найкращим методом дослідження

для встановлення діагнозу ПСХ. ЕРХПГ слід використовувати для проведення терапевтичних та інвазивних діагностичних інтервенцій (браш-цитології, біопсії). Метааналіз проспективних досліджень із порівнянням МРХПГ та ЕРХПГ демонструє чутливість 86% та специфічність 94% для МРХПГ у виявленні ПСХ (M. Dave, 2010). За відсутності структурних змін при візуальних дослідженнях, але при припущенні наявності ПСХ дрібних жовчних проток слід розглянути проведення біопсії печінки (рекомендації EASL, 2009).

## ? Які принципи лікування ПСХ у поєднанні з ЗЗК?

– Лікування ПСХ у поєднанні з ЗЗК включає: базисну терапію ЗЗК, урсодіоксихолеву кислоту, глюкокортикоїди, циклоспорин А, метотрексат, азатиоприн або 6-меркаптопурин, Д-пеніциламін, етанерсепт. Проте жоден із перерахованих підходів до терапії не продемонстрував переконливого впливу на перебіг ПСХ. Водночас отримано дані щодо асоціації зменшення рівня лужної фосфатази з більшою тривалістю життя пацієнтів (L. Lindstrom, 2013). Головною метою у лікуванні активного ВК є досягнення клінічної та ендоскопічної ремісії. Ефективність терапії оцінюється шляхом аналізу динаміки симптомів, лабораторних тестів та, за необхідності, ендоскопічного і морфологічного дослідження. Початкова терапія призначається з урахуванням тяжкості та поширеності запального процесу в ободовій кишці. Більшість пацієнтів з ВК легкого та помірного ступеня тяжкості мають адекватну ефективність препаратів 5-аміносаліцилової кислоти (сульфасалазину, месалазину). Спосіб застосування та дозування месалазину часто залежить від локалізації та розповсюдженості запального процесу. У 40-50% випадків у пацієнтів із ВК спостерігається проктосигмоїдит, у 30-40% – лівобічний коліт, у 20% – панколіт. При проктосигмоїдиті месалазин для індукції ремісії ВК часто призначається місцево у вигляді клізми (по 4 г 1 раз на добу) або ректально супозиторію при недостатній ефективності клізми (1 г 1 раз на добу). При непереносимості топічної терапії хворим з проктосигмоїдитом показаний пероральний прийом (2-4 г на добу). При лівобічному коліті та панколіті для індукції ремісії ВК месалазин застосовується у комбінації пероральних таблеток (по 3-4 г) із клізмою (4 г на добу).

## ? Які перевірені засоби слід рекомендувати для ефективного лікування ПСХ при супутньому ЗЗК?

– Месакол® (месалазин) – метакриловий полімер 5-аміносаліцилової кислоти, який випускається у формі таблеток, закритих кишково-розчинною оболонкою, що забезпечує вивільнення діючої речовини при pH  $\geq 7$  у нижньому відділі клубової та товстої кишки, які є основними осередками запалення. Склад лікарського засобу підібраний таким чином, що всмоктування в кров після перорального прийому становить лише 26%, а 74% введеної дози препарату Месакол® (таблетки по 400 мг) активується та зумовлює місцеву протизапальну дію у клубовій, ободовій та прямій кишці. Метаболізм препарату здійснюється в печінці і слизовій оболонці кишечника, де утворюється неактивний метаболіт N-ацетил-5-аміносаліцилової кислоти. Месакол® застосовується у дозах 2,4-4,8 г на добу для індукції ремісії протягом 8 тижнів, половинна дози (1,2-2,4 г) призначається для підтримання ремісії.

Урсодіоксихолева кислота в дозі 15 мг/кг демонструє ефективність лікування холестатичних станів завдяки захисту холангіоцитів від цитотоксичних гідрофобних жовчних кислот, стимуляції гепатобілярної секреції, захисту гепатоцитів від апоптозу, спричиненого жовчними кислотами та антиоксидантним ефектом.

Підготувала Вікторія Бандалетова

