

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза

В. Т. Ивашкин¹, Е. Н. Широкова¹, М. В. Маевская¹, Ч. С. Павлов¹,
О. С. Шифрин¹, И. В. Маев², А. С. Трухманов¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis

V.T. Ivashkin¹, Ye.N. Shirokova¹, M.V. Mayevskaya¹, Ch.S. Pavlov¹, O.S. Shifrin¹,
I.V. Mayev², A.S. Trukhmanov¹

¹ State educational government-financed institution of higher professional education
«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher professional education
«Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Методология

Доказательной базой для рекомендаций служат публикации, вошедшие в базы данных PubMed и Cochrane. Для оценки качества и силы доказательств использовались рейтинговые схемы (табл. 1 и 2).

Диагностика холестаза

Холестаз представляет собой нарушение синтеза, секреции и оттока желчи. Клинические признаки заболевания — слабость, кожный зуд и в ряде случаев желтуха. При бессимптомном течении холестаза ранние биохимические маркеры — повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП), в дальнейшем присоединяется увеличение содержания конъюгированного билирубина.

Холестаз принято разделять на внутри- и внепеченочный. **Внутрипеченочный холестаз** может быть следствием функциональных дефектов образования желчи на уровне гепатоцита или обструкции на уровне внутрипеченочных желчных протоков. В развитии заболевания могут принимать участие оба механизма, например при лимфомах. Холестаз считается хроническим, если он длится более 6 месяцев. В основе многих холестатических заболеваний лежит внутрипеченочный холестаз, однако в случае склерозирующего холангита могут поражаться мелкие и крупные внутри- и/или внепеченочные желчные протоки.

При бессимптомном течении холестаза может быть выявлен случайно по повышению уровней ЩФ и γ -ГТП в ходе диспансерного обследования или при проведении исследования биохимических тестов по поводу другого заболевания. Для холестаза малоспецифично изолированное повышение уровня γ -ГТП, что может быть результатом

Таблица 1

Рейтинговая схема для оценки уровня доказательности

Уровень доказательности	Доказательная база
I	Рандомизированные контролируемые исследования
II-1	Контролируемые исследование без рандомизации
II-2	Аналитические исследования случай–контроль или когортные
II-3	Описание серий случаев, отдельные неконтролируемые экспериментальные работы
III	Мнение авторитетных экспертов, описательная эпидемиология

Таблица 2

Рейтинговая схема для оценки уровня надежности рекомендаций

Уровень надежности рекомендаций	Пояснения	Обозначения
Высокий	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение	A
Средний	Дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения	B
Низкий	Дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении	C
Рекомендации	Пояснения	Обозначения
Высокой силы	Основаны на проведении высококачественных исследований	1
Слабой силы	Основаны на исследованиях, отражающих различные мнения. Соответственно рекомендации выглядят как менее четкие и определенные	2

индукции фермента в ответ на прием алкоголя или лекарственного препарата. Изолированное повышение уровня ЩФ может быть обнаружено при прогрессирующем внутриспеченочном семейном холестазае 1-го и 2-го типа, нарушениях синтеза желчных кислот, а также в случае быстрого роста костной ткани (у детей), при заболеваниях костей (болезнь Педжета) или во время беременности. Диагностическими критериями холестаза принято считать повышение уровня ЩФ в 1,5 раза от *верхней границы нормы* (ВГН) и уровня γ -ГТП в 3 раза от ВГН.

Дифференциальная диагностика при холестазае включает достаточно большой круг различных заболеваний (табл. 3 и 4). Тем не менее, первый важный этап диагностического поиска – это разграничение внутри- и внепеченочного холестаза.

Необходим тщательный анализ анамнеза и подробное физикальное исследование. Уже на этом этапе опытный клиницист может составить верное представление о природе холестаза [4, 9]. Важно выяснить наличие профессиональных вредностей и уточнить лекарственный анамнез. Любой препарат, принимаемый в течение 6 недель до манифестации болезни (в том числе травы, витамины и пр.), можно рассматривать как причину холестаза и следует отменить прием назначенного средства. Указание на лихорадку с ознобами и боль в правом подреберье с большой долей вероятности говорит об обструктивном холангите (в част-

ности, на фоне холедохолитиаза), однако такая картина может быть и при алкогольном гепатите, реже при вирусном гепатите. Достоверность предположения о наличии билиарной обструкции повышают сведения о перенесенной операции на желчных путях. На влияние наследственности может указывать наличие холестатических болезней в семье. Некоторые варианты холестаза могут быть выявлены только при определенных обстоятельствах (беременность, трансплантация печени, ВИЧ-инфекция и др.), что требует проведения специальных исследований, не обязательных для всех пациентов.

Первым шагом на пути исключения расширения внутри- и внепеченочных желчных протоков и наличия объемных образований должно быть *ультразвуковое исследование (УЗИ)* органов брюшной полости. УЗИ обладает достаточной чувствительностью и специфичностью, это неинвазивный, довольно распространенный и относительно недорогой метод. К его недостаткам следует отнести субъективность оценки полученных данных, а также возможность пропустить изменения желчных протоков, свойственные склерозирующему холангиту. Кроме того, как правило, недостаточно хорошо визуализируются нижняя часть общего желчного протока и поджелудочная железа.

Результаты *компьютерной томографии (КТ)* можно считать более объективными, однако исследование связано с определенной лучевой нагруз-

Таблица 3

Причины внутрипеченочного холестаза у взрослых

Гепатоцеллюлярный холестаз	Холангиоцеллюлярный холестаз
Сепсис, эндотоксемия	<i>Первичный билиарный цирроз</i> – ПБЦ (АМА+/АМА–)
Вирусные гепатиты	<i>Первичный склерозирующий холангит</i> (ПСХ)
Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит	Перекрестные синдромы ПБЦ/АИГ и ПСХ/АИГ
Лекарственный холестаз, холестаз на фоне парентерального питания	IgG4-ассоциированный холангит
Генетические нарушения – доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, дефицит <i>ABCB4</i> (гена, кодирующего каналикулярную экспортную помпу фосфолипидов), внутрипеченочный холестаз беременных, эритропоэтическая протопорфирия	Идиопатическая дуктопения взрослых
Злокачественные инфильтративные заболевания – гематологические заболевания, метастазы опухоли	Порок развития желчных протоков: билиарная гамартома, синдром Кароли
Доброкачественные инфильтративные заболевания – амилоидоз, саркоидный гепатит и другие гранулематозы, болезни накопления	Муковисцидоз
Паранеопластические синдромы – лимфогранулематоз, рак почки	Лекарственная холангиопатия
Порок развития желчных протоков: врожденный печеночный фиброз	Болезнь «трансплантат против хозяина»
Узловая регенеративная гиперплазия	Вторичный склерозирующий холангит, например на фоне холангиолитиаза, ишемическая холангиопатия (наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, узелковый полиартериит и другие васкулиты), инфекционный холангит при ВИЧ-инфекции и других формах иммуносупрессии и т. д.
Сосудистые заболевания: синдром Бадда–Киари, веноокклюзионная болезнь, застойная печень	
Цирроз любой этиологии	

АМА – антимитохондриальные антитела; АИГ – аутоиммунный гепатит.

кой и может уступать УЗИ в изображении билиарного тракта.

Для визуализации желчных протоков можно использовать *магнитно-резонансную холангиопанкреатографию* (МРХПГ). Возможности метода в выявлении обструкции желчных протоков сопоставимы с таковыми при проведении *эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии* (ЭРХПГ). *Эндоскопическое УЗИ* (эндоУЗИ) может считаться адекватной заменой МРХПГ для выявления камней желчных протоков и других причин внепеченочной билиарной обструкции.

Внепеченочная обструкция желчных путей может быть вызвана камнями, опухолями, кистами или стриктурами. ЭРХПГ остается «золотым стандартом» для визуализации билиарного тракта и устранения причин внепеченочной билиарной обструкции, однако даже при проведении исследования опытным специалистом возможно развитие осложнений: панкреатита (3–5% случаев); кровотечения при выполнении сфинктеротомии (2%), холангита (1%), летального исхода (0,4%). Таким образом, при подозрении на внепеченочную обструкцию желчных путей

и отсутствии однозначных показаний для проведения эндоскопического вмешательства следует выполнять МРХПГ либо эндоУЗИ, а не ЭРХПГ.

Если методы визуализации не выявляют механической обструкции желчных протоков, необходимо сосредоточиться на анализе внутрипеченочных причин холестаза (см. табл. 3 и 4).

У взрослых больных с хроническим внутрипеченочным холестазом следующий диагностический шаг – исследование АМА поскольку первичный билиарный цирроз – самая частая причина поражения мелких желчных протоков. Диагноз достоверен при наличии АМА в диагностическом титре $\geq 1:40$ и холестатического профиля печеночных ферментов (при отсутствии других причин). В определенных случаях нужна биопсия печени. При отсутствии АМА следует выполнить МРХПГ в специализированных центрах [4, 34].

Если диагноз холестаза до конца остается неясным, требуется биопсия печени. Особенно важно качество ее проведения. Образец должен содержать не менее 10 портальных трактов, так как поражение печени бывает крайне неравномерным при патологии мелких желчных

Таблица 4

Причины внутрипеченочного холестаза у детей

Метаболические заболевания:

- с вовлечением билиарного тракта — недостаточность α 1-антитрипсина, муковисцидоз,
- без вовлечения билиарного тракта — галактоземия, тирозинемия, дефекты окисления жирных кислот, болезни накопления липидов и гликогена, пероксисомальные расстройства,
- специфические расстройства билиарной функции — нарушения биосинтеза и конъюгации желчных кислот, канальцевой секреции (прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз)

Уменьшение числа желчных протоков:

- с наличием синдромов (синдром Алажиля),
- без синдромов

Пороки развития желчных протоков

Инфекции — бактериальные, вирусные

Токсические факторы — парентеральное питание, лекарства

Идиопатический неонатальный гепатит

Цирроз любой этиологии

протоков. В процессе интерпретации данных биопсии необходимо придерживаться следующей классификации: 1) заболевания с поражением желчных протоков — АМА-негативный ПБЦ, изолированный ПСХ мелких протоков, дефицит *ABCB4*, саркоидоз, идиопатическая дуктопения или лекарственный холестаз (типичные состояния представлены в табл. 5); 2) болезни, не связанные с поражением желчных протоков, болезни накопления и инфильтративные заболевания печени (гранулемы печени — без холангита, узловая регенеративная гиперплазия, пелиоз, расширение синусоидов и цирроз); 3) гепатоцеллюлярный холестаз с минимальными гистологическими изменениями — доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, терапия эстрогенами или анаболиками, сепсис, полное парентеральное питание или паранеопластический феномен. Алгоритм обследования взрослого пациента с холестазом представлен на рис. 1.

Рекомендации

1. Необходимы детальный анализ истории заболевания и физикальное обследование (III/C1).
2. Первый этап в дифференциальной диагностике внутри- и внепеченочного холестаза — это проведение УЗИ органов брюшной полости (III/C1).
3. Для взрослых больных с хроническим холестазом обязательно исследование АМА в сыворотке крови (III/C1).
4. При неясной причине холестаза следующий диагностический шаг — проведение МРХПГ (III/C1).
5. Альтернативой МРХПГ для выявления дистальной обструкции желчных путей может служить эндоУЗИ (II-2/B1).
6. Диагностическая ЭРХПГ должна выполняться по строгим показаниям (II-2/A1). Если

предполагается терапевтическое лечение, предпочтение следует отдавать МРХПГ или эндоУЗИ, поскольку проведение ЭРХПГ в ряде случаев сопряжено с развитием осложнений (II-2/A1).

7. Если причина холестаза не установлена на предыдущих этапах диагностического поиска и тест на АМА отрицательный, следует выполнить биопсию печени (III/C1).

8. В случае отрицательных АМА-теста и данных биопсии, сопоставимых с ПБЦ или ПСХ, целесообразно, если возможно, выполнить генетический анализ для исследования *ABCB4*.

1. Первичный билиарный цирроз

Заболевание может манифестировать слабостью, зудом и/или желтухой, но, как правило, у большинства пациентов диагноз устанавливается на бессимптомной стадии. В редких случаях ПБЦ выявляют на стадии развития осложнений портальной гипертензии (асцит, печеночная энцефалопатия, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода). Обычно диагноз может быть достоверно установлен при повышении уровня ЩФ (печеночного происхождения) на протяжении 6 месяцев и по наличию АМА в диагностическом титре. Диагноз подтверждают данные биопсии печени с картиной негнойного деструктивного холангита. Также могут повышаться уровни γ -ГТП, трансаминаз и конъюгированного билирубина, однако эти изменения не являются диагностически значимыми. Типично повышение содержания иммуноглобулина М и холестерина. В развернутых стадиях заболевания отмечаются снижение уровня сывороточного альбумина, увеличение протромбинового времени и повышение концентрации билирубина. У 90% больных ПБЦ выявляются АМА в диагностическом титре $\geq 1:40$, их специфичность составляет более 95%.

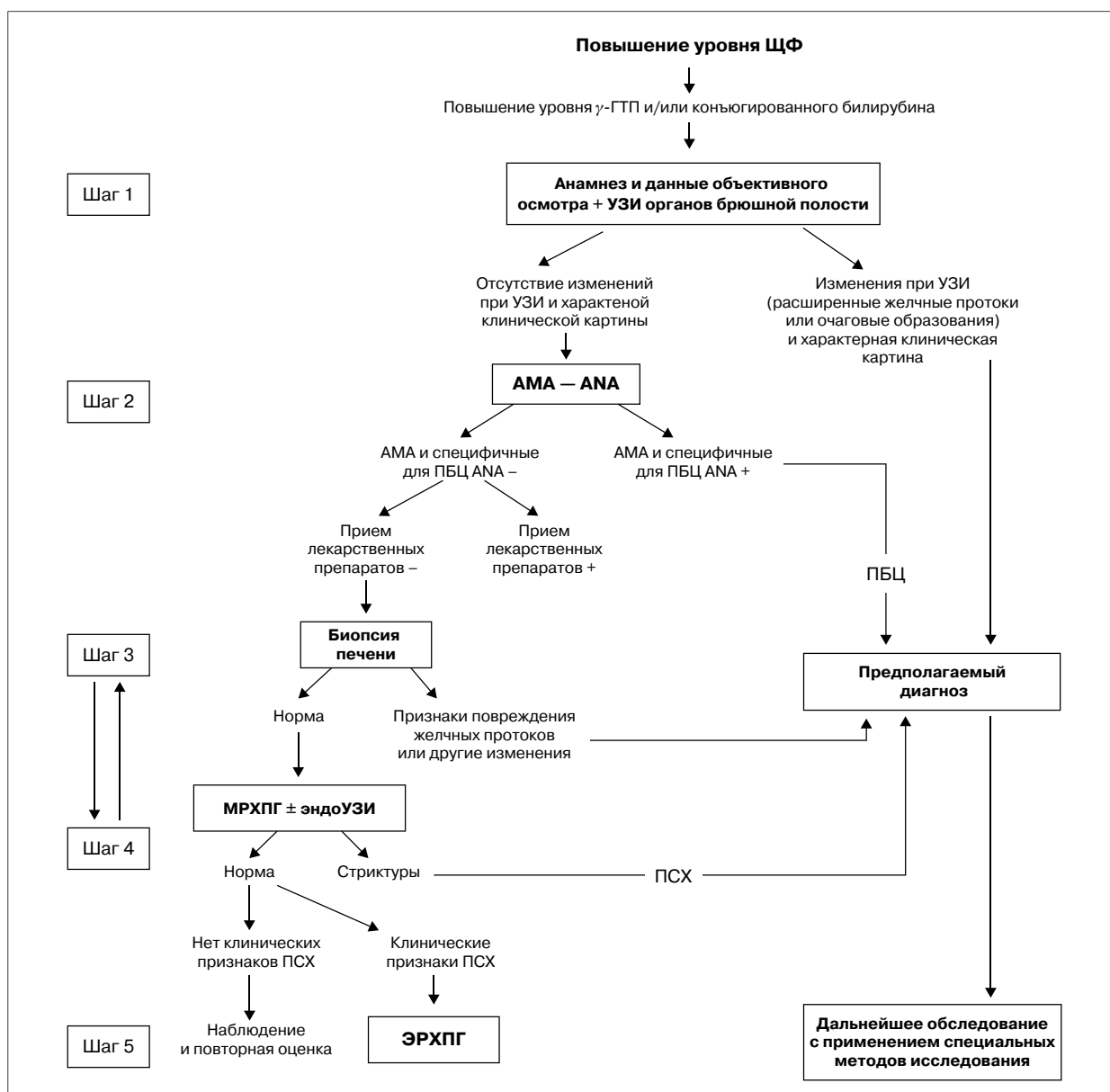


Рис. 1. Алгоритм диагностики холестатических заболеваний печени у взрослых пациентов

При возможности определяют АМА-M2 (анти-тела к E2 субъединице пируват дегидрогеназного комплекса). У 30% больных ПБЦ обнаруживаются *неспецифические антиядерные антитела* (ANA). Антитела anti-Sp100 и anti-gp210 обладают для ПБЦ специфичностью более 95%, они могут использоваться в качестве маркёров в случае отсутствия АМА. Чувствительность этих антител ниже их специфичности. Гистологически выделяют 4 стадии ПБЦ по Ludwig в соответствии со степенью выраженности повреждения желчных протоков, воспаления и фиброза. Патогномичным в дебюте заболевания считается обнаружение гранулем в сочетании с фокальной облитерацией желчных протоков. Печень

может быть поражена неравномерно, в одном гистологическом препарате могут присутствовать все 4 стадии болезни; для заключения ориентируются на наиболее выраженные изменения. Специфичных УЗ-признаков для ПБЦ не существует [2–4, 35, 46].

Рекомендации

1. Для постановки диагноза ПБЦ требуется обнаружение повышенного уровня ЩФ и наличие АМА в диагностическом титре $\geq 1:40$ или АМА-M2. В этом случае проведение биопсии печени не является обязательным, но позволяет оценить активность и стадию заболевания (III/A1).

Таблица 5

Типичные повреждения билиарного тракта и их основные причины

<p>Негнойный деструктивный холангит:</p> <ul style="list-style-type: none"> первичный билиарный цирроз первичный склерозирующий холангит аутоиммунный гепатит лекарственный холангит саркоидоз дефицит <i>ABCB4</i> гепатиты С, В, Е <p>Фиброзирующий облитерирующий холангит:</p> <ul style="list-style-type: none"> первичный склерозирующий холангит вторичный склерозирующий холангит IgG4-ассоциированный холангит саркоидоз 	<p>Другие холангиты (редкие):</p> <ul style="list-style-type: none"> злокачественный холангит лимфомы (ходжкинская и неходжкинские) системный мастоцитоз гистиоцитоз нейтрофильный холангит (нейтрофильный дерматоз) <p>Пороки развития желчных протоков:</p> <ul style="list-style-type: none"> билиарные гамартомы синдром Кароли врожденный печеночный фиброз
--	--

2. При отсутствии специфичных для ПБЦ антител биопсия печени необходима. При диспропорциональном повышении уровня трансаминаз и/или IgG биопсия нужна для выявления сопутствующих либо альтернативных процессов (III/C1).

3. АМА-позитивные больные с нормальным уровнем печеночных проб должны наблюдаться ежегодно с исследованием биохимических маркеров холестаза (III/C2).

Рекомендации по лечению

1. Пациенты с ПБЦ, включая больных с бессимптомным течением заболевания, должны длительно (II-2/V1) получать терапию *урсодезоксихолевой кислотой* (УДХК) из расчета 13–15 мг/кг/день (I/A1).

2. Желаемый длительный эффект от применения УДХК наблюдается у больных на ранних стадиях ПБЦ, а также у пациентов с хорошим биохимическим ответом (II-2/V1), который следует оценивать спустя 1 год терапии. Хорошим биохимическим ответом при этом считается уровень сывороточного билирубина ≤ 1 мг/дл (17 мкмоль/л), уровень ЩФ ≤ 3 ВГН и уровень *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) ≤ 2 ВГН («Парижские критерии») или снижение на 40% либо нормализация уровня ЩФ («Барселонские критерии») – II-2/V1 [22, 51].

3. В настоящее время не существует единого мнения, как лечить больных с субоптимальным биохимическим ответом на терапию УДХК. Предлагается использовать комбинацию УДХК и будесонида (6–9 мг/день) на доцирротических стадиях заболевания (стадии I–III). Есть данные, что добавление к УДХК S-аденозил-L-метионина улучшает клиническую симптоматику и биохимические показатели (II/C2) [1].

4. Трансплантация печени должна обязательно рассматриваться в терминальной стадии ПБЦ, когда уровень билирубина превышает 6 мг/дл (103 мкмоль/л) либо имеет место декомпенсированный цирроз печени с неприемлемым качеством жизни или возможной смертью в течение года вследствие резистентного асцита и спонтанного бактериального перитонита, рецидивирующих кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода, энцефалопатии либо гепатоцеллюлярной карциномы (II-2/A1).

2. Перекрестный синдром ПБЦ/АИГ

Первичный билиарный цирроз и аутоиммунный гепатит традиционно считаются двумя разными заболеваниями печени. В то же время есть больные с клиническими, биохимическими, серологическими и/или гистологическими чертами обоих заболеваний, которые могут обнаруживаться одновременно или последовательно. Для этих пациентов принят термин «перекрестный синдром» [2–6, 15, 19, 34].

Этиология и патогенез перекрестного синдрома не вполне ясны. Есть данные о наследственной предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям печени. Каждое из двух заболеваний индуцируется одним или несколькими триггерными факторами, запускающими внутренние механизмы последующего прогрессирования.

При перекрестном синдроме один или два неизвестных патогенных фактора способны вызвать два различных аутоиммунных заболевания печени, которые протекают одновременно, либо единственный триггерный фактор способен привести к совершенно новому иммунному ответу и в результате может возникнуть смешанная картина двух аутоиммунных заболеваний с определенными аутоантителами [4, 6, 13].

Рекомендации

1. Не существует стандартизованных диагностических критериев перекрестного синдрома ПБЦ/АИГ. Следует пользоваться критериями, приведенными в табл. 6 (III/C2) [4, 15, 19].

2. О перекрестном синдроме ПБЦ/АИГ надо думать во всех случаях выявления ПБЦ, поскольку при установлении диагноза перекрестного синдрома изменится терапевтическая тактика (III/C2) [3, 6].

3. Рекомендуется комбинированная терапия УДХК и глюкокортикостероидами — ГКС (III/C2). Альтернативный подход — начало лечения с УДХК и при отсутствии адекватного биохимического ответа в течение 3 месяцев присоединение ГКС (III/C2). При длительном курсе иммуносупрессивной терапии доза стероидов может быть уменьшена за счет добавления азатиоприна (III/C2) [34].

Для диагностики перекрестного синдрома ПБЦ/АИГ должны присутствовать, по крайней мере, 2 из 3 перечисленных критериев для каждого заболевания. Обязательно наличие типичных гистологических данных, приведенных в критериях АИГ [4, 15, 19].

3. Первичный склерозирующий холангит

ПСХ — хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков. Отмечается облитерация желчных протоков с формированием мультифокальных стриктур. Это прогрессирующее заболевание, в конечном итоге приводящее к развитию цирроза и печеночной недостаточности. Этиология неизвестна, есть доказательства участия генетических факторов. Соотношение мужчин к женщинам среди больных составляет 2:1. Как правило, болезнь возникает в возрасте около 40 лет, хотя диагноз может быть установлен в детском и старческом возрасте. У 80% пациентов с ПСХ имеются *воспалительные заболевания кишечника* (ВЗК), в большинстве случаев язвенный колит. Типичный больной ПСХ — это молодой мужчина с ВЗК и/или клиническими чертами холестатического заболевания печени. У пациентов с клиническими, биохимическим и гистологическими признаками ПСХ, но нормальными холангиограммами диагностируют ПСХ малых протоков.

У половины больных заболевание распознают на бессимптомной стадии. Типичные признаки — зуд, боль в правом подреберье, слабость, потеря массы тела, эпизоды лихорадки. Реже болезнь манифестирует на стадии цирроза и осложнений портальной гипертензии. Физикальное обследование чаще всего выявляет гепато- и спленомегалию. Самый частый биохимический признак ПСХ — повышение уровня ЩФ. В то же время нормальный показатель ЩФ при наличии характерной клиники не должен исключать дальнейших шагов для установления диагноза ПСХ. Нередко может быть повышен уровень трансаминаз — в 2–3 раза от ВГН. У 70% больных при установлении диагноза содержание сывороточного билирубина в пределах нормы. У 61% пациентов повышен уровень IgG, как правило, в 1,5 раза от ВГН. У больных ПСХ обнаруживаются различные антитела: перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические (pANCA) — в 26–94%, антинуклеарные (ANA) — в 8–77%, антигладкомышечные (ASMA) — в 0–83%. Для установления диагноза ПСХ рутинный скрининг антител не требуется [2–4, 8, 46].

Данные биопсии печени подтверждают диагноз ПСХ, хотя и не являются специфичными и отличаются крайней вариабельностью. Принято выделять 4 стадии ПСХ — портальную, перипортальную, септальную и цирротическую. Для ПСХ считается специфичной картина перидуктального концентричного фиброза, но она обнаруживается далеко не всегда и не может определяться как патогномоничная.

УЗИ не является методом выбора для диагностики ПСХ, но в ряде случаев опытные специалисты могут обнаружить утолщение и/или фокальное расширение желчных протоков. Типичные холангиографические признаки ПСХ — диффузные мультифокальные кольцевидные стриктуры, чередующиеся с участками нормальных или слегка расширенных протоков; короткие тяжеобразные стриктуры; мешотчатые выпячивания, напоминающие дивертикулы. Как правило, поражены внутри- и внепеченочные желчные протоки. В то же время при ПСХ встречается изолированное поражение внутрипеченочных желчных протоков (менее чем в 25% случаев) [41, 46].

«Золотой стандарт» диагностики — ЭРХПГ, однако эта процедура может осложниться развитием панкреатита и сепсиса. В отдельных центрах

Таблица 6

Диагностические критерии перекрестного синдрома ПБЦ/АИГ

Критерии ПБЦ	Критерии АИГ
ЩФ >2 ВГН или γ -ГТП >5 ВГН АМА $\geq 1:40$ Биопсия печени — негнойный деструктивный холангит	Аланинаминтрансфераза (АлАТ) >5 ВГН IgG >2 ВГН или ASMA в диагностическом титре Биопсия печени — умеренные или выраженные перипортальные или перисептальные лимфоцитарные ступенчатые некрозы

первым шагом для установления диагноза ПСХ считается МРХПГ. Чувствительность и специфичность данного метода для диагностики ПСХ составляет ≥ 80 и $\geq 87\%$ соответственно. МРХПГ лучше выявляет изменения протоков проксимальнее места обструкции, а также позволяет обнаружить патологию в стенке желчных протоков, оценить состояние паренхимы печени и других органов. Вместе с тем небольшие изменения билиарного тракта в дебюте ПСХ могут быть пропущены при этом исследовании.

ПСХ у детей. Диагностические критерии аналогичны таковым у взрослых. В 47% случаев содержание ЩФ может быть в пределах возрастной нормы, обычно у этих пациентов повышен уровень γ -ГТП. Дебют ПСХ у детей часто характеризуется клиникой АИГ, в том числе высоким уровнем IgG, наличием ANA и/или ASMA в диагностическом титре и перипортальным гепатитом.

Дифференциальная диагностика: ПСХ и вторичный склерозирующий холангит. Для установления диагноза ПСХ необходимо прежде всего исключить причины вторичного склерозирующего холангита: предшествующие операции на желчных путях, холангиолитиаз и карциному желчных путей, хотя следует иметь в виду, что холангиолитиаз и холангиокарцинома могут осложнять течение ПСХ. В круг дифференциальной диагностики следует включать IgG4-ассоциированный холангит/аутоиммунный панкреатит, эозинофильный холангит, ВИЧ-холангиопатию, рецидивирующий гнойный холангит, ишемический холангит и др.

Дифференциальная диагностика между первичным и вторичным холангитом может быть крайне трудна. Следует принимать во внимание особенности клинического течения заболевания, наличие сопутствующих ВЗК, изменения, выявляемые на холангиограммах.

Рекомендации

1. Диагноз ПСХ может быть установлен у пациентов с биохимическими маркерами холестаза, типичными данными МРХПГ при исключении причин вторичного склерозирующего холангита (II-2/V1). Биопсия при этом не обязательна, в то же время в случае ее проведения полученные данные помогают оценить активность и стадию заболевания.

2. При нормальных холангиограммах для диагностики ПСХ малых протоков биопсия печени необходима (III/C2). В случае наличия значительно повышенных показателей трансаминаз результаты биопсии позволяют диагностировать перекрестный синдром ПСХ/АИГ (III/C1).

3. ЭРХПГ следует провести: 1) когда данные МРХПГ неоднозначны (III/C2) — диагноз ПСХ может быть установлен при типичных изменениях на ЭРХПГ; 2) у больного с ВЗК при наличии

нормальной МРХПГ и подозрении на ПСХ (III/C2).

4. Если диагноз ПСХ установлен пациентам, у которых в анамнезе нет указаний на ВЗК, им следует выполнить колоноскопию с биопсией (III/C1). При наличии ВЗК у больных ПСХ колоноскопию необходимо повторять ежегодно (в отдельных случаях — раз в 2 года) (III/C1).

5. Для выявления образований желчного пузыря требуется ежегодное проведение УЗИ (III/C2).

6. Ранняя диагностика холангиокарциномы по результатам исследования биохимических маркеров или данным методов визуализации в настоящее время невозможна. При наличии клинических показаний следует выполнить ЭРХПГ с щеточной цитологией и/или биопсией (III/C2).

7. Прием УДХК (15–20 мг/день) улучшает результаты, выявленные при применении печеночных проб и суррогатных прогностических маркеров (I/V1), но не оказывает доказанного влияния на выживаемость больных ПСХ (III/C2).

8. Сегодня нет достаточной доказательной базы для широкого использования УДХК в качестве хемопревенции колоректального рака при ПСХ (II-2/C2). Применение УДХК может быть рекомендовано в группах высокого риска — пациентам с наследственной отягощенностью по колоректальному раку, с предшествующей колоректальной неоплазией или длительно существующим распространенным колитом (III/C2).

9. ГКС и другие иммуносупрессанты рекомендуются только больным с перекрестным синдромом ПСХ/АИГ (III/C2).

10. При выраженных стриктурах желчных протоков со значительным холестазом показано хирургическое расширение последних (II-2/V1). Дренирование и установка билиарных стентов выполняются при неудовлетворительном эффекте от расширения протоков (III/C2). При проведении инвазивных вмешательств рекомендуется профилактическая антибиотикотерапия (III/C1).

11. В терминальных стадиях ПСХ показана трансплантация печени (II-2/A1), при наличии дисплазии холангиоцитов или рецидивирующем бактериальном холангите также следует рассмотреть возможность ее проведения (III/C2).

4. Перекрестный синдром ПСХ/АИГ

Данный синдром представляет собой иммуноопосредованное заболевание и характеризуется гистологическими чертами АИГ и типичными для ПСХ изменениями на холангиограммах (III/C2). Прогноз у таких больных лучше, чем при изолированном ПСХ, но хуже, чем при АИГ. Рекомендуется проведение комбинированной терапии УДХК и иммуносупрессантами (III/C2). На терминальных стадиях заболевания показана трансплантация печени (III/A1) [3, 4, 6, 66].

5. Иммуноглобулин G4-ассоциированный холангит (ИАХ)

Это заболевание неизвестной этиологии, описанное относительно недавно, характеризуется биохимическими и холангиографическими признаками ПСХ, частым вовлечением внепеченочных желчных протоков, ответом на противовоспалительную терапию, сочетанием с аутоиммунным панкреатитом, повышенным уровнем IgG4 и инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками желчных протоков и печеночной ткани. В отличие от ПСХ не ассоциировано с ВЗК.

Рекомендации

1. ИАХ — склерозирующий холангит, отвечающий на терапию кортикостероидами (II-2/C2). Страдают им в отличие от ПСХ, как правило, пожилые люди. При адекватном ответе на иммуносупрессивную терапию заболевание имеет хороший прогноз (II-2/C2).

2. Диагноз ИАХ может быть установлен при типичных для склерозирующего холангита изменениях на холангиограммах и наличии: 1) гистологических признаков аутоиммунного панкреатита/ИАХ или 2) классических признаков аутоиммунного панкреатита по результатам методов визуализации и повышении уровня IgG4, или 3) двух биохимических, гистологических, инструментальных критериев и адекватном ответе на 4-недельный курс кортикостероидной терапии, что подразумевает возможность удаления билиарного стента без рецидива обструктивного холестаза и снижение уровня печеночных проб ниже двукратной верхней границы нормы (III/C2).

3. В случае рецидива или неполного ответа может потребоваться длительное лечение ГКС и/или азатиоприном (III/C2).

6. Генетические холестатические заболевания печени

6.1. Заболевания печени, ассоциированные с муковисцидозом

Поражение печени встречается у 27% больных муковисцидозом и характеризуется гепатомегалией, персистенцией повышенного уровня, по крайней мере, двух печеночных проб, отклонениями по данным УЗИ. Манифестация может быть в виде неонатального холестаза, стеатоза печени, фокального или мультилобулярного цирроза. Болезни печени находятся на втором месте среди причин смерти больных муковисцидозом.

Рекомендации

1. Поражение печени наблюдается у каждого третьего больного муковисцидозом. Его можно диагностировать при обнаружении гепатомегалии,

ежегодном исследовании печеночных проб и при проведении УЗИ (III/C2).

2. УДХК (20–30 мг/кг/день) улучшает результаты печеночных проб (I/C1) и гистологическую картину (III/C1) при поражении печени в рамках муковисцидоза. Медикаментозной терапии, улучшающей жизненный прогноз, не существует (III/C2). Тактика выбора лечения на терминальной стадии заболевания — трансплантация печени (III/B1).

6.2. Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (в англоязычной литературе *Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis* — **PFIC**) представляет собой группу аутосомно-рецессивных заболеваний, которые манифестируют у новорожденных либо в раннем детском возрасте и приводят к формированию цирроза печени в течение, как правило, первого десятилетия жизни. Больные редко живут более тридцати лет. Выделяют три типа этого заболевания, связанные с мутациями генов, контролирующими образование и транспорт желчи: при PFIC-1 и PFIC-2 определяется низкий, а при PFIC-3 — высокий уровень γ -ГТП.

PFIC-1 называют также болезнью Байлера. Обычно зуд и желтуха развиваются в течение первых недель после рождения ребенка. Сначала холестаз может быть эпизодическим, затем становится перманентным. Дети отстают в развитии, подавляющее большинство больных страдают также потерей слуха, водной диареей и панкреатитом. В биохимических тестах фиксируют нормальный и даже субнормальный уровень γ -ГТП, нормальный уровень холестерина, умеренное повышение показателей билирубина, в том числе конъюгированного, и трансаминаз, нарушение свертывания крови вследствие дефицита витамина К, значительное повышение содержания хенодезоксихолевой и холевой кислот. УЗИ, КТ или МРТ не выявляют какой-либо патологии, в том числе расширения внутри- или внепеченочных желчных протоков. Гистологическое исследование биоптатов печени демонстрирует картину «чистого» внутрипеченочного холестаза с незначительным некрозом гепатоцитов и образованием гигантских клеток. У больных PFIC-2 обнаруживаются признаки более активного воспаления и выраженного некроза гепатоцитов, а при PFIC-3 — пролиферация дуктул. Краеугольным камнем в диагностике PFIC-1 является определение мутации гена *ATP8B8* [4, 41, 52].

Мутации гена экспортной помпы желчных кислот (*BSEP/ABCB11*) приводят к развитию PFIC-2. Клинические проявления этого заболевания сходны с PFIC-1, однако внепеченочные проявления отсутствуют, поскольку BSEP экс-

прессуруется только в печени. PFIC-2 в отличие от PFIC-1 быстрее прогрессирует до стадии фиброза. Уровни желчных кислот и трансаминаз в сыворотке крови повышены, а уровень γ -ГТП низкий. PFIC-2 ассоциирован с развитием гепатоцеллюлярной карциномы у детей [48].

PFIC-3 обусловлен мутациями гена *MDR3/ABCB4*, кодирующего экспортную помпу фосфолипидов. В отличие от других типов прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза при PFIC-3 холестатическая желтуха крайне редко развивается в неонатальном периоде. Манифестация заболевания происходит, как правило, в детском или подростковом возрасте. Первые симптомы — это желтуха, светлый кал, гепато- и спленомегалия или кожный зуд. На первом году жизни клинические признаки холестаза обнаруживают у трети больных. У подростков дебютом заболевания может быть желудочно-кишечное кровотечение. По мере прогрессирования болезни появляются симптомы печеночной недостаточности. В биохимических тестах отмечается повышение уровня γ -ГТП, трансаминаз, конъюгированного билирубина, ЩФ при нормальных показателях холестерина и первичных желчных кислот. УЗИ и холангиография не обнаруживают каких-либо типичных признаков заболевания. При гистологическом исследовании биоптата печени выявляют портальный фиброз и пролиферацию дуктулов, на поздних стадиях — типичную картину билиарного цирроза. Для подтверждения диагноза целесообразно иммуногистохимическое исследование и молекулярный анализ *ABCB4* [25].

Рекомендации

1. PFIC 1, 2 и 3-го типов представляют собой редкие хронические прогрессирующие заболевания у детей и подростков; 1-й и 2-й типы характеризуются низким уровнем γ -ГТП и интенсивным кожным зудом.

2. Медикаментозной терапии, улучшающей отдаленный прогноз пациентов с PFIC, не существует (III/C2). У части больных PFIC-3 прием УДХК улучшает результаты биохимических тестов (III/C2). Зуд может облегчаться на фоне применения рифампицина (III/C2). Детям, страдающим PFIC-1 и PFIC-2, может быть выполнена операция частичного наружного отвода желчи (III/C2). В терминальных стадиях показана трансплантация печени (III/B1).

6.3. Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (в англоязычной литературе *Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis* — **BRIC**) характеризуется периодическими эпизодами желтухи и зуда при отсутствии прогресси-

вания заболевания печени. BRIC — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Первый эпизод желтухи и зуда возникает обычно в конце второго, начале третьего десятилетия жизни, длится от нескольких недель до 18 месяцев, в среднем около 3 месяцев. Обострения, как правило, случаются раз в два года. Между приступами течение абсолютно бессимптомное. У женщин манифестация BRIC может быть связана с беременностью или приемом оральных контрацептивов. Уровень γ -ГТП остается нормальным или слегка повышается, а содержание ЩФ повышено у большинства пациентов. В отличие от больных PFIC при BRIC отсутствует прогрессирующее поражение печени, никогда не развивается цирроз.

Рекомендации

1. BRIC характеризуется эпизодами холестаза, желтухи и кожного зуда в течение недель — месяцев с последующим полным разрешением всех симптомов (III/C1).

2. Эффективного лечения данной патологии не существует. Возможно применение УДХК, рифампицина, выполнение назобилиарного дренирования (III/C2).

6.4. Синдром Алажиля

Это аутосомно-доминантное мультиорганное заболевание, встречающееся у детей и подростков и характеризующееся хроническим прогрессирующим холестазом с дуктопенией без соответствующих воспалительных изменений в печени. Характерно типичное лицо с гипертелоризмом, глубоко посаженными глазами и широкой плоской переносицей, а также поражение сердца, почек, скелета, центральной нервной системы. У 70% пациентов болезнь вызвана мутацией гена *JAG1*.

Рекомендации

1. Синдром Алажиля характеризуется холестазом с зудом и дуктопенией на ранних стадиях в комбинации с различными внепеченочными знаками и симптомами мультиорганной патологии (III/C2).

2. Эффективное медикаментозное лечение неизвестно (III/C2).

7. Лекарственный холестаз

Лекарственные поражения печени (ЛПП) принято подразделять в зависимости от уровня повышения основных печеночных проб на гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные. Если уровень АлАТ повышен более чем в 5 раз от верхней границы нормы, а индекс *R*, определяемый как отношение уровня АлАТ к уровню ЩФ, больше или равен 5, речь идет о гепатоцеллюлярном поражении печени. Если уровень ЩФ повышен более чем в 2 раза, а индекс *R* равен

Таблица 7

Лекарственные препараты, которые чаще всего вызывают гепатоцеллюлярный или дуктулярный/дуктульный холестаза

Гепатоцеллюлярный холестаза	Дуктулярный/дуктульный холестаза
Половые гормоны	Аллопуринол
Карбамазепин	Амоксициллин-клавулоновая кислота
Хлорпромазин	Азатиоприн
Амоксициллин-клавулоновая кислота	Барбитураты
Триметоприм-сульфаметоксазол	Каптоприл
Эритромицин, кларитромицин	Карбамазепин
Нитрофураны	Хлорпропамид
Хлорпропамид	Клиндамицин
Азатиоприн	Фенитоин
Циклоспорин	Сульпирид
Пропафенон	Триметоприм-сульфаметоксазол
Нифедипин	Лекарственные травы
Лекарственные травы	
Нестероидные противовоспалительные средства, нимесулид	

или меньше 2, диагностируют холестатическое поражение. В случае одновременного повышения уровней АЛАТ и ЩФ более чем в 2 раза от верхней границы нормы, а *R* больше 2, но меньше 5 говорят о смешанном лекарственном поражении.

Среди всех лекарственных гепатопатий доля холестатических поражений печени — около 30%. Как правило, такие поражения протекают легче, чем гепатоцеллюлярные, но разрешаются значительно медленнее.

ЛПП встречаются с частотой от 1 случая на 10000 до 1 случая на 100000 пациентов, принимающих медикаменты в терапевтических дозах. Индивидуальная чувствительность к развитию холестаза под действием различных препаратов обусловлена генетически детерминированной экспрессией гепатобилиарных транспортеров и энзимов, участвующих в реакциях биотрансформации.

Лекарственный холестаза может быть вызван: 1) ингибированием экспрессии и/или функции гепатобилиарных транспортеров, приводящим к нарушению секреции желчи на гепатоцеллюлярном уровне либо 2) индукцией воспаления по типу идиосинкразии или гиперчувствительности на холангиоцеллюлярном уровне с развитием дуктулярного/дуктульного холестаза, что тоже влияет на секрецию желчи (табл. 7). Редко может развиваться синдром исчезающих желчных протоков с исходом в билиарный цирроз. На риск развития ЛПП оказывают влияние возраст, пол пациентов, доза препарата, совместное применение лекарственных средств [4, 41, 46].

Специфических диагностических тестов для выявления ЛПП не существует. Необходимо тщательно проанализировать историю заболевания, иметь в виду возможность связи между приемом лекарственного препарата и возникновением пато-

логии печени, а также исключить другие причины ее заболевания. Для этой цели полезно проведение УЗИ. Выполнение биопсии при установленном диагнозе лекарственного холестаза, как правило, не требуется. В большинстве случаев при прекращении приема препаратов, вызвавших холестаза, последний разрешается в течение 3 месяцев. В случаях тяжелого прогрессирующего или затянувшегося течения болезни биопсия может понадобиться для уточнения состояния печени и исключения других причин холестаза.

Рекомендации

1. Диагноз холестатического ЛПП может быть установлен по повышению уровня ЩФ $>2N$ или соотношению АЛАТ/ЩФ <2 и наличию временной связи между приемом препарата и появлением клинической симптоматики, а также при исключении других причин холестаза (III/C1). Проведение биопсии необязательно (III/C2).

2. Рекомендуется прекращение приема препарата и тщательное наблюдение за клинической симптоматикой и биохимическими показателями (III/C2). Применение УДХК, ГКС и S-аденозил-L-метионина для терапии ЛПП может быть успешно, но отсутствует доказательная база в виде контролируемых исследований (III/C2).

8. Холестаза во время беременности

8.1. Внутрпеченочный холестаза беременных (ВХБ)

ВХБ представляет собой обратимую форму холестаза и характеризуется: 1) интенсивным кожным зудом, возникающим в большинстве случаев во втором или третьем триместрах беременности; 2) повышением уровня АЛАТ и желчных

кислот натошак и 3) спонтанным разрешением всех симптомов в течение 4–6 недель после родов. Клиническое значение ВХБ заключается в потенциальном риске для плода (спонтанные или ятрогенные преждевременные роды, асфиксия во время родов, внутриутробная смертность), хотя по данным последних исследований уровень перинатальной смертности (9/1000) сопоставим с таковым среди общей популяции. Зуд, особенно сильный по ночам, влияет на качество жизни матери. Довольно редко при ВХБ возникают стеаторея и послеродовые кровотечения вследствие дефицита витамина К.

Патогенез ВХБ включает воздействие генетических, гормональных факторов, а также факторов окружающей среды.

Для установления диагноза ВХБ необходимо наличие кожного зуда (который не может быть объяснен другими причинами) и повышение содержания желчных кислот в сыворотке крови ≥ 11 мкмоль/л. Редко может наблюдаться изолированное повышение сывороточного уровня желчных кислот, у большинства пациенток увеличивается также активность АлАТ.

Уровень желчных кислот — самый чувствительный маркер холестаза беременных, он может повышаться до изменения других печеночных проб. Вероятность осложнений для плода существенно возрастает при раннем начале ВХБ (до 33 недели беременности) и повышении уровня желч-

ных кислот >40 мкмоль/л. Показатель γ -ГТП может быть повышен при мутациях гена *ABCB4*. В 10–15% случаев наблюдается легкая желтуха за счет конъюгированного билирубина. Биопсия печени не требуется.

В случаях раннего или атипичного дебюта ВХБ необходимо проводить дифференциальную диагностику с преэклампсией и острой жировой печенью беременных (табл. 8).

Если после родов симптоматика не разрешается, следует думать о других хронических болезнях печени — ПБЦ, ПСХ, дефиците *ABCB4* или хроническом гепатите С, при которых кожный зуд может появиться на последних неделях беременности.

Терапия первой линии — это УДХК в дозе 10–20 мг/кг/сут. На фоне лечения уменьшение выраженности кожного зуда и снижение уровня печеночных проб происходит у 67–80% пациенток с ВХБ. Дополнительный положительный эффект можно получить от добавления к терапии S-аденозил-L-метионина [17]. Если зуд не удастся купировать в течение нескольких дней на фоне стандартной терапии УДХК, дозу препарата можно увеличить до 25 мг/кг/сут или применить комбинированную терапию УДХК + S-аденозил-L-метионин либо УДХК + рифампицин [39, 42, 53, 59].

В 10% случаев во время беременности могут появиться камни в желчном пузыре или билиарный

Таблица 8

Характеристика внутрипеченочного холестаза беременных, синдрома HELLP и острой жировой печени беременных

Показатель	Внутрипеченочный холестаз беременных	HELLP-синдром	Острая жировая печень беременных
Число выявляемых случаев, %	0,1–1,0	0,2–0,6	0,005–0,01
Триместр	Второй или третий	Третий и после родов	Третий или после родов
Наследственная отягощенность	Часто	Нет	Редко
Наличие преэклампсии	Нет	Да	50%
Типичные клинические признаки	Зуд, увеличение соотношения АлАТ/АсАТ, повышение уровня желчных кислот натошак	Гемолиз, повышение уровня печеночных проб, тромбоцитопения (часто $<50\,000$ /мкл)	Печеночная недостаточность с умеренной желтухой, коагулопатия, энцефалопатия, гипогликемия
Повышение уровня АлАТ	Умеренное до 10–20 N	Умеренное до 10–20 N	5–15 N
Билирубин	<5 мг/дл (<85 мкмоль/л)	В большинстве случаев <5 мг/дл (<85 мкмоль/л)	Часто <5 мг/дл (<85 мкмоль/л)
Инструментальные методы исследования	Норма	Инфаркты печени, гематомы	Жировая инфильтрация
Материнская смертность, %	0	1–25	7–18
Фетальная/перинатальная смертность, %	0,4–1,4	11	9–23
Рецидив при последующих беременностях, %	45–70	4–19	20–70 (при наличии мутаций 3-гидроксиацил-коэнзим А дегидрогеназы)

сладж, яркая симптоматика наблюдается у 1,2% из этих пациенток. Диагноз основывается на анализе клинической картины, повышении уровня печеночных проб и данных УЗИ. При возникновении обструктивного холестаза в результате закупорки камнем общего желчного протока или ухудшении течения панкреатита следует выполнить ЭРХПГ, сфинктеротомию и экстракцию камня под прикрытием антибиотиков (ампициллин). Для наркоза в небольших дозах могут использоваться меперидин, пропופол, фентанил и мидозолам.

8.2. Применение лекарственных препаратов при лечении холестатических заболеваний печени во время беременности

В случае неактивного или малоактивного холестатического заболевания у женщин детородного возраста возможна неосложненная беременность без обострения заболевания печени. У больных АИГ или с перекрестным синдромом ПБЦ/АИГ может возникнуть обострение заболевания во время беременности или после родов.

Урсодезоксихолевая кислота. При холестатических заболеваниях разрешается назначение УДХК во втором и третьем триместрах беременности. Ни у матерей, ни у новорожденных не зафиксировано побочных эффектов от ее применения. Во время грудного вскармливания использование УДХК не одобрено, между тем следует отметить, что препарат практически безопасен для ребенка, поскольку в грудном молоке не обнаружено его значительного содержания.

Глюкокортикостероиды. Использование преднизолона безопасно в период беременности и лактации, но при применении в первом триместре увеличивается риск развития у детей расщелины неба (волчья губа).

Азатиоприн. Его применение безопасно для беременности, однако в исследованиях на животных описан тератогенный эффект препарата. Риски и выгода терапии должны в деталях обсуждаться с пациенткой. В грудное молоко азатиоприн проникает в очень небольших количествах, но возможность грудного вскармливания также должна решаться индивидуально.

Рекомендации

1. Диагноз ВХБ устанавливается на основании появления зуда во время беременности, повышения уровней АлАТ и желчных кислот натощак в сыворотке крови и при исключении других причин зуда и нарушения функции печени (II-2/C2). Диагноз считается подтвержденным в случае нормализации печеночных проб после родов.

2. Женщин с ВХБ необходимо информировать о возможности преждевременных родов (II-2/V1). Специальное наблюдение за плодом не рекомендуется (III/C2). Прием УДХК уменьшает выражен-

ность зуда и улучшает результаты печеночных проб (I/V1), нет достаточных данных о защитном действии препарата в отношении развития осложнений у плода (II-1/C2). При недостаточной эффективности монотерапии целесообразно добавить к УДХК S-аденозил-L-метионин (I/V1). При удлинении протромбинового времени назначают витамин К (III/C2). Время родоразрешения следует обсуждать в каждом конкретном случае (II-2/C2).

3. Для лечения клинически манифестных холестатических заболеваний печени можно использовать УДХК во втором и третьем триместрах (I/V1). Пациенткам с АИГ во время беременности следует назначать преднизолон (возможна комбинация с азатиоприном) для предотвращения обострения заболевания, которое может иметь более значимые негативные последствия для исхода беременности, чем потенциальный риск применения лекарств (III/C2).

4. При появлении во время беременности клиники холелитиаза следует выполнить эндоскопическую сфинктеротомию и операцию по удалению камня (II-3/V1). Даже в первом триместре рентгенологическое исследование нельзя считать абсолютно противопоказанным (III/C2). При бессимптомном течении желчнокаменной болезни холецистэктомию выполняют после родов (III/C2).

9. Внепеченочные проявления холестаза

9.1. Зуд

Кожный зуд может быть симптомом холестаза любой этиологии. Патогенез зуда до настоящего времени не расшифрован. В терминальных стадиях заболеваний печени он может ослабевать. Нет достаточной доказательной базы, что УДХК уменьшает зуд при холестазах за исключением случаев ВХБ.

Как препарат первой линии для купирования зуда широко используют холестирамин. В ряде случаев проблемой может стать плохая переносимость препарата из-за его вкуса, что можно устранить добавлением фруктового сока. Надо иметь в виду, что УДХК следует принимать не раньше чем через 4 часа после приема холестирамина, чтобы предотвратить ее связывание и снижение эффективности терапии.

Препаратом второй линии служит агонист пре-ганового X-рецептора рифампицин. Есть данные о его двухлетнем эффективном применении. У 12% больных с холестазом на фоне использования рифампицина описано развитие лекарственного гепатита через 2–3 месяца приема. Поэтому важно начинать лечение с малых доз, тщательно мониторируя печеночные пробы перед увеличением дозы [47, 53].

К препаратам третьей линии относят антагонисты опиоидов. Их использование ограничи-

вается возможностью возникновения реакций, напоминающих синдром отмены. Есть данные об эффективном применении сертралина (механизм действия не ясен).

Не рекомендуется использовать антигистаминные средства (отсутствие положительного результата), ондансетрон (ограниченная эффективность) и фенобарбитал (выраженные побочные реакции).

При резистентном к терапии зуде описаны случаи позитивного эффекта от экстракорпорального альбуминового диализа, плазмафереза и дренирования желчных протоков.

Последним средством лечения зуда может выступать трансплантация печени [2, 3, 6–8, 46].

Рекомендации (рис. 2)

1. Терапия первой линии — холестирамин 4 г до 4 раз в день (II-2/V1). Следует разнести прием холестирамина и других лекарств по меньшей мере на 4 часа (II-3/V1).

2. Терапия второй линии — рифампицин в стартовой дозе 150 мг, при тщательном наблюдении за печеночными пробами можно увеличить дозу максимально до 600 мг/сут (I/A1).

3. Терапия третьей линии — налтрексон *per os* в дозе 50 мг/сут, стартовая доза 25 мг (I/V1). Следует рассматривать возможность применения этого препарата только при неэффективности или непереносимости холестирамина (или других ионообменных смол) и рифампицина (III/C1).

4. Терапия четвертой линии — сертралин в случае отсутствия эффекта от применения вышеуказанных средств (II-2/C2).

5. При неэффективности всех названных препаратов возможно направление пациентов в специализированные центры для проведения экстракорпорального альбуминового диализа, плазмафереза или дренирования желчных протоков (III/C2).

6. Если вышеперечисленные лекарства и методы оказываются неэффективными, возможно выполнение трансплантации печени (III/C1).

9.2. Слабость

Слабость — характерный симптом ПБЦ, выраженность ее не коррелирует с тяжестью заболевания печени. Прежде чем отнести данный симптом к проявлениям ПБЦ нужно исключить другие возможные причины, в том числе АИГ.

Рекомендации

1. Требуется исключить гипотиреоз, анемию, диабет, депрессию, побочное действие лекарств и пр. (III/C2).

2. Следует минимизировать провоцирующие слабость факторы, включая избыток антигипертензивных препаратов, нарушение сна вследствие употребления кофе в вечерние часы и пр. (III/C2). Важна психологическая поддержка.

3. Для купирования слабости не рекомендуется проведение трансплантации печени (если к этому нет других показаний) (III/C1).

9.3. Остеопороз

Рекомендации

1. У всех больных с холестазами необходимо оценить опасность развития остеопороза, обращая особое внимание на устранимые факторы такого риска и советы по модификации образа жизни (III/C2).

2. При установлении диагноза хронического холестатического заболевания печени следует выполнить денситометрию (III/C2). Повторные исследования проводят ежегодно в зависимости от выраженности холестаза и индивидуальных факторов риска (III/C2).

3. У всех пациентов с холестатическими заболеваниями печени показано применение кальция (1000–1200 мг/сут) и витамина D (400–800 МЕ/сут), хотя это положение не имеет достаточной доказательной базы (III/C2).

4. Если при денситометрии $T < -2,5$ или имел место патологический перелом (I/V1), рекомендуется прием алендроната или других бифосфонатов, при $T < -1,5$ назначение этих препаратов желательное (III/C2).

9.4. Жирорастворимые витамины

Рекомендации

1. Все больные с холестазами должны принимать препараты кальция и витамин D перорально в качестве составной части программы по предупреждению остеопороза (III/C2).

2. В случаях выраженного холестаза при наличии стеатореи или доказанном низком уровне жирорастворимых витаминов следует назначить витамины А, Е и К *per os* (III/C2).

3. Парентеральное назначение витамина К показано профилактически перед проведением инвазивных процедур в случаях выраженного холестаза и при возникновении кровотечения (II-2/C1).

9.5. Варикозно-расширенные вены пищевода и гепатоцеллюлярная карцинома

Как и при других хронических болезнях печени, при холестатических заболеваниях возможно появление варикозно-расширенных вен пищевода и гепатоцеллюлярной карциномы. Программы скрининга, профилактики и лечения аналогичны таковым при другой печеночной патологии. Независимые факторы риска возникновения варикозно-расширенных вен у больных ПБЦ — уровень тромбоцитов $< 200 \times 10^9/\text{л}$, уровень сывороточного альбумина $< 40 \text{ г/л}$ и сывороточного билирубина $> 20 \text{ мкмоль/л}$.

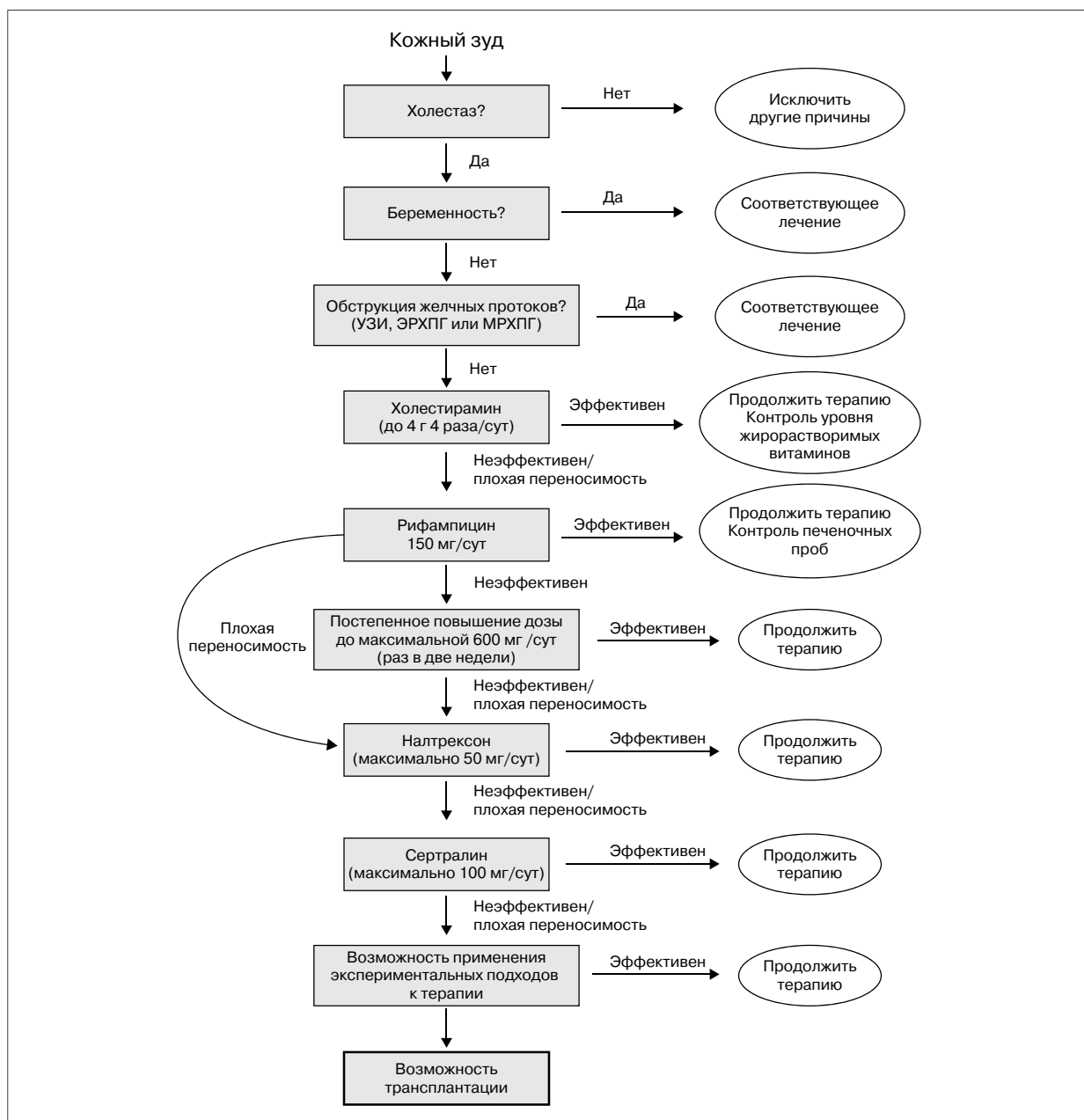


Рис. 2. Подходы к терапии кожного зуда при холестазе

Список литературы

1. Аvezov С.А., Мансуров Ф.Х. Эффективность совместного применения урсодезоксихолевой кислоты и гептрала в лечении первичного билиарного цирроза. *Клин мед* 2004; 3:55-8.
1. Avezov S.A., Mansurov F.H. Efficacy of ursodeoxycholic acid and heptral combination in treatment of primary biliary cirrhosis. *Klin med* 2004; 3:55-8.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005:536 с.
2. Diseases of the liver and biliary tracts: manual for doctors / ed. by V.T. Ivashkin. 2ed. M.: Publishing house «M-Vesti», 2005: 536 p.
3. Ивашкин В.Т., Буверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. 2-е изд. М.: Изд. Дом «М-Вести», 2011:112 с.
3. Ivashkin V.T., Buyeverov A.O. Autoimmune liver diseases in practice of clinician. 2 ed. M.: Publishing house «M-Vesti», 2011:112 p.
4. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н. Холестаз. Руководство для врачей. М.: СИМК, 2012:176 с.
4. Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N. Cholestasis: manual for doctors. M.: SIMK, 2012:176 p.
5. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Ешану В.С., Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б. Клиника и лечение аутоиммунного перекреста — аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза.

- Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2005; 15(5):35-40.
5. *Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N., Mayevskaya M.V., Yeshanu V.S., Pavlov Ch.S., Zolotarevsky V.B.* Clinical presentation and treatment of autoimmune overlap - autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2005; 15(5):35-40.
 6. *Лейшнер У.* Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. М.: Анахарсис, 2005:174 с.
 6. *Leuschner U.* Autoimmune liver diseases and overlap syndrome. М.: Anakharsis, 2005:174 p.
 7. Рациональная фармакотерапия в гепатологии / Под ред. *В.Т. Ивашкина, А.О. Бувеевовой.* М.: Литтерра, 2009:296 с.
 7. Rational pharmacotherapy in hepatology / ed. *V.T. Ivashkin, A.O. Buyeevov.* М.:Litterra, 2009: 296 p.
 8. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: Практич. руководство: Пер. с англ. / Под. ред. *З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.* М.: Гэотар Медицина, 1999:864 с.
 8. *Sherlock Sh., Dooley J.* Diseases of the liver and biliary system: manual: Russian transl. / ed.: *Z.G.Aprosina, N.A.Mukhin.* М.: Geotar Meditsina, 1999: 864 p.
 9. *Широкова Е.Н.* Современные подходы к диагностике и лечению холестаза. Клинический персп гастроэнтерол гепатол 2008; 4:33-9.
 9. *Shirokova Ye.N.* Modern approach to diagnostics and treatment of cholestasis. Klin persp gastroenterol gepatol 2008; 4:33-9.
 10. *Широкова Е.Н.* Молекулярные механизмы холестаза. Рос мед вести 2009; 1:15-22.
 10. *Shirokova Ye.N.* Molecular mechanisms of a cholestasis. Ros med vesti 2009; 1:15-22.
 11. *Широкова Е.Н., Ивашкин К.В., Ивашкин В.Т.* Аутоиммунный гепатит: новое в диагностике, патогенезе и лечении. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(5):37-45.
 11. *Shirokova Ye.N., Ivashkin K.V., Ivashkin V.T.* Autoimmune hepatitis: new in diagnostics, pathogenesis and treatment. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(5):37-45.
 12. *Широкова Е.Н., Кузнецова Е.Л., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т.* Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных холестатической формой алкогольной болезни печени и первичным билиарным циррозом. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 17(3):52-8.
 12. *Shirokova Ye.N., Kuznetsova Ye.L., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Zolotarevsky V.B., Ivashkin V.T.* Efficacy of ursodeoxycholic acid in treatment of cholestatic form of alcohol-induced liver disease and primary biliary cirrhosis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2007; 17(3):52-8.
 13. *Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., et al.* International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999; 31:929.
 14. *Baragiotta A., James O.F.W., Craig W., et al.* Autoimmune hepatitis: clinical spectrum of disease defined by revised International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG) scoring system. J Hepatol 2002; 35(Suppl. 1):261.
 15. *Beuers U.* Hepatic overlap syndromes. J Hepatol 2005; 42(Suppl. 1):93-100.
 16. *Beuers U.* Drug Insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006; 3(6):318-28.
 17. *Binder T., Salaj P., Zima T., Vitek L.* Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and ЁL-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Perinatal Med 2006; 34:383-91.
 18. *Chan C.W., Gunsar F., Feudjo M., et al.* Long-term ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a follow-up to 12 years. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21(3):217-26.
 19. *Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty L., et al.* Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis – autoimmune hepatitis overlap syndrome. J Hepatol 2006; 44(2):400-6.
 20. *Combes B., Luketic V.A., Peters M.G.* Prolonged follow-up of patients in the U.S. multicenter trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 2004; 99(2):264-8.
 21. *Corpechot C., Carrat F., Bonnard A.M., et al.* The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2000; 32(6):1196-9.
 22. *Corpechot C., Carrat F., Bahr A., et al.* The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 2005; 128(2):297-303.
 23. *Czaja A.J.* Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. Hepatology 2001; 34(10):659-65.
 24. *Czaja A.J.* Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: A foray across diagnostic boundaries. J Hepatol 2006; 44:251-2.
 25. *Davit-Spraul A., Gonzales E., Baussan C., Jacquemin E.* The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. Semin Liver Dis 2010; 30:134-46.
 26. *Dickson E.R., Grambsch P.M., Fleming T.R., et al.* Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. Hepatology 1989; 10(1):1-7.
 27. *Durazzo M., Premoli A., Fagoonee S., Pelicano R.* Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: what as know so far. Dig Dis Sci 2003; 48(3):423-30.
 28. *Eriksson L.S., Olsson R., Glauman H., et al.* Ursodeoxycholic acid treatment in patients with primary biliary cirrhosis: a Swedish multicenter, double-blind, randomized controlled study. Scand J Gastroenterol 1997; 32(2):179-86.
 29. *Gluud C., Christensen E.* Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. The Cochrane database of systematic reviews 2001. Issue 4. Art.No.: CD000551. DOI:10.1002/14651858.CD000551.
 30. *Gong Y., Huang Z., Christensen E., Gluud C.* Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using bayesian approach as sensitivity analyses. Am J Gastroenterol 2007; 102:1799-807.
 31. *Goulis J., Leandro G., Burroughs A.K.* Randomised controlled trials of ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. Lancet 1999; 354(9184):1053-60.
 32. *Gunsar F., Akara U.S., Ersoz G., et al.* Clinical and biochemical features and therapy responses in primary biliary cirrhosis and primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. Hepato-Gastroenterol 2002; 49:1195-2000.
 33. *Heathcote E.J.* Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. Am J Gastroenterol 2002; 97(5):1090-2.
 34. *Heathcote J.* Diagnosis of primary biliary liver diseases, overlap syndromes and changing diagnosis. In: *Dienes H.-P., Leuschner U., Lohse A.W., Manns M.P., eds.* Autoimmune liver diseases. Dordrecht: Springer; 2005:171-9.
 35. *Jones D.E.* Pathogenesis of primary biliary cirrhosis. Clin Liver Dis 2008; 12 (2):305-21.
 36. *Kaplan M.M., Gershwin M.E.* Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 2005; 353(12):1261-73.
 37. *Keitel V., Burdelski M., Warskulat U., et al.* Expression and localization of hepatobiliary transport proteins in progressive familial intrahepatic cholestasis. Hepatology 2005; 42(4):977-8.
 38. *Kis J., Csepregi A., Strassburg C.P., et al.* Antimitochondrial antibodies against dihydrolipoamide

- acyltransferases (PDC-E2 and BCKADCE2) in immunofluorescent AMA-negative rheumatoid arthritis sera. *J Hepatol* 2002; 36(Suppl. 1):153.
39. Konstantinos N.L., Gores G.J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid «mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders». *J Hepatol* 2001; 35:134-46.
 40. Kosters A., Karpen S. The role of inflammation in cholestasis: clinical and basic aspects. *Semin Liver Dis* 2010; 30:186-94.
 41. Kuntz E., Kuntz H. *Hepatology principles and practice*, 2nd ed. Springer Verlag Berlin, Heiderberg, 2006:906 p.
 42. Lam P., Soroka C., Boyer J. The bile salt export pump: clinical and experimental aspects of genetic and acquired cholestatic liver disease. *Semin Liver Dis* 2010; 30:125-33.
 43. Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid «mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders». *J Hepatol* 2001; 35:134-46.
 44. Leuschner U., Manns M.P., Eisebitt R. Ursodeoxycholic acid in the therapy for primary biliary cirrhosis: effects on progression and prognosis. *Z Gastroenterol* 2005; 43:1051-9.
 45. Lindor K.D., Poupon R., Poupon R., et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2000; 355(9204):657-8.
 46. Lindor K.D., Talwalkar J.A., eds. *Cholestatic liver disease*. New Jersey: Humana Press, 2008:188 p.
 47. Marschall H.U., Wagner M., Zollner G., Fickert P., et al. Rifampicin and ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 2005; 129(2):476-85.
 48. Noe J., Kullak-Ublick G.A., Jochum W., Stieger B., et al. Impaired expression and function of the bile salt export pump due to three novel ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis. *J Hepatol* 2005; 43(3):536-43.
 49. Papatheodoridis G.V., Deutsch M., Hadziyannis E., et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: final results of a 12-year prospective randomised controlled trial. *J Hepatol* 2000; 32(Suppl. 2):40A.
 50. Pares A., Caballeria L., Rodes J., et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2000; 32:561-6.
 51. Pares A., Caballeria L., Rodes J. Excellent long-term survival in patients with in primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006; 130:715-20.
 52. Paulusma C., Ronald P., Elferink O., Jansen P. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. *Semin Liver Dis* 2010; 30:117-24.
 53. Paumgartner G., Pusch T. Medical treatment of cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis* 2008; 12:53-81.
 54. Poupon R.E. Management of primary biliary cirrhosis resistant to UDCA therapy. *J Hepatol* 2000; 32 (Suppl. 2):19-20.
 55. Poupon R.E., Bonnard A.M., Chretien Y., et al. Ten-year survival in ursodeoxycholic acid treated patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 29:1668-71.
 56. Poupon R.E., Chazouilleres O., Poupon R. Chronic cholestatic diseases. *J Hepatol* 2000; 32 (Suppl 1):129-40.
 57. Poupon R.E., Lindor K.D., Pares A.M., et al. Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 39(1):12-6.
 58. Roda E., Azzaroli F., Nigro G., Piazza F., Jaboli F., Ferrara F., et al. Improved liver tests and greater biliary enrichment with high dose ursodeoxycholic acid in early stage primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2002; 34:523-7.
 59. Roncaglia N., et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004; 111(1):17-21.
 60. Selmi C., Zuin M., Bowlus C.L., Gershwin M.E. Anti-mitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008; 12:173-87.
 61. Silveira M.G., Talwalkar J.A., Angulo P., et al. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(6):1244-50.
 62. Suzuki H., Sugiyama Y. Transport of drugs across the hepatic sinusoidal membrane: Sinusoidal drug influx and efflux in the liver. *Semin Liver Dis* 2000; 20:251-63.
 63. Talwalkar J.A., Keach J.C., Angulo P., Lindor K.D. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2001; 97(5):1191-7.
 64. Ter Borg P.C., Schalm S.W., Hansen B.E., et al. Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis: results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(9):2044-50.
 65. Trauner M., Wagner M., Fickert P., Zollner G. Molecular regulation of hepatobiliary transport systems: clinical implications for understanding and treating cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(4):111-24.
 66. Vergani D., Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis and PSC connection. *Clin Liver Dis* 2008; 12:187-203.
 67. Vierling J.M. Future treatment options in PBC. *Semin Liver Dis* 2005; 25(3):347-63.
 68. Zollner G., Trauner M. Mechanisms of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008; 12(1):1-26.