

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХОЛЕСТАЗА

В.Т. Ивашкин, Е.Н. Широкова, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, О.С. Шифрин

1.Методология.

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

Таблица 1а. Рейтинговая схема для оценки уровня доказательности.

Уровень	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 1б. Рейтинговая схема для оценки степени надежности рекомендаций.

Уровень надежности рекомендаций	Пояснения	Обозначения
Высокий	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение	A
Средний	Дальнейшие исследования могут	B

	повлиять на убеждение в верности существующего положения	
Низкий	Дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении	С
Рекомендации	Пояснения	
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

2. Диагностика холестаза.

Холестаз представляет собой нарушение синтеза, секреции и оттока желчи. Клинические признаки холестаза – слабость, кожный зуд и в ряде случаев желтуха. При бессимптомном течении холестаза ранние биохимические маркеры – повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТ), в дальнейшем присоединяется повышение уровня 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 холестаза могут принимать участие оба механизма, например при лимфомах. Холестаз считается хроническим, если он длится более 6 месяцев.

В основе многих холестатических заболеваний лежит внутripеченочный холестаза, 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 -ГТ при проведении диспансерного обследования или исследования биохимических тестов по поводу другого заболевания. Для холестаза мало специфично изолированное повышение γ -ГТ, что может быть результатом индукции фермента в ответ на прием алкоголя или лекарственного препарата. Изолированное повышение уровня ЩФ может быть обнаружено при прогрессирующем внутripеченочном семейном холестазе 1 и 2 типа, нарушениях синтеза желчных кислот, а также в случае быстрого роста костной ткани (у детей), заболеваниях костей (болезнь Педжета) или во время беременности. Диагностическим уровнем повышения маркеров холестаза принято считать повышение ЩФ в 1,5 от верхней границы нормы (ВГН) и повышение γ -ГТ в 3 раза от ВГН. Дифференциальная диагностика при холестазе включает достаточно большой круг различных заболеваний (Табл.2а, 2б). 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. Важно выяснить наличие профессиональных вредностей и уточнить лекарственный анамнез. Любой препарат, принимаемый в течение 6 недель до манифестации холестаза (в том числе, травы, витамины и пр.), можно рассматривать как причину холестаза и следует его отменить. Указание на лихорадку с ознобами и боль в правом подреберье с большой долей вероятности говорит об обструктивном холангите (в частности, на фоне холедохолитиаза), однако, такая картина

может быть и при алкогольном гепатите, и реже при вирусном гепатите. Достоверность предположения о наличии билиарной обструкции повышают данные о перенесенной операции на желчных путях. На наследственное

Таблица 2а

Причины внутрипеченочного холестаза у взрослых

Гепатоцеллюлярный холестаз

Сепсис, эндотоксемия

Вирусные гепатиты

Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит

Лекарственный холестаз, холестаз на фоне парентерального питания

Генетические нарушения: доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, дефицит АВСВ4, внутрипеченочный холестаз беременных, эритропоэтическая протопорфирия

Злокачественные инфильтративные заболевания: гематологические заболевания, метастазы опухоли

Доброкачественные инфильтративные заболевания: амилоидоз, саркоидный гепатит и другие гранулематозы, болезни накопления

Паранеопластические синдромы: лимфогранулематоз, рак почки

Порок развития желчных протоков: врожденный печеночный фиброз

Узловая регенеративная гиперплазия

Сосудистые заболевания: синдром Бадда-Киари, вено-окклюзионная болезнь, застойная печень

Цирроз любой этиологии

Холангиоцеллюлярный холестаз

Первичный билиарный цирроз (АМА+/АМА-)

Первичный склерозирующий холангит

Перекрестные синдромы АИГ/ПБЦ и АИГ/ПСХ

IgG4-ассоциированный холангит

Идиопатическая дуктопения взрослых

Порок развития желчных протоков: билиарная гамартома, синдром Кароли

Муковисцидоз

Лекарственная холангиопатия

Болезнь трансплантат против хозяина

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.

Таблица 2b

Причины внутрипеченочного холестаза у новорожденных и 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 нарушения билиарной функции: нарушения биосинтеза и конъюгации желчных кислот, нарушения канальцевой секреции (прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз)

Уменьшение числа желчных протоков

- синдромные: синдром Алажиля

- несиндромные

Пороки развития желчных протоков

Инфекции: бактериальные, вирусные

Токсические: парентеральное питание, лекарства

Идиопатический неонатальный гепатит

Цирроз любой этиологии

заболевание может указывать заболеваемость холестатическими болезнями в семье. Некоторые варианты холестаза могут быть выявлены только при определенных обстоятельствах (беременность, детство, трансплантация печени, ВИЧ-инфекция), что требует проведения специальных исследований, необязательных 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 результатов исследования, а также возможность пропустить изменения желчных протоков, свойственных склерозирующему холангиту. Кроме того, как правило, недостаточно хорошо визуализируются нижняя часть общего желчного протока и поджелудочная железа. Результаты компьютерной томографии можно считать более объективными, однако исследование связано с определенной лучевой нагрузкой и может уступать УЗИ в изображении билиарного тракта. Для визуализация 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 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 в 3-5% случаев; при проведении сфинктеротомии – кровотечения – 2%, холангита – 1%, летальность – в 0,4% случаев). Таким образом, при подозрении на внепеченочную обструкцию желчных путей и отсутствии однозначных показаний для проведения эндоскопического вмешательства, следует выполнять МРХПГ либо эндо УЗИ, а не ЭРХПГ.

Если методы визуализации не выявляют механической обструкции желчных протоков, следует сосредоточиться на анализе внутрипеченочных причин холестаза (Таблица 2).

У взрослых больных с хроническим внутрипеченочным холестазом следующий диагностический шаг – исследование антимиохондриальных антител (АМА), поскольку первичный билиарный цирроз (ПБЦ) – 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.

Если диагноз остается неясным, необходима биопсия печени. Особенно важно качество проведения биопсии печени. Образец должен содержать не менее 10 портальных трактов, поскольку поражение печени бывает крайне неравномерным при патологии мелких желчных протоков. При интерпретации данных биопсии следует придерживаться следующей классификации: (I) заболевания с поражением желчных протоков (типичные

состояния представлены в Табл.3): АМА-негативный ПБЦ, изолированный ПСХ мелких протоков, дефицит АВСВ4, саркоидоз, идиопатическая дуктопения или лекарственный холестаз; (II) 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; (III) гепатоцеллюлярный холестаз с минимальными гистологическими изменениями: доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, терапия эстрогенами или анаболическими стероидами, сепсис, полное парентеральное питание или паранеопластический феномен. Алгоритм обследования взрослого пациента с холестазом представлен на рис. 1.

Таблица 3

Типичные повреждения билиарного тракта и их основные причины

1. Негнойный деструктивный холангит
 - Первичный билиарный цирроз
 - Первичный склерозирующий холангит
 - Аутоиммунный гепатит
 - Лекарственный холангит
 - Саркоидоз
 - Дефицит АВСВ4
 - Гепатиты С, В, Е
2. Фиброзирующий облитерирующий холангит
 - Первичный склерозирующий холангит
 - Вторичный склерозирующий холангит
 - IgG4-ассоциированный холангит
 - Саркоидоз

3. Другие холангиты (редкие)
 - Злокачественный холангит
 - Лимфомы (Ходжкинская и неходжкинские)
 - Системный мастоцитоз
 - Гистиоцитоз
 - Нейтрофильный холангит: нейтрофильный дерматоз
 4. Пороки развития желчных протоков
 - Билиарные гамартомы
 - Синдром Кароли
 - Врожденный печеночный фиброз
-

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 антимитохондриальных антител (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 эндо-УЗИ (II-2/B1).
6. Диагностическая ЭРХПГ должна выполняться по строгим показаниям (II-2/A1). Если предполагается терапевтическое лечение, предпочтение

следует отдавать МРХПГ или эндо-УЗИ, поскольку проведение ЭРХПГ сопряжено с развитием осложнений в ряде случаев (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 отрицательного АМА теста и данных биопсии печени, сопоставимыми с ПБЦ или ПСХ, целесообразно, если возможно, выполнить генетический анализ для исследования *ABCB4* (гена, кодирующего каналикулярную экспортную помпу фосфолипидов).

3. Первичный билиарный цирроз.

Заболевание может манифестировать слабостью, зудом и/или желтухой, но, как правило, у большинства пациентов диагноз устанавливают на бессимптомной стадии. В редких случаях ПБЦ диагностируют 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 наличии АМА в диагностическом титре. Диагноз подтверждают данные биопсии печени с картиной негнойного деструктивного холангита. При ПБЦ обычно повышен уровень ЩФ и γ -ГТ. Также могут повышаться уровни трансаминаз и конъюгированного билирубина, однако эти изменения не являются диагностически значимыми. Типично повышение уровня иммуноглобулина М и уровня холестерина. В развернутых стадиях заболевания отмечаются снижение уровня сывороточного альбумина, увеличение протромбинового времени и уровня билирубина. У 90% больных ПБЦ выявляются АМА в диагностическом титре $\geq 1:40$, их специфичность составляет более 95%. Если

возможно, определяют АМА-М2 (антитела к Е2 субъединице пируват дегидрогеназного комплекса). У 30% больных ПБЦ обнаруживают неспецифические антинуклеарные антитела (ANA). Антитела anti-Sp100 и anti-gp210 обладают специфичностью более 95% для ПБЦ, эти антитела могут использоваться в качестве маркеров ПБЦ 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. Патогномоничным 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 для ПБЦ УЗИ-признаков не существует.

Рекомендации:

1. Для диагностики ПБЦ необходимо повышение уровня ЩФ и наличие АМА в диагностическом титре $\geq 1:40$ или АМА-М2. В этом случае проведение биопсии печени не является обязательным, но позволяет оценить активность и стадию заболевания (III/A1).
2. При отсутствии специфичных антител биопсия печени необходима для установления диагноза ПБЦ. 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).

Лечение. Рекомендации:

1. Пациенты с ПБЦ, включая больных с бессимптомным течением заболевания, должны получать терапию урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) из расчета 13-15 мг/кг/день (I/A1) длительно (II-2/B1).
2. Хороший длительный эффект терапии УДХК наблюдается у больных на ранних стадиях ПБЦ, а также у пациентов с хорошим биохимическим ответом (II-2/B1), который следует оценивать через 1 год терапии. Хорошим биохимическим ответом через 1 год терапии УДХК считается уровень сывороточного билирубина ≤ 1 мг/дл (17 мкмоль/л), уровень ЩФ ≤ 3 ВГН и уровень АСТ ≤ 2 ВГН («Парижские критерии») или снижение на 40% либо нормализация уровня ЩФ («Барселонские критерии») (II-2/B1).
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) у больных на доцирротических стадиях заболевания (стадии I-III).
4. Трансплантация печени должна обязательно рассматриваться в терминальной стадии заболевания, когда уровень билирубина превышает 6 мг/дл (103 мкмоль/л) или 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).

4.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. 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.

Рекомендации:

1. Не существует стандартизованных диагностических критериев перекрестного синдрома ПБЦ/АИГ. Следует пользоваться критериями, приведенными в таблице 4 (III/C2).
2. О перекрестном синдроме ПБЦ/АИГ следует думать всегда, когда установлен диагноз ПБЦ, поскольку при установлении диагноза перекрестного синдрома изменится терапевтическая тактика (III/C2).

3. Рекомендуется комбинированная терапия УДХК и кортикостероидами (III/C2). Альтернативный подход – начало лечения с УДХК и при отсутствии адекватного биохимического ответа в течение 3-х месяцев - присоединение кортикостероидов (III/C2). При длительном курсе иммуносупрессивной терапии доза стероидов может быть уменьшена за счет добавления азатиоприна (III/C2).

Таблица 4.

Диагностические критерии перекрестного синдрома АИГ/ПБЦ

Критерии ПБЦ

1. ЩФ>2 ВГН или γ ГТ>5 ВГН
2. АМА \geq 1:40
3. Биопсия печени: негнойный деструктивный холангит

Критерии АИГ

1. АЛТ>5 ВГН
 2. IgG>2 ВГН или ASMA в диагностическом титре
 3. Биопсия печени: умеренные или выраженные перипортальные и перисептальные лимфоцитарные ступенчатые некрозы
-

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

5.Первичный склерозирующий холангит.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) - хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением и

фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков. При ПСХ отмечается облитерация желчных протоков с формированием мультифокальных стриктур. ПСХ – прогрессирующее заболевание, в конечном итоге приводящее к развитию цирроза и печеночной недостаточности. Этиология заболевания неизвестна, есть доказательства участия генетических факторов в развитии ПСХ. Соотношение мужчин к женщинам среди больных ПСХ составляет 2:1. Как правило, заболевание диагностируют 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 – молодой мужчина с ВЗК и/или клиническими чертами холестатического заболевания печени. У пациентов с клиническими, биохимическим и гистологическими признаками ПСХ, но нормальными холангиограммами, устанавливают диагноз ПСХ малых протоков.

У половины больных заболевание диагностируют на бессимптомной стадии. Типичные признаки: зуд, боль в правом подреберье, слабость, потеря веса, эпизоды лихорадки. Реже заболевание 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 уровень ЩФ при наличии характерной клиники не должен исключать дальнейших диагностических шагов для установления диагноза ПСХ. Часто может быть повышен уровень трансаминаз в 2-3 раза от ВГН. У 70% больных при установлении диагноза уровень сывороточного билирубина в пределах нормальных значений. У 61% больных повышен уровень IgG, как правило, в 1,5 раза от ВГН. У больных ПСХ обнаруживаются различные антитела: перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические (pANCA) (26-94%), антинуклеарные антитела (ANA) (8-

77%), антигладкомышечные антитела (SMA) (0-83%). Для установления диагноза ПСХ рутинный скрининг антител не требуется.

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, однако она может быть обнаружено далеко не всегда и не может считаться патогномоничной.

УЗИ не может служить 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 тяжёлообразные стриктуры; мешотчатые выпячивание, напоминающие дивертикулы. Как правило, поражены внутри- и внепеченочные желчные протоки. В то же время при ПСХ встречается изолированное поражение внутрпеченочных желчных протоков (менее, чем в 25% случаев). Золотой стандарт диагностики – ЭРХПГ, однако эта процедура может осложниться развитием панкреатита и сепсиса. В отдельных центрах первым шагом для установления диагноза ПСХ считается МРХПГ. Чувствительность и специфичность МРХПГ для диагностики ПСХ составляет $\geq 80\%$ 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. В то же время небольшие изменения билиарного тракта в дебюте ПСХ могут быть пропущены при этом исследовании.

ПСХ у детей. Диагностические критерии аналогичны таковым у взрослых пациентов с ПСХ. В 47% случаев уровень ЩФ может быть в пределах возрастной нормы, обычно у этих пациентов повышен уровень γ -ГТ. Дебют ПСХ у детей часто характеризуется клиникой АИГ, в том числе высоким уровнем IgG, наличием ANA и/или SMA 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 ввиду, что холангиолитиаз и холангиокарцинома могут осложнять течение ПСХ. В круг дифференциальной диагностики следует включать IgG4-ассоциированный холангит/аутоиммунный панкреатит, эозинофильный холангит, ВИЧ-холангиоптию, 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/B1). Проведение биопсии печени для установления диагноза необязательно, в то же время данные биопсии помогают оценить активность и стадию заболевания.
2. При нормальных холангиограммах для диагностики ПСХ малых протоков необходима биопсия печени (III/C2). При наличии значительно

повышенных трансаминаз данные биопсии печени позволяют диагностировать перекрестный синдром АИГ/ПСХ (III/C1).

3. ЭРХПГ следует провести (1) если данные МРХПГ неоднозначны (III/C2): диагноз ПСХ может быть установлен при наличии типичных изменений 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 в настоящее время по результатам исследования биохимических маркеров или данных методов визуализации невозможна. При наличии клинических показаний следует выполнить ЭРХПГ с щеточной цитологией (и/или биопсией) (III/C2).
7. Прием УДХК (15-20 мг/день) улучшает печеночные пробы и суррогатные прогностические маркеры (I/B1), но не обладает доказанным влиянием на выживаемость больных ПСХ (III/C2).
8. В настоящее время нет достаточной доказательной базы для широкого использования УДХК в качестве хемопревенции колоректального рака при ПСХ (II-2/C2). Прием УДХК может быть рекомендован в группах высокого риска: с наследственной отягощенностью по колоректальному раку, с предшествующей колоректальной неоплазией или длительно существующим распространенным колитом (III/C2).

9. Кортикостероиды и другие иммуносупрессанты показаны только больным с перекрестным синдромом ПСХ/АИГ (III/C2).
10. При наличии выраженных стриктур желчных протоков со значительным холестазом показано хирургическое расширение желчных протоков (II-2/B1). Установка билиарных стентов и дренирование желчных протоков выполняется при неудовлетворительном эффекте от расширения протоков (III/C2). При проведении инвазивных вмешательств рекомендуется профилактическая антибиотикотерапия (III/C1).
11. В терминальных стадиях ПСХ рекомендуется выполнение трансплантации печени (II-2/A1), при наличии дисплазии холангиоцитов или рецидивирующем бактериальном холангите также следует рассмотреть возможность проведения трансплантации печени (III/C2).

6. 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 при перекрестном синдроме ПСХ/АИГ 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).

7. 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 заболевание не ассоциировано с ВЗК.

Рекомендации:

1. ИАХ – склерозирующий холангит, отвечающий на терапию кортикостероидами (II-2/C2). В отличие от ПСХ заболеванием, как правило, страдают пожилые люди. При адекватном ответе на иммуносупрессивную терапию ИАХ имеет хороший прогноз (II-2/C2).
2. Диагноз ИАХ может быть установлен при наличии типичных для склерозирующего холангита изменений на холангиограммах и (1) гистологических признаков аутоиммунного панкреатита/ИАХ или (2) классических признаков аутоиммунного панкреатита по данным методов визуализации и повышении уровня IgG4; или (3) двух диагностических биохимических, гистологических, инструментальных критериев и адекватном ответе на 4-х 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 кортикостероидами и/или азатиоприном (III/C2).

8. Генетические холестатические заболевания печени.

8.1. 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 встречается 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 печеночные пробы (I/C1) и гистологическую картину (III/C1) при поражении печени в рамках муковисцидоза. Медикаментозной терапии, доказано улучшающей жизненный прогноз, не существует (III/C2). Тактика выбора на терминальной стадии заболевания – трансплантация печени (III/B1).

8.2.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, как правило, в течение первого десятилетия жизни. Больные редко живут более тридцати лет. Выделяют три типа этого заболевания, связанные с мутациями генов, контролирующих образование и транспорт желчи. У больных PFIC-1 и PFIC-2 определяется низкий уровень γ ГТ, а у больных PFIC-3 – уровень γ ГТ высокий.

PFIC-1 называют также болезнью Байлера. Обычно зуд и желтуха развиваются в течение первых недель после рождения ребенка. Сначала холестаза может быть эпизодическим, затем становится перманентным. Дети отстают в развитии, подавляющее большинство больных также страдают потерей слуха, водной диареей и панкреатитом. В биохимических тестах фиксируют нормальный и даже субнормальный уровень γ ГТ, нормальный уровень холестерина, умеренное повышение уровней билирубина, в том числе конъюгированного, и трансаминаз, нарушение свертывания крови вследствие дефицита витамина К, значительное повышение содержания хенодезоксихолевой и холевой кислот. УЗИ, КТ либо 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. В то время как 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*.

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 экспрессируется только в печени. В отличие от PFIC-1 заболевание быстрее прогрессирует до стадии фиброза. Уровень желчных кислот и трансаминаз в сыворотке крови повышен, а уровень γ ГТ низкий. PFIC-2 ассоциирован с развитием гепатоцеллюлярной карциномы у детей.

PFIC-3 вызывают мутации 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 ГТ, трансаминаз, конъюгированного билирубина, ЩФ, при нормальном уровне 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 дуктул, на поздних стадиях – типичную картину билиарного цирроза. Для подтверждения диагноза целесообразно иммуногистохимическое исследование и молекулярный анализ *ABCB4*.

Рекомендации:

1. PFIC 1, 2 и 3 типа представляют собой редкие хронические прогрессирующие заболевания детей и подростков. 1 и 2 типы характеризуются низким уровнем γ ГТ и интенсивным кожным зудом.
2. Медикаментозной терапии, улучшающей отдаленный прогноз пациентов с PFIC не существует (III/C2). У части больных PFIC3 прием УДХК улучшает биохимические тесты (III/C2). Зуд может облегчаться на фоне приема рифампицина (III/C2). Детям, страдающим PFIC-1 и PFIC-2 может быть выполнена хирургическая операция частичного наружного отвода желчи (III/C2). В терминальных стадиях показана трансплантация печени (III/B1).

8.3. Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз.

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (в англоязычной литературе Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis – BRIC) характеризуется периодическими эпизодами желтухи и зуда при отсутствии прогрессирования заболевания печени. Выделяют три подтипа BRIC. 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-х 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 ГТ остается нормальным или слегка повышается, а уровень ЩФ повышен у большинства пациентов. В отличие от PFIC у этих больных отсутствует прогрессирующее поражение печени, никогда не развивается цирроз.

Рекомендации:

1. BRIC характеризуется эпизодами холестаза, желтуха 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, назобилиарного дренирования (III/C2).

8.4. Синдром Алажиля.

Аутосомно-доминантное мультиорганное заболевание детей и подростков, 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, ЦНС. У 70% пациентов болезнь вызвана мутацией гена JAG1.

Рекомендации:

1. Синдром Алажилия 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).

9. Лекарственный холестаз.

Лекарственные поражения печени (ЛПП) принято подразделять в зависимости от уровня повышения основных печеночных проб на гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные. Если уровень аланиновой трансаминазы (АЛТ) повышен более чем в 5 раз от верхней границы нормы и индекс R, определяемый как отношение уровня АЛТ 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 или меньше 2, диагностируют холестатическое поражение печени. В случае одновременного повышения уровня АЛТ и ЩФ более чем в 2 раза от верхней границы нормы, а R больше 2, но меньше 5, говорят о смешанном лекарственном поражении печени. Доля холестатических поражений печени среди всех лекарственных гепатопатий – около 30%. Как правило,

холестатические лекарственные поражения печени протекают легче, чем гепатоцеллюлярные, но разрешаются значительно медленнее. ЛПП встречаются с частотой от 1 случая на 10000 до 1 случая на 100000 пациентов, принимающих лекарства в терапевтических дозах. Индивидуальная чувствительность к развитию холестаза под действием различных лекарственных препаратов может быть обусловлена генетически детерминированной экспрессией гепатобилиарных транспортеров и ферментов, участвующих в реакциях биотрансформации.

Лекарственный холестаз может быть обусловлен (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 (Таблица 5). Редко может развиваться синдром исчезающих желчных протоков с исходом в билиарный цирроз. На риск развития ЛПП оказывают влияние возраст, пол, доза препарата, совместное применение лекарственных средств.

Таблица 5.

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

Гепатоцеллюлярный холестаз	Дуктулярный/дуктульный холестаз
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	
НСПВС, нимесулид	

Специфических диагностических тестов для выявления ЛПП не существует. Необходимо тщательно проанализировать историю заболевания, иметь в виду возможность связи между приемом лекарственного препарата и развитием заболевания печени, а также исключить другие причины заболевания печени. Для этой цели полезно проведение УЗИ. Выполнение биопсии печени при установленном диагнозе лекарственного холестаза, как правило, не требуется. В большинстве случаев при прекращении приема препарата, вызвавшего холестаз, он разрешается в течение 3-х месяцев. В случаях тяжелого прогрессирующего или затянувшегося холестаза 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 АЛТ/ЩФ <2 и наличию временной связи между приемом препарата и появлением клинической симптоматики, а также при исключении других причин холестаза (III/C1). Проведение биопсии печени необязательно (III/C2).
2. Рекомендуется прекращение приема препарата и тщательное наблюдение за клинической симптоматикой и биохимическими показателями (III/C2). Применение УДХК и кортикостероидов для терапии ЛПП может быть успешно, но отсутствует доказательная база в виде контролируемых исследований (III/C2).

10. Холестаз во время беременности.

10.1. Внутрпеченочный холестаз 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 АЛТ и желчных кислот натощак 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 многофакторный, включает генетические, гормональные факторы, а также воздействие факторов окружающей среды.

Для установления диагноза ВХБ необходимо наличие кожного зуда (который не может быть объяснен другими причинами) и повышение уровня желчных кислот в сыворотке крови ≥ 11 мкмоль/л. Редко может наблюдаться изолированное повышение сывороточного уровня желчных кислот, у большинства пациенток также повышается уровень АЛТ. Уровень желчных кислот – самый чувствительный маркер холестаза беременных, он может повышаться до изменения других печеночных проб. Вероятность осложнений для плода существенно повышается при раннем начале ВХБ (до 33 недели беременности) и повышении уровня желчных кислот >40 мкмоль/л. Уровень γ ГТ может быть повышен при мутациях гена *ABCB4*. В 10-15% случаев наблюдается легкая желтуха за счет конъюгированного билирубина. Проведение биопсии печени не требуется.

В случаях раннего или атипичного дебюта ВХБ необходимо проводить дифференциальную диагностику с преэклампсией и острой жировой печенью беременных (Таблица 6).

Таблица 6

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

	Внутрипеченочный холестаз беременных	HELLP синдром	Острая жировая печень беременных
%	0,1-1,0	0,2-0,6	0,005-0,01
Триместр	(2 или) 3	3 и после родов	3 или после родов
Наследственная отягощенность	Часто	Нет	Редко
Наличие преэклампсии	Нет	Да	50%
Типичные клинические признаки	Зуд, увеличение АЛТ/АСТ, уровня желчных кислот натошак	Гемолиз, увеличение уровня печеночных проб, тромбоцитопения (часто <50000/мкл)	Печеночная недостаточность с умеренной желтухой, коагулопатия, энцефалопатия, гипогликемия
Повышение уровня АЛТ	Умеренное до 10-20 N	Умеренное до 10-20 N	5-15N
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)

Если после родов симптоматика не разрешается, следует думать о других хронических болезнях печени: ПБЦ, ПСХ, дефиците АВСВ4 или хроническом гепатите С, при которых кожный зуд может появиться на последних неделях беременности.

В 10% случаев во время беременности могут появиться камни в желчном пузыре или билиарный сладж, яркая симптоматика наблюдается у 1,2% из этих пациенток. Диагноз основывается на анализе клинической

картины, повышении уровня печеночных проб, 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, пропофол, фентанил и мидозолам.

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

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

УДХК. При холестатических заболеваниях разрешается применение УДХК во втором и третьем триместрах беременности. Ни у матерей, ни у новорожденных не зафиксировано побочных эффектов применения УДХК. Для применения во время грудного вскармливания УДХК не одобрена, в то же время следует отметить, что препарат практически безопасен для ребенка, поскольку в грудном молоке не обнаружено значительное содержание УДХК.

Кортикостероиды. Использование преднизолона безопасно во время беременности и лактации, однако при применении в первом триместре беременности увеличивается риск развития расщелины неба (волчья губа) у детей.

Азатиоприн. Применение азатиоприна безопасно во время беременности, в то же время в исследованиях на животных описан тератогенный эффект препарата. Риски и выгода терапии азатиоприном должны в деталях обсуждаться с пациенткой. В грудное молоко азатиоприн

проникает в очень небольших количествах, однако возможность грудного вскармливания также должна решаться индивидуально.

Рекомендации:

1. Диагноз ВХБ устанавливается на основании появления зуда во время беременности, повышения уровня АЛТ и желчных кислот натощак в сыворотке крови и исключения других причин зуда и нарушения функции печени (ШШ-2/С2). Диагноз считается подтвержденным после нормализации печеночных проб после родов.
2. Женщин с ВХБ следует информировать о возможности преждевременных родов (II-2/В1). Специальное наблюдение за плодом не рекомендуется (III/С2). Прием УДХК уменьшает выраженность зуда и улучшает печеночные пробы (I/В1), нет достаточных данных о защитном действии препарата в отношении развития осложнений у плода (II-1/С2). При удлинении протромбинового времени следует назначать витамин К (III/С2). Время родоразрешения следует обсуждать в каждом конкретном случае (II-2/С2).
3. Для лечения клинически манифестных холестатических заболеваний печени у беременных можно использовать УДХК во втором и третьем триместрах (I/В1). Для лечения АИГ во время беременности следует использовать преднизолон (возможна комбинация с азатиоприном) для предотвращения обострения заболевания, что может иметь более значимые негативные последствия для исхода беременности, чем потенциальный риск применения лекарств (III/С2).
4. При появлении клиники холелитиаза при беременности следует выполнить эндоскопическую сфинктеротомию и удаление камня (II-3/В1). Даже в первом триместре беременности рентгеновское исследование нельзя считать абсолютно противопоказанным (III/С2). При бессимптомном течении желчнокаменной болезни холецистэктомия следует выполнить после родов (III/С2).

10. Внепеченочные проявления холестаза.

11.1. Зуд.

Кожный зуд может быть симптомом холестаза любой этиологии. Патогенез зуда до настоящего времени не расшифрован. В терминальных стадиях заболеваний печени зуд может ослабевать. Нет достаточной доказательной базы, что УДХК уменьшает зуд при холестазе, 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 решить добавлением фруктового сока. Следует иметь в виду, что УДХК следует принимать не раньше, чем через 4 часа после приема холестирамина, чтобы предотвратить ее связывание и снижение эффективности.

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

К препаратам третьей линии относят антагонисты опиоидов. Их применение ограничивают реакции, напоминающие синдром отмены.

Есть данные об эффективном применении сертралина (механизм действия не ясен). Не рекомендуется использование антигистаминных средств (отсутствие эффекта), ондансетрона (ограниченная эффективность) и фенобарбитала (выраженные побочные эффекты).

При резистентном к терапии зуде описаны случаи позитивного эффекта от применения экстракорпорального альбуминового диализа, плазмафереза и дренирование желчных протоков. Последним средством лечения зуда может выступать трансплантация печени.

Рекомендации (Рис.2):

1. Терапия первой линии – холестирамин 4 г до 4 раз в день (II-2/B1). Следует разнести прием холестирамина и других лекарств по меньшей мере на 4 часа (II-3/B1).
2. Терапия второй линии – рифампицин в стартовой дозе 150 мг, при тщательном наблюдении за печеночными пробами можно увеличить дозу максимально до 600 мг/день (I/A1).
3. Терапия третьей линии – налтрексон per os в дозе 50 мг/день (стартовая доза 25 мг) (I/B1). 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 при неэффективности вышеуказанных препаратов (II-2/C2).
5. При неэффективности всех перечисленных препаратов возможно направление пациентов в специализированные центры для проведения экстракорпорального альбуминового диализа, плазмафереза или дренирования желчных протоков (III/C2).
6. Если все вышеперечисленные лекарства и методы оказываются неэффективными, возможно выполнение трансплантации печени (III/C1).

11.2. Слабость.

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

Рекомендации:

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

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

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

11.3. Остеопороз.

Рекомендации:

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

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

3. Рекомендуется применение кальция (1000-1200 мг/день) и витамина D (400-800 МЕ/день) у всех больных холестатическими заболеваниями печени, хотя это положение не имеет достаточной доказательной базы (III/C2).

4. Если при денситометрии $T < -2,5$ или имел место патологический перелом (I/V1) необходимо назначить алендронат или другие бифосфонаты, при $T < -1,5$ назначение этих препаратов желательно (III/C2).

11.4. Жирорастворимые витамины.

Рекомендации:

1. Всем больным с холестазом следует назначать 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).

11.5 Варикозно расширенные вены пищевода и гепатоцеллюлярная карцинома.

Как и при других хронических болезнях печени, при холестатических заболеваниях развиваются варикозно расширенные вены пищевода и гепатоцеллюлярная карцинома. Программы скрининга, профилактики и лечения аналогичны таковым при других заболеваниях печени. Независимые факторы риска развития варикозно расширенных вен у больных ПБЦ: уровень тромбоцитов $<200000/\text{мм}^3$, уровень сывороточного альбумина <40 г/л и сывороточного билирубина >20 мкмоль/л.

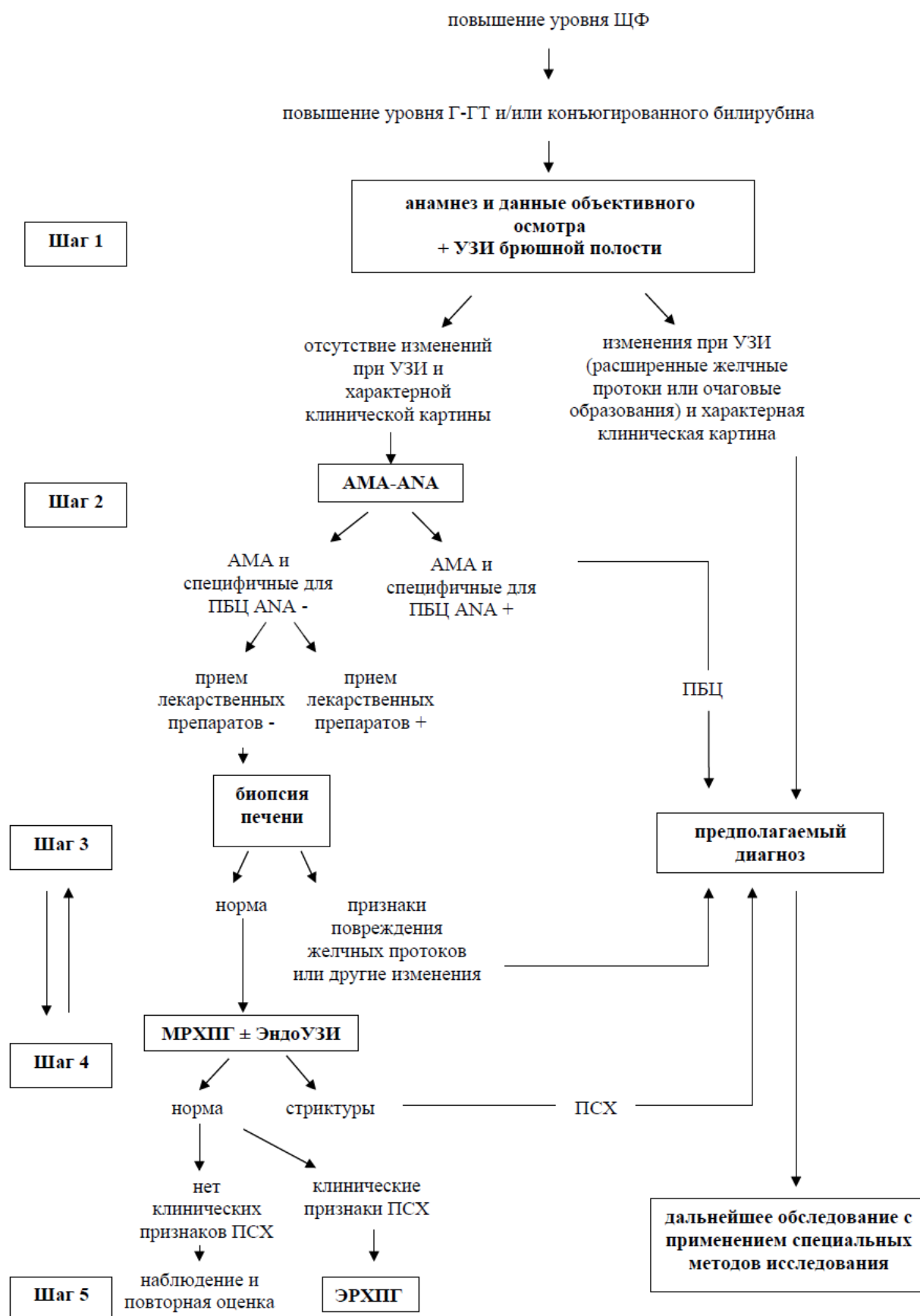


Рисунок 1. Алгоритм диагностики холестатических заболеваний печени у взрослых пациентов.

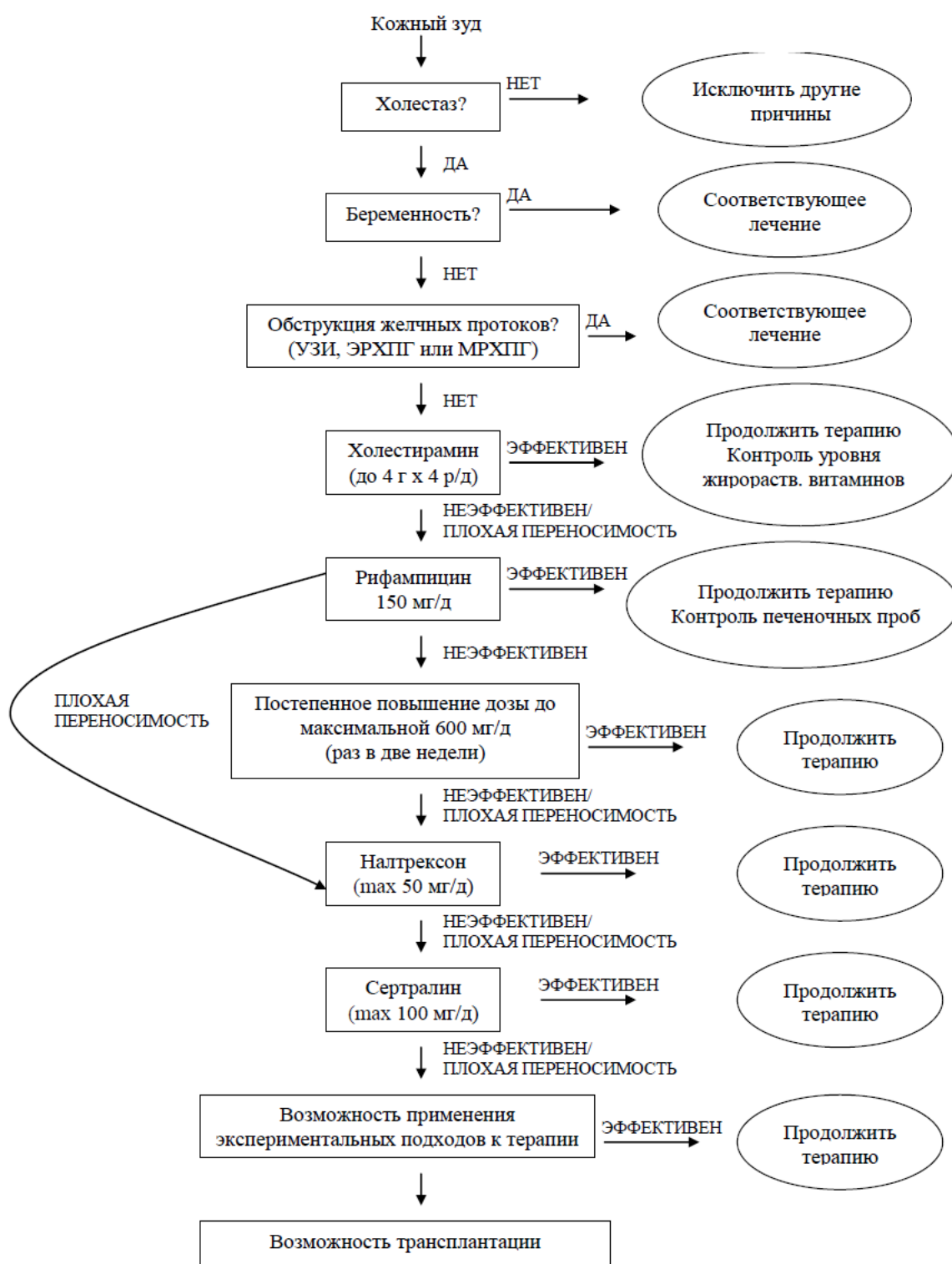


Рисунок 2. Подходы к терапии кожного зуда при холестазе.