

УДК 616.36-008.811.6+616-092+616-07+616-08

Синдром холестаза: патогенез, диагностические подходы, стратегии лечения

Кляритская И. Л., Курченко М.Г.

Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского, Кафедра терапии и семейной медицины ФПО

Ключевые слова: печень, холестаз, маркеры, клиника, диагностика, лечение

Определение

Под термином «холестаз» подразумевают нарушение формирования, секреции и оттока желчи в двенадцатиперстную кишку, что приводит к развитию биохимических, физиологических и морфологических изменений, а также характерной клинической симптоматики. Развитие синдрома холестаза происходит при любой локализации патологического процесса в билиарной системе - от синусоидальной мембраны гепатоцита до большого дуоденального сосочка.

Классификация

Различают следующие виды холестаза:

1. по локализации патологического процесса:
 - √ внутрипеченочный;
 - √ внепеченочный.
2. по механизму формирования:
 - √ механический (обструктив-

ный);

√ немеханический (функциональный).

3. по скорости формирования и длительности течения:

- √ острый;
- √ хронический.

4. по наличию гипербилирубинемии:

- √ желтушный;
- √ безжелтушный.

В основе внутрипеченочного немеханического (функционального) холестаза лежит нарушение транспорта желчных кислот и других компонентов желчи. Вещества, которые в норме выделяются с желчью, накапливаются в гепатоцитах и затем снова попадают в кровь. Основным патогенетическим фактором внутрипеченочного немеханического холестаза является повреждение гепатоцитов алкоголем, вирусами или токсинами. К редким причинам относят первичный и вторичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, а так-

же идиопатические типы холестаза при различных наследственных заболеваниях. Причинами развития внутрипеченочного механического холестаза в большинстве случаев являются конкременты или опухоли внутрипеченочных желчных протоков. Для внутрипеченочного холестаза характерно отсутствие обструкции магистральных внепеченочных желчных протоков (что подтверждается при холангиографии).

Таким образом, любой патологический процесс в пределах паренхимы печени, протекающий с поражением гепатоцитов и/или желчных канальцев, может сопровождаться холестатическим синдромом. В одних случаях этиологические факторы холестатического поражения печени известны (лекарства, вирусы, алкоголь), в других – нет (первичный билиарный цирроз – ПБЦ, первичный склерозирующий холангит – ПСХ).

Внепеченочный механический холестаз (также известный как механическая желтуха) в

Основные причины холестаза

Механический холестаз	Немеханический (функциональный) холестаз
Внепеченочный: ЖКБ Опухоли желчных протоков Внешняя компрессия (опухоль ПЖ) Стеноз большого дуоденального сосочка Стриктуры желчных протоков	Острые и хронические гепатиты (любой этиологии) Первичный билиарный цирроз Первичный склерозирующий холангит Билиарная атрезия Врожденные аномалии метаболизма желчных кислот Кистозный фиброз Холестаз беременных Цирроз печени Токсические воздействия (мышьяк, микотоксины) Лекарственные препараты
Внутрипеченочный: Метастазы рака в печени Первичные опухоли печени Конкременты внутрипеченочных желчных протоков Холангиты	

большинстве случаев обусловлен конкрементами магистральных желчных протоков (наиболее часто - холедоха) или опухолями различных отделов билиарной системы и головки поджелудочной железы.

При ряде заболеваний (первичный склерозирующий холангит, гистиоцитоз X) поражаются как вне-, так и внутрипеченочные желчные протоки.

Патогенез

В основе холестатического синдрома лежит уменьшение канальцевого тока желчи, печеночной экскреции воды и/или органических анионов (билирубина, желчных кислот), что приводит к накоплению компонентов желчи (желчных кислот, липидов, билирубина) в гепатоцитах и желчевыводящих путях, их проникновению в кровь. Длительно сохраняющийся холестаз (в течение месяцев или лет) способствует развитию билиарного цирроза.

В патогенезе механического холестаза основное значение имеет нарушение оттока желчи вследствие обструкции магистральных желчных протоков, что приводит к повышению давления в мелких желчных протоках и проникновению компонентов желчи в кровь. Кроме того, желчная гипертензия более 15-25 см вод. ст. приводит к подавлению секреции желчи.

Механизм развития внутрипеченочного холестаза является более сложным. Известно, что

синтез желчи включает в себя ряд энергозависимых транспортных процессов: захват компонентов желчи (желчных кислот, органических и неорганических ионов), перенос их через синусоидальную мембрану внутрь гепатоцита, и далее через канальцевую мембрану - в желчный капилляр. Транспорт компонентов желчи зависит от нормального функционирования белков-переносчиков, встроенных в синусоидальную и канальцевую мембраны (в том числе Na^+ , K^+ -АТФазы, переносчиков для желчных кислот, органических анионов и др.). Именно нарушения вышеуказанных транспортных процессов и лежат в основе внутрипеченочного холестаза. Эти нарушения могут включать нарушение синтеза и функций Na^+ , K^+ -АТФазы и транспортных белков, изменения липидного состава и/или проницаемости мембран, нарушение целостности структур цитоскелета и канальцев (микрофиламентов, обуславливающих моторику канальцев) и др.

Некоторые желчные кислоты с выраженными поверхностно-активными свойствами, накапливаясь при холестазе, могут усугублять повреждения гепатоцитов и усиливать холестаз. Токсичность желчных кислот зависит от степени их липофильности (гидрофобности). К гепатотоксичным относят хенодезоксихолевую (первичную желчную кислоту, синтезирующуюся в печени из холестерина), а также литохолевую и дезок-

сихолевую кислоты (вторичные кислоты, образующиеся в кишечнике из первичных под влиянием микроорганизмов). Основным звеном в развитии некрозов гепатоцитов считают повреждение под влиянием желчных кислот мембран митохондрий, что приводит к уменьшению синтеза АТФ в клетке, повышению внутриклеточной концентрации кальция, стимуляции кальцийзависимых гидролаз, повреждающих цитоскелет гепатоцита. С влиянием желчных кислот связывают также апоптоз гепатоцитов.

Клиника

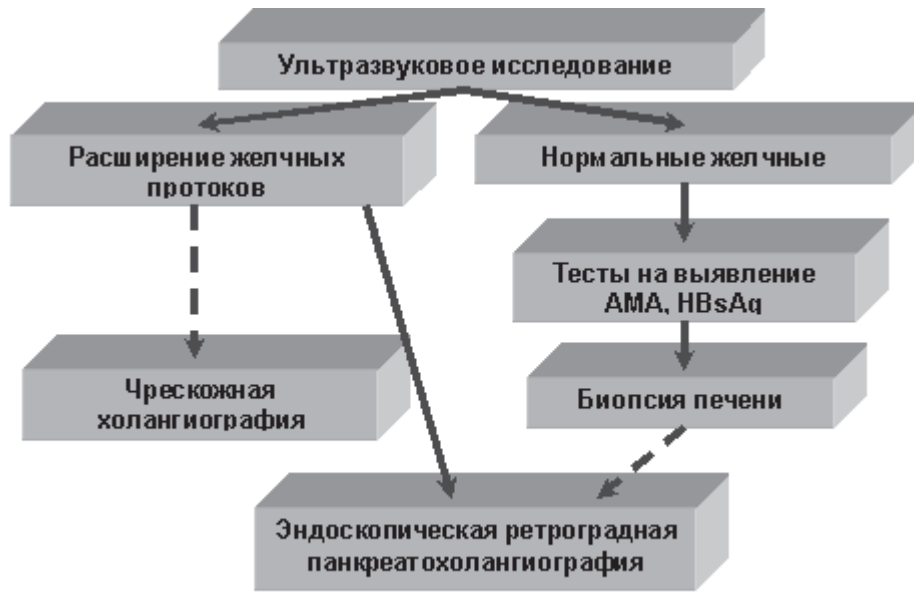
Основными клиническими проявлениями холестаза (как острого, так и хронического) — являются следующие:

1. Кожный зуд
2. Обесцвеченный стул и потемнение мочи
3. Ксантелазмы и ксантомы
4. Гиперпигментация кожи
5. Желтуха
6. Гепатомегалия
7. Симптом Курвуазье (при раке головки ПЖ).

Ведущей жалобой больных с холестатическим синдромом является генерализованный кожный зуд. Этот симптом, как правило, опережает появление других клинических проявлений. Однако, у некоторых больных кожный зуд, так же как и желтуха, могут отсутствовать.

Природа кожного зуда на фоне холестаза окончательно не выяснена. Вероятно, соединения, вызывающие зуд (пруритогены) синтезируются в печени (в пользу этого свидетельствует исчезновение зуда в терминальной стадии печеночной недостаточности). Традиционно зуд кожи связывается с задержкой желчных кислот в коже и с раздражением ими нервных окончаний кожи. В то же время не удается выявить прямую корреляцию между выраженностью зуда и уровнем желчных кислот в сыворотке.

Алгоритм обследования больного с синдромом холестаза



Типичными признаками хронического холестаза являются ксантомы (плоские или возвышающиеся образования, мягкие, желтого цвета, обычно вокруг глаз, а также в ладонных складках, под молочными железами, на шее, груди или спине), волдыри

на коже, гиперлипидемия. При расширенных протоках ратному развитию при снижении уровня холестерина (устранение холестаза, печеночно-клеточная недостаточность). Рецидивы хронического панкреатита. Боли после холецистэктомии.

Нарушение всасывания жиров приводит к появлению обильного стула, содержащего повышенное количество жиров («жирный» стул). Цвет стула является надежным индикатором обструкции желчевыводящих путей (полной, интермиттирующей, разрешающейся).

При персистирующей об-

струкции наблюдается нарушение всасывания жирорастворимых витаминов. В частности, дефицит витамина К приводит к развитию коагулопатических кровотечений. Парентеральное введение витамина К корригирует эту патологию, показывая к выполнению

струкции наблюдается нарушение всасывания жирорастворимых витаминов. В частности, дефицит витамина К приводит к развитию коагулопатических кровотечений. Парентеральное введение витамина К корригирует эту патологию, показывая к выполнению

струкции наблюдается нарушение всасывания жирорастворимых витаминов. В частности, дефицит витамина К приводит к развитию коагулопатических кровотечений. Парентеральное введение витамина К корригирует эту патологию, показывая к выполнению

струкции наблюдается нарушение всасывания жирорастворимых витаминов. В частности, дефицит витамина К приводит к развитию коагулопатических кровотечений. Парентеральное введение витамина К корригирует эту патологию, показывая к выполнению

развивается печеночно-клеточная недостаточность.

Лабораторные признаки (маркеры) холестаза

1. Щелочная фосфатаза (ЩФ);
2. Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ);
3. Лактицидегидрогеназа;
4. 5-нуклеотидаза;
5. Билирубин (прямая фракция);
6. Холестерин;
7. Липопroteиды (включая аномальный липопroteин X);
8. Желчные кислоты.

Наиболее достоверным маркером холестаза является повышение сывороточной концентрации желчных кислот, однако их определение не относится к рутинным диагностическим тестам. Уровень

Причины холестаза

прямого билирубина повышается в течение первых 3 недель, а затем колеблется, сохраняя тенденцию к увеличению. При разрешении холестаза уровень билирубина снижается постепенно, что связано с образованием в сыворотке билиальбумина (билирубина, ковалентно связанного с альбумином). Маркерами холестаза являются также щелочная фосфатаза (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидаза – ГГТ (вследствие усиления синтеза ферментов под влиянием желчных кислот), а также лейцинаминопептидаза и 5-нуклеотидаза. При хроническом холестазе повышается уровень липидов: холестерина, фосфолипидов, триглицеридов, липопротеидов, в основном за счет фракции низкой плотности. В терминальной стадии поражения печени уровень холестерина может снижаться.

Повышение активности трансаминаз, как правило, не столь значительно, как повышение уровня маркеров холестаза. В то же время при острой обструкции магистральных протоков активность АсАТ, АлАТ может быть очень высокой – более 10 верхних пределов нормы (как при остром гепатите).

Диагностика

При обследовании больного с синдромом холестаза в первую очередь необходимо определить

его происхождение (внепеченочный или внутрипеченочный) на основании данных анамнеза и объективного обследования. Важным является исключение вариантов внепеченочного холестаза, требующих хирургического лечения.

В пользу механической обструкции с развитием желчной гипертензии могут свидетельствовать боли в животе (наблюдается при камнях в протоках, опухолях), симптом Курвуазье. Лихорадка и ознобы могут являться симптомами холангита у больных с камнями в протоках или стриктурами желчевыводящих путей. Плотность и бугристость печени при пальпации может отражать далеко зашедшие изменения или опухолевое поражение печени (первичное или метастатическое).

Согласно вышеуказанному алгоритму, у больного с холестазом обследование необходимо начинать с ультразвукового исследования, позволяющего выявить характерный признак механической блокады желчных путей – надтеготическое расширение желчных протоков (диаметр общего желчного протока более 6 мм). При выявлении расширения протоков показано проведение холангиографии.

Процедурой выбора является эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

(ЭРХПГ). При невозможности ретроградного заполнения желчевыводящих путей используется чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ). При ЭРХПГ возможно проведение эндоскопической сфинктеротомии (для удаления камней). Внутрипеченочная холангиография в диагностике холестаза неинформативна.

В отсутствие ультразвуковых признаков расширения желчных протоков дальнейшее обследование определяется клиническими данными.

При подозрении на внутрипеченочный холестаз установить диагноз поможет биопсия печени. Биопсия печени может быть проведена только после исключения обструктивного внепеченочного холестаза (во избежание развития желчного перитонита). Локализовать уровень поражения (внутри- или внепеченочный) помогает также холесцинтиграфия с изотопом диуксусной кислотой, меченной технецием (HIDA). Перспективным является применение магнитно-резонансной холангиографии как неинвазивного метода, не уступающего по информативности контрастной рентгенографии.

Причины внутрипеченочного холестаза не всегда очевидны. Гепатоцеллюлярный холестаз развивается как при воспалительных, так и при невоспалительных поражениях печени. Выделяют холес-

Диагностические признаки первичного билиарного цирроза

татические варианты острого (чаще) и хронического гепатита различной этиологии: вирусного (особенно вызванного вирусами гепатита А, С, G, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейн-Барр), алкогольного, лекарственного, аутоиммунного гепатита. Существует широкий перечень лекарственных

препаратов, способных вызывать холестатическое поражение печени. К ним относятся: фенотиазины, трициклические антидепрессанты, антиаритмические препараты (эритромидин, лидокаин, сульфаниламиды), карбомазепин, пероральные сахароснижающие препараты и др. Холестатический синдром наблюдается в течение вирусных гепатитов чаще у пожилых пациентов.

Если пациент обследуется именно в этой стадии заболевания, необходимо исключить механическую обструкцию, особенно у пожилых пациентов (для исключения онкологической патологии, в частности, рака головки поджелудочной железы). Холестатический синдром часто развивается при гепатитах А и С, иногда при гепатите В и довольно часто при гепатите D. Умеренное повышение ЩФ, ГГТ, АСТ, АЛТ. Классическими заболеваниями являются первичный билиарный цирроз и аутоиммунный гепатит.

дромом портальной гипертензии и печеночной недостаточностью. Летальный исход, как правило, наступает в течение 5-15 лет с момента установки диагноза.

Этиология ПБЦ до настоящего момента не изучена, хотя установлена определенная роль аутоиммунных процессов. Эта гипотеза подтверждается частым сочетанием ПБЦ с другими видами аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит и др.).

Слабые, неспецифические жалобы со стороны ЖКТ, кожный зуд. Антимитохондриальные антитела обнаруживаются у 90% больных с ПБЦ. Кроме того, в сыворотке крови больных обнаружено повышенное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов, оказывающее повреждающее действие на мембраны эпителиальных клеток желчных протоков.

Возможными причинами развития ПБЦ считают бактериальные, вирусные и генетические факторы.

Существуют также доказательства роли факторов внешней среды: высокая заболеваемость ПБЦ регистрируется в зонах с высоко развитой индустрией.

Большинство пациентов с ПБЦ составляют лица женского пола. Заболевание наиболее часто развивается в возрасте от 35 до 60 лет, часто прослеживается наследственная предрасположенность. На настоящий момент частота

Гистологическая картина	Лабораторные данные	Клинические признаки
стадия 1. Воспаление в портальных тракциях желчных протоков.	Повышение ЩФ, ГГТ, АСТ, АЛТ. Умеренное повышение ЩФ, ГГТ, АСТ, АЛТ. Классическими заболеваниями являются первичный билиарный цирроз и аутоиммунный гепатит.	Слабые, неспецифические жалобы со стороны ЖКТ, кожный зуд.
стадия 2. Распространение воспаления на перипортальные зоны.	То же, иногда повышение уровня IgM, высокие титры AMA.	Выраженный синдром билиарный цирроз.
стадия 3. Проплиферация соединительной ткани, снижение пролиферации желчных протоков.	То же + дальнейшее повышение ЩФ, ГГТ, АСТ, АЛТ.	Варикозное расширение вен пищевода, отеки, асцит.
стадия 4. Формирование цирроза печени, обеднение протоковой системы.	То же + дальнейшее повышение ЩФ, ГГТ, АСТ, АЛТ.	Возможными причинами развития ПБЦ считают бактериальные, вирусные и генетические факторы.

Первичный билиарный цирроз

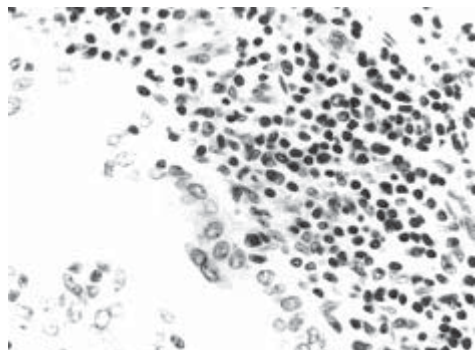
тического компонента способствует предшествующее повреждение гепатоцитов. В течении вирусных гепатитов с холестатическим синдромом существует важная особенность: клинические и биохимические признаки холестаза проявляются, как правило, после пика паренхиматозного повреждения печени, т.е. в тот период, когда происходит нормализация лабораторных признаков острого гепатита (снижение уровня трансаминаз). В таких случаях диагноз вирусного гепатита часто пропуска-

Первичный билиарный цирроз — это негнойное воспалительно-деструктивное заболевание печени с преимущественным поражением междольковых и септальных желчных протоков. По мере прогрессирования заболевания воспалительный процесс распространяется на перипортальные области. Исходом заболевания является развитие фиброза, а затем и тотального цирроза печени.

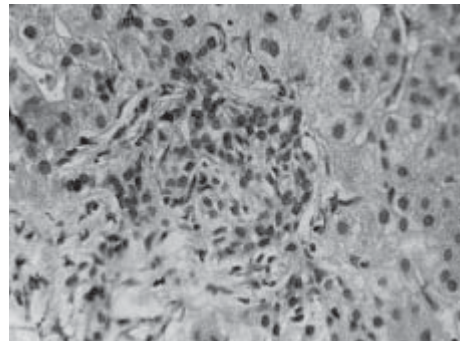
Не леченный первичный билиарный цирроз осложняется син-

Морфологическая картина первичного билиарного цирроза.

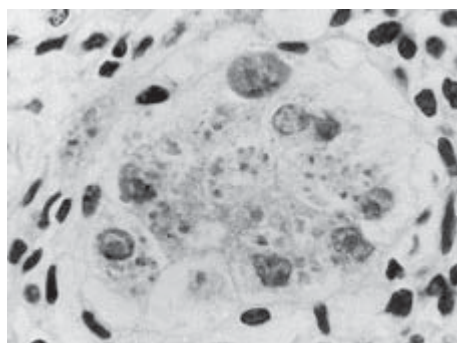
Первичный билиарный цирроз – 1 стадия



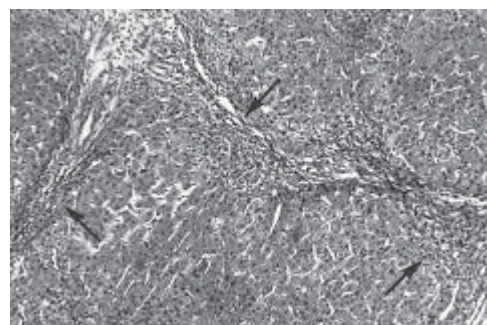
Гранулема печени



Холестаз при ПБЦ



Цирроз печени



ПБЦ составляет 5-15 человек на 100000 населения, однако, учитывая значительное количество недиагностированных случаев, распространенность ПБЦ, по-видимому, значительно выше.

Ключевые клинические симптомы ПБЦ

Ведущей жалобой больных с ПБЦ является генерализованный кожный зуд. Этот симптом, как правило, опережает появление других клинических проявлений (желтуха, слабость, утомляемость, неспецифические симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ) на месяцы и даже годы. Однако, у некоторых больных кожный зуд, так же как и желтуха, могут отсутствовать.

Для пациентов с ПБЦ характерны специфическая гиперпигментация кожи, а также ксантелазмы век и ксантома тоз кожи.

Диагностика и дифференциальный диагноз ПБЦ

В крови у больных ПБЦ выявляется повышенное содержание ГГТ и ЩФ. В типичных случаях имеется также гипербилирубинемия. Уровень билирубина более 6 мг/дл считается прогностически неблагоприятным. При подозрении на ПБЦ целесообразным является определение титра антимитохондриальных антител (АМА). Специфичными для ПБЦ являются подгруппа антимитохондриальных антител М₂ (АМА М₂), точкой

приложения которых является антиген внутренней мембраны митохондрий.

Определенное значение в постановке диагноза имеет повышенный уровень IgM-иммуноглобулинов. У 80% больных обнаруживается липопроtein X (аномальный липопроtein).

На момент появления желтухи у больных, как правило, обнаруживается гепатомегалия и, часто, спленомегалия.

ПБЦ следует дифференцировать с хроническим аутоиммунным гепатитом и первичным склерозирующим холангитом.

Лечение первичного билиарного цирроза.

Лечение первичного билиарного цирроза состоит в назначении урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), а также симптоматическом лечении, направленном на купирование кожного зуда, остеопении и синдрома мальабсорбции. Диетические рекомендации включают снижение жиров в рационе питания, обогащение диеты среднецепочечными триглицеридами, а также назначение жирорастворимых витаминов.

При неэффективности вышеуказанных мер применяют трансплантацию печени. Применение этой операции обеспечивает пятилетнюю выживаемость в 75% случаев. Назначение УДХК приводит как к значительной регрессии клинической симптоматики, так и улучшению лабораторной и гистологической картины. При отсутствии эффекта от монотерапии УДХК у пациентов с нецирротической стадией ПБЦ показано комбинированная терапия УДХК с кортикостероидами (например, будесонидом) или иммунодепрессантами (азатиоприн).

Комбинированная терапия УДХК и преднизолоном также улучшает гистологическую картину печени, однако, приводит к прогрессированию остеопороза, часто сопутствующего ПБЦ.

В последних исследованиях было продемонстрировано, что сочетанное применение УДХК и местнодействующего кортикостероида будесонида является перспективным методом лечения ПБЦ в I и II стадиях, т.к. обеспечивает улучшение биохимических параметров и гистологической картины печени, а также не усугубляет явления остеопороза.

Дозирование УДХК при ПБЦ осуществляется индивидуально, из расчета 10-15 мг/кг массы тела, суточная доза назначается в 3 приема.

Первичный склерозирующий холангит

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — это хроническое заболевание, сопровождающееся воспалительной облитерацией внутри- и внепеченочных

желчных протоков. Так же, как и при ПБЦ, в основе патогенеза ПСХ лежат аутоиммунные процессы.

Заболеваемость ПСХ в 2 раза выше среди лиц мужского пола. Наиболее часто заболевание возникает в молодом и среднем возрасте. Общая заболеваемость составляет 1-4 на 100000 населения. В настоящее время определяется тенденция к увеличению частоты ПСХ, что, возможно, связано с широким внедрением в практику ЭРХПГ.

ПСХ является медленно прогрессирующим заболеванием, в конечном итоге, приводящем к развитию билиарного цирроза печени. В 80-90% у пациентов с ПСХ диагностируются воспалительные заболевания кишечника.

Как и при ПБЦ, кожный зуд может значительно опережать появление желтухи. В отличие от ПБЦ, для ПСХ нехарактерно обнаружение антимитохондриальных антител.

день.

3. Начало лечения: сразу же после установки диагноза.

4. Продолжительность лече-

Тактика при ПБЦ на разных стадиях заболевания



Гистологические стадии ПСХ по Ludwig.

ния: пожизненно (или до трансплантации печени).

5. Возможные побочные эффекты: диарея у 2% пациентов.

6. Мероприятия при развитии побочных эффектов: уменьшение дозы или кратковременное прекращение терапии.

7. Противопоказан одновременный прием холестирамина (не менее 3-4 часов до или после приема УДХК).

Назначение УДХК у пациентов с ПСХ способствует положительной динамике лабораторных показателей, а также улучшению гистологической картины печени.

ЭРХПГ: первичный склерозирующий холангит.



Аутоиммунный гепатит

Аутоиммунный гепатит представляет собой воспалительное поражение печени, которое вызывается и поддерживается иммунными реакциями против собственных тканей организма (путем

формирования аутоантител). По клиническому течению и динамике гистологической картины аутоиммунный гепатит представляет собой вариант хронического активного гепатита.

Различают 3 подтипа аутоиммунного гепатита, в зависимости от преобладающего типа аутоантител.

I тип - преобладают антинуклеарные антитела (ANA)

II тип - преобладают антитела к антигену микросом печени и почек (LKM)

III тип - преобладают антитела к растворимому печеночному антигену (SLA).

Заболевание начинается, как правило, постепенно, с неспецифических симптомов (общая слабость, утомляемость, абдоминальный дискомфорт, у женщин – нерегулярные менструации и др.), в связи с чем постановка диагноза на ранних стадиях затруднительна. Среди женщин аутоиммунный гепатит регистрируется в 4 раза чаще, чем у мужчин.

Ключевые диагностические признаки аутоиммунного гепатита.

Лабораторные данные:

1. лейкопения, тромбоцитопения, повышение СОЭ, анемия (гемолитическая).

2. гипербилирубинемия (от 2 до 10 норм), преимущественно за

счет прямой фракции

3. умеренное или значительное повышение трансаминаз

4. гипергаммаглобулинемия.

Серологические признаки:

1. высокие титры антимитохондриальных (ANA) антител, антител к микросомальному антигену печени и почек (LKM) и растворимому печеночному антигену (SLA).

2. серонегативность по маркерам вирусных гепатитов.

Данные биопсии печени:

1. признаки хронического активного гепатита без деструкции желчных протоков.

Причинами внепеченочного обструктивного холестаза являются камни общего желчного протока, поражение поджелудочной железы (рак или другой объемный процесс в головке железы: киста, абсцесс), поражение дуоденального сосочка (стеноз, опухоль), опухоли желчных протоков (холангиокарцинома, метастатические), в т.ч. в области бифуркации главных внутрипеченочных протоков, ПСХ, посттравматические стриктуры протоков (после операций, повторных желчных колик с отхождением камней – вторичный склерозирующий холангит), инфекции желчных протоков. Добракачественные стриктуры протоков и холангиокарцинома могут являться причиной обструкции протоков при ПСХ. Подозрение на

холангиокарциному возникает при протяженности стриктур более 1 см, значительном надстенотическом расширении протоков с наличием полиповидных масс внутри, повышении уровня карциноэмбрионального антигена (СЕА) и карбоангидратного антигена 19-9 (СА 19-9).

Кардинальными симптомами опухолей желчных протоков являются следующие:

- √ желтуха, развивающаяся быстро и при отсутствии болевого синдрома, сопровождающаяся кожным зудом;
- √ ахоличный стул;
- √ потемнение мочи;
- √ значительное повышение лабораторных показателей холестаза.

Потеря массы тела, как правило, является поздним признаком. При исследовании каловых масс часто выявляется скрытая кровь.

40% опухолей желчных протоков локализуется в верхней трети холедоха, 40% - в нижней трети холедоха, и 8-10% - в области слияния с общим печеночным протоком (опухоль Клацкина). При последней локализации опухоли отсутствует симптом Курвуазье.

Диагностика опухолей желчных протоков основана на выявлении расширения желчных путей проксимальнее места опухолевого стеноза (ультразвуковое исследование, компьютерная томография), а также данных ЭРХПГ (определение локализации опухоли). Наиболее частым видом злокачественных опухолей желчных протоков является карцинома, реже встречаются саркомы, карциноидные опухоли и цистаденокарциномы.

Схема дозирования урсодезоксихолевой кислоты

В некоторых случаях поражение внепеченочных протоков не сопровождается расширением внутрипеченочных протоков, симулируя внутрипеченочный холестаз. Отсутствие расширения протоков при наличии механического холестаза может наблюдаться при недавней обструкции, интермиттирующей обструкции камнем общего желчного протока, выраженном склерозе стенок протоков (первичном и вторичном склерозирующем холангите) циррозе или фиброзе печени.

Лечение холестаза

Если известен причинный фактор холестаза, возможно этиологическое лечение: удаление камня, резекция опухоли, своевременная отмена лекарства, абстиненция, противовирусная, антибактериальная терапия и др. При наличии механической обструкции желчного тракта и невозможности радикального лечения необходимо восстановления

Утренняя желчи (бад Дневная диета - 1 1/2 порции стриктур, эндобротезирования, билиодигестивные анастомозы).

Общие принципы терапии холестатического синдрома

- I. Специфическое лечение.
 1. Консервативное
 2. Хирургическое
 3. Трансплантация печени.
 - II. Неспецифическое лечение.
 1. Лечение основного заболевания.
 2. Улучшение оттока желчи.
 3. Купирование кожного зуда.
 4. Лечение последствий дефицита желчи.
- Диетические ограничения

включают уменьшение животных жиров (до 40 г/сут) в диете (при наличии стеатореи), употребление маргаринов, содержащих триглицериды со средней длиной цепи (в пищевых продуктах не содержатся, их всасывание происходит без участия желчных кислот). При развитии гиповитаминозов необходима заместительная терапия витаминами перорально (витамин К – 10 мг/сут, витамин А – 25 000 МЕ/сут, D – 400-4000 МЕ/сут) или парентерально (витамин К – 10 мг/мес, витамин А – 100 000 МЕ 3 раза в мес., D – 100 000 МЕ/мес.) в зависимости от тяжести проявлений, наличия желтухи, стеатореи, ответа на лечение. При невозможности определения уровня витаминов в сыворотке лечение назначается эмпирически, особенно при наличии желтухи.

При гиповитаминозе D назначается заместительная терапия в дозе 50 000 МЕ витамина D внутрь 3 раза в неделю или 100 000 МЕ внутримышечно 1 раз в месяц (возможно использование и более высоких доз). Парентеральный путь введения предпочтительнее перорального, если уровень витамина D в сыворотке не контролируется. При сильных болях в костях назначают медленное внутривенное введение кальция (глюконат кальция 15 мг на 1 кг массы тела в течение нескольких дней), при необходимости – повторными курсами. Применяют бифосфонаты, кальцитонин, кальцийD3.

Консервативное лечение.

1. Диета (ограничение жиров в рационе), отказ от алкоголя.
2. Прекращение приема препаратов, вызывающих холестаз.

3. Антихолестатические средства - урсодезоксихолевая кислота (Урсофальк), адemetионин (Гептрал), Хофитол, Галстена.

4. Препараты с желчегонным эффектом.

5. Парентеральное введение жирорастворимых витаминов (А, D, E, К).

6. Антибиотики — при холангитах.

7. Антидиарейные средства.

8. Купирование кожного зуда (антигистаминные препараты, холестирамин, фенobarбитал, налоксон, налмефен, ондансетрон, пропofол, рифампицин, УФО и др.).

9. Кальций (Ca/D3, эстрогены, бифосфонаты).

Препаратом выбора при неструктурном холестазе во многих случаях является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — препарат, безопасность применения которого и эффективность в отношении клинических и лабораторных симптомов холестаза доказаны. УДХК представляет собой третичную желчную кислоту, образующуюся в кишечнике и печени, составляет 0,1 — 5% от общего пула желчных кислот, является нетоксичной вследствие гидрофильнос-

ти молекулы. При лечении УДХК происходит смещение пропорций составных частей желчи в сторону резкого преобладания УДХК над остальными желчными кислотами.

Положительное влияние УДХК связывается с вытеснением токсичных желчных кислот из энтерогепатической циркуляции (путем конкурентного ингибирования всасывания в подвздошной кишке), предупреждением их повреждающего действия на мембраны. Кроме того, УДХК способна непосредственно встраиваться в мембраны гепатоцитов, оказывая цитопротективное действие, а также уменьшать продукцию на поверхности гепатоцитов антигенов HLA I класса, предотвращая развитие аутоиммунных реакций (иммуномодулирующее действие). Оптимальная доза УДХК составляет 10 -15 мг/кг в сутки. Препарат принимают длительно (постоянно).

Для лечения зуда кожи используют фенobarбитал, в основе действия которого лежит индукция микросомальных ферментов печени. Лечение проводят до достижения эффекта (длительно или курсами) и контролируют с уче-

том возможного токсического действия препарата, угнетения ЦНС. При зуде эффективны холестирамин, колестипол, связывающие пруритогены в просвете кишечника; препараты назначают коротким курсом в минимальных дозах, позволяющих контролировать зуд, учитывая возможное ухудшение всасывания, в том числе жирорастворимых витаминов. При рефрактерном зуде используют плазмаферез, фототерапию (ультрафиолетовое облучение).

Литература

1. Надинская М. Ю. Заболевания печени, протекающие с синдромом внутрипеченочного холестаза. — *Consilium medicum*. 2001. - Т. 4., №6. — С. 286 — 292.
2. Кан В.К. Диагностика и лечение больных с синдромом холестаза. // *Русский медицинский журнал*. — 1998. - №7.
3. Florkmeier V. *Cholestatic Liver Disease*. Dr. Falk Pharma GmbH, 2002.
4. Eisenburg J. *Cholestasis Guiding Symptom in Liver Disease: Pathogenesis and Clinical Pictures*. Dr. Falk Pharma GmbH, 2003.
5. Jorge A.D., Leuschner U. *Primary biliary cirrhosis*. Dr. Falk Pharma GmbH, 2001.

Cholestasis: Pathogenesis, Diagnostic and Treatment Approaches.

I.L. Klyaritskaya

The article contains modern approaches to etiology and pathogenesis of cholestatic syndrome. The diseases accompanying by cholestasis are reviewed. Modern concepts of non-specific treatment with ursodeoxycholic acid as well as specific therapy depending on the origin of cholestasis are presented.

Синдром холестаза: патогенез, діагностичні підходи, стратегії лікування

І.Л. Кляритьська

У статті викладені сучасне розуміння етіології та патогенезу холестатичного синдрому. Наведені захворювання супутні до холестатичного синдрому. Викладені сучасні концепції терапії холестатичного синдрому із застосуванням урсодезоксихолевої кислоти в залежності від етіології холестаза.