

СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗА: ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ КАЖДОМУ ВРАЧУ

О.Я. Бабак

Институт терапии им. А.Т. Малой АМН Украины, Харьков

Ключевые слова: холестаз, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение.

Синдром холестаза является довольно частым проявлением заболеваний печени и билиарного тракта. Организационно и исторически сложилось так, что диагностикой и лечением данного синдрома и заболеваний, связанных с ним, занимаются узкие специалисты. Так, врачи-гастроэнтерологи в подавляющем большинстве случаев сталкиваются с синдромом внутрипеченочного холестаза, который сопровождает такие поражения печени, как гепатиты и циррозы различной этиологии, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит и др. Внепеченочный холестаз — прерогатива хирургов и онкологов. Вместе с тем, как свидетельствуют данные статистики, синдром холестаза может быть первым и/или единственным проявлением нарушения функции печени вследствие целого ряда иных причин, которые являются основанием для обращения к врачам-терапевтам и семейным врачам (врачам общей практики). Примером могут служить частые случаи обращения по поводу кожного зуда беременных, или женщин, принимающих пероральные контрацептивы и считающих себя практически здоровыми. Вместе с тем, врачи общей практики менее, чем их коллеги-специалисты, информированы о причинах развития, патогенетических механизмах данного синдрома, его диагностике и дифференцированных методах его коррекции.

Цель данной лекции — ознакомить врачей терапевтического профиля с современными положениями об этиологии, патогенезе, с методами диагностики и лечения синдрома холестаза.

Что понимают под термином «холестаз»?

Холестаз — уменьшение поступления желчи в двенадцатиперстную кишку вследствие нарушения ее образования (синтеза, секреции), экскреции и/или выведения (оттока).

Холестаз может развиваться при целом ряде заболеваний и являться одним из их проявлений. Он проявляется характерными для него признаками, что послужило основанием для общепринятого термина — «синдром холестаза».

Основы патофизиологии холестаза

Как известно, желчь представляет собой изоосмотическую жидкость, состоящую из воды, электролитов, органических веществ (желчных кислот и солей, холестерина, конъюгированного билирубина, цитокинов, эйкозаноидов и др.) и металлов, в частности меди. Общее количество желчи, выделяемой печенью за сутки, в среднем составляет 600 мл.

Основными органическими компонентами желчи являются желчные кислоты (ЖК), которые поступают из двух источников:

- синтезируются в гепатоцитах — первичные ЖК (холевая и хенодезоксихолевая);

- образуются из первичных ЖК в кишечнике — вторичные ЖК (дезоксихолевая, литохолевая) под действием бактерий, колонизирующих преимущественно начальные отделы толстого кишечника.

Кроме того, в печени и кишечнике могут образовываться и третичные ЖК (сульфолитохолевая, урсодезоксихолевая), которые так же, как и вторичные, участвуют в энтерогепатической циркуляции.

В норме формирование желчи проходит в три этапа: 1) захват из крови ее компонентов (ЖК, билирубина, холестерина и др.) на уровне базолатеральной мембраны; 2) метаболизм, а также синтез новых составляющих и их транспорт в цитоплазме гепатоцитов; 3) выделение их через каналикулярную (билиарную) мембрану в желчные каналулы.

В физиологических условиях транспорт ЖК из плазмы в гепатоцит осуществляется благодаря наличию в составе базолатеральных мембран K^+/Na^+ -АТФ-азы. Внутриклеточный транспорт ЖК от базолатеральной до каналикулярной мембраны гепатоцита осуществляется цитозольными протеинами (3- α -гидроксистероиддегидрогеназа, глутатион-S-трансфераза и др.). В этот процесс также вовлекаются эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи. Большое значение имеет транцитозольный везикулярный транспорт ЖК, билирубина и липидсодержащих субстанций. Время прохождения компонентов желчи от базолатеральной до каналикулярной мембраны составляет

около 10 мин. Каналикулярная секреция солей ЖК является важным этапом формирования желчи. Каналикулярная мембрана, помимо щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) и других ферментов, содержит большое количество АТФ-зависимых транспортных белков, способных перемещать компоненты желчи из цитоплазмы в просвет канальцев против градиента концентраций. В результате их функционирования в канальцы поступают ЖК и их соли, а также ряд других осмотически активных веществ (глутатион, гидрокарбонаты), которые участвуют в формировании двух фракций желчи — зависимой и независимой от ЖК, составляющих по 225 мл/сут каждая. Вода диффундирует в каналикулы по осмотическому градиенту из синусоидов через плотные межклеточные соединения в среднем по 150 мл/сут. Ток желчи в каналикулах прямо пропорционально зависит от содержания в них ЖК и обеспечивается сократительной функцией микрофиламентов. Из каналикул желчь через промежуточные каналы Геринга поступает в экстралобулярные желчные протоки. Эпителий протоков секретирует гидрокарбонаты и воду, формируя окончательно состав желчи. Нормальное секреторное давление желчи составляет 15—25 см вод. ст.

В результате функционирования этих транспортных систем ЖК и их соли, а также ряд осмотически активных веществ (глутатион, гидрокарбонаты) из синусоидов поступают в каналикулы. Ток желчи во всей системе протоков зависит от темпов ее образования. Из каналикулов желчь через вставочные каналы Геринга поступает в желчные протоки, которые, соединяясь между собой, образуют интралобулярные, а затем и общий желчный проток. Эпителий протоков секретирует гидрокарбонаты и воду, формируя тем самым окончательный состав желчи, поступающей по внепеченочному желчному протоку (хоledоху) в двенадцатиперстную кишку.

В норме секреция желчи определяется функцией ряда мембранных транспортных систем гепатоцита и холангиоцита, а также функциональной сохранностью аппарата секреции желчи. Следовательно, патологический процесс, нарушающий нормальное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку, может локализоваться на любом участке билиарного тракта: от синусоидальной мембраны гепатоцита до дуоденального сосочка. В зависимости от его локализации выделяют две разновидности холестаза — вне- и внутрипеченочный.

Внепеченочный холестаз формируется при механической обструкции магистральных внепеченочных или главных внутрипеченочных протоков.

Внутрипеченочный холестаз развивается при отсутствии обструкции магистральных желчных протоков. При внутрипеченочном холестазе наблюдаются: уменьшение канальцевого тока желчи, печеночной экскреции воды и/или органических анионов (билирубина, желчных кислот), накопление желчи в гепатоцитах и желчевыводящих путях, задержка компонентов желчи в крови (ЖК, липидов,

билирубина). Длительно сохраняющийся холестаз (в течение месяцев/лет) может приводить к необратимым процессам, прежде всего в печени.

Этиологические факторы, приводящие к холестазу

Этиологические факторы, непосредственно вызывающие или опосредованно способствующие развитию холестаза, многочисленны и разнообразны.

Наиболее частыми причинами внепеченочного obstructивного холестаза являются следующие: камни в общем желчном протоке, поражение поджелудочной железы (рак или другой объемный процесс в головке железы: киста, абсцесс), дуоденального сосочка (стеноз, опухоль), опухоли желчных протоков (метастатические, холангиокарцинома), в т. ч. в области бифуркации главных внутрипеченочных протоков, посттравматические стриктуры протоков (после операций, повторных желчных колик с отхождением камней — вторичный склерозирующий холангит), инфекции желчных протоков (описторхоз, аскаридоз, клонорхоз, эхинококкоз). К редким причинам относят: гемобилию, лимфаденопатию узлов в воротах печени, поражение двенадцатиперстной кишки (дивертикул, болезнь Крона), аневризму печеночной артерии.

Причины внутрипеченочного холестаза еще более многочисленны и могут быть не всегда очевидны. Любой патологический процесс в пределах печени (с поражением гепатоцитов и/или желчных канальцев) может стать причиной развития холестаза. Гепатоцеллюлярный холестаз развивается при воспалительных и невоспалительных поражениях печени. Выделяют холестатические варианты острого (чаще) и хронического гепатита различной этиологии: вирусного (особенно вызванного вирусами гепатита А, С, G, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна—Барр), алкогольного, лекарственного, аутоиммунного гепатита.

В основе внутрипеченочного холестаза лежит нарушение метаболизма компонентов желчи или формирования ее мицелл, а также нарушение проницаемости желчных капилляров.

Холестатическая желтуха с внутрипеченочным холестазом часто развивается при лекарственных поражениях печени, вирусном гепатите, хроническом невирусном гепатите, токсических поражениях печени, первичном билиарном циррозе печени, идиопатическом доброкачественном обратном холестазе, холестатическом гепатозе беременных и др. Доброкачественный холестаз у беременных (чаще в последнем триместре) связан с гормональным влиянием на ферментные системы (преимущественно за счет эстрогенов). Такой холестаз обычно исчезает после родов самостоятельно. Отмечена связь холестаза беременных с повышенной частотой преждевременных родов и перинатальной смертностью.

Из невоспалительных поражений печени, сопровождающихся холестазом, выделяют амилоидоз, нарушения кровообращения, в том числе при зас-

тойной печени, тромбозе печеночных вен, шоковой печени.

Наследственный холестаз встречается редко. К редким наследственным формам холестаза относятся синдром Саммерскилла (доброкачественный рецидивирующий семейный холестаз) и болезнь/синдром Байлера (патологический ген находится на 18-й хромосоме — прогрессирующий внутрипеченочный семейный холестаз, имеющий фатальное течение).

В последние годы описан новый класс метаболических болезней печени: наследственный дефицит ферментов синтеза желчных кислот (3 β C₂₇-гидроксистероиддегидрогеназы, 5 β -редуктазы), доля которого в структуре болезней печени новорожденных, детей и подростков может составлять от 2 до 5%. Это нарушение может являться причиной так называемого идиопатического холестаза взрослых, приводя к билиарному циррозу при отсутствии раннего лечения первичными ЖК.

Изменения канальцевых мембран и метаболические нарушения лежат в основе внутрипеченочного холестаза при длительном парентеральном питании, а так же при приеме анаболических стероидов (тестостерона, метилтестостерона), пероральных контрацептивов, что обусловлено влиянием эстрогенов на ферменты мембран и моторику канальцев.

Следует помнить, что синдром холестаза может возникнуть в ответ на прием даже простых и часто применяемых лекарственных средств. Печень является главным органом метаболизма ксенобиотиков. Окислительный метаболизм веществ катализируется цитохром Р450-зависимой монооксигеназной системой и другими ферментами. Цитохром Р450 представлен набором белков (более 100 семейств), близких по строению, но разных по субстратной специфичности. Благодаря реакциям окисления многие ксенобиотики, первично нетоксичные для печени, способны превращаться в токсические метаболиты. В реакциях второй фазы образованные метаболиты конъюгируются с эндогенными молекулами, что приводит к уменьшению токсичности, повышению водорастворимости и облегчает выведение ксенобиотиков почками.

В настоящее время известно более 600 лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксическим действием. Лекарственные поражения печени являются причиной 2—5% госпитализаций по поводу желтухи и 10—20% случаев развития молниеносной формы печеночной недостаточности. Частота лекарственных поражений печени неодинакова в разных странах и зависит от структуры потребления лекарств. В России острые медикаментозные поражения печени выявляются у 2,7% госпитализированных больных и чаще всего связаны с приемом противотуберкулезных, антибактериальных, анальгетических, гормональных, цитостатических, гипотензивных и антиаритмических средств. В Англии первое место в этиологии фульминантной печеночной недостаточности занимает парацетамол, оттесняя на второй план острые вирусные гепати-

ты. В США ежегодно острые отравления парацетамолом, требующие госпитализации, регистрируются с частотой 29 на 100 000 населения, в Израиле — 57, в Великобритании — 200. Если лекарственное поражение печени вовремя не диагностировано, и прием медикаментов продолжается, тяжесть поражения многократно возрастает.

Лекарства, вызывающие холестатическое поражение печени, относятся к разным фармакологическим группам. Они включают: психотропные, антибактериальные, нестероидные противовоспалительные, гипогликемические, антиаритмические, иммуносупрессанты, оральные контрацептивы, анаболические стероиды и целый ряд других средств (табл. 1).

Поражение печени у пациентов молодого возраста чаще всего может возникнуть в связи с приемом аспирина, вальпроевой кислоты, в пожилом возрасте — после употребления изониазида, парацетамола, галотана. У женщин лекарственное поражение печени развивается чаще, чем у мужчин, вероятно, вследствие меньшей массы тела и подверженности аутоиммунному гепатиту (поражение печени при приеме алкоголя, метилдопы, нитрофурантоина и т. д.). Регулярное употребление алкоголя, а также нескольких гепатотоксичных лекарственных средств потенцирует гепатотоксичность каждого из них. Так, известно, что парацетамол гепатотоксичен только в очень больших дозах или при ослаблении детоксикационной функции печени. Накопление его токсического метаболита в больших дозах вызывает гибель гепатоцитов.

Передозировка парацетамола — вторая по частоте причина смерти от отравлений в США. У больных, не злоупотребляющих алкоголем, парацетамол гепатотоксичен в дозе > 7,5 г. Смертельный исход возможен после приема > 140 мг/кг препарата (10 г для мужчин с массой тела 70 кг). Риск отравления парацетамолом возрастает у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, по причине индукции этанолом системы цитохрома Р450, недостаточного питания и низкого уровня глутатиона (внутриклеточного протектора, обычно обнаруживаемого в гепатоцитах) возрастает в десять раз. Токсичность парацетамола также усиливает прием изониазида.

Риск развития гепатита с холестазом в послеоперационный период в результате применения галотанового наркоза составляет 1 на 10 000 пациентов, а после применения такого наркоза более двух раз — увеличивается до 7 на 10 000.

Приблизительно у 20% больных, принимающих изониазид, через 4—6 мес после начала лечения может развиваться гепатит с низкой степенью активности без явных клинических проявлений. Риск возникновения гепатита с развернутой клинической картиной составляет 0,3% у лиц в возрасте от 20 до 34 лет, 1,2% — от 35 до 49 лет и 2,3% — старше 50 лет.

До появления пероральных контрацептивов адениты печени встречались крайне редко. После того, как в 1970 г. была показана связь между приме-

Таблиця 1. Препараты, прием которых может вызвать поражение печени с синдромом холестаза

Фармакологическая группа	Препарат	Характер поражения печени
Нестероидные противовоспалительные препараты	Аспирин Парацетамол Сулиндак Диклофенак Вольтарен Ибупрофен Пироксикам Напроксен	Гранулемы печени Воспаление слизистой оболочки желчных протоков, некроз гепатоцитов
Препараты золота		Гранулемы печени
Противоопухолевые средства	Флоксуридин 6-Тиогуанин Винкристин Метотрексат Флутамид	Склерозирующий холангит Эндофлебит печеночных вен Эндофлебит печеночных вен Острая дистрофия печени, хроническая жировая дистрофия печени, фиброз Билирубинемия
Средства для наркоза	Галотан Энфлуран Метоксифлуран Изофлуран	Нарушения структуры и функций печени
Антибиотики и фунгициды	Тетрациклин Эритромицин Амоксициллин Ампициллин Рифампицин Изониазид Кетоконазол	Реакция гиперчувствительности Гранулемы печени, молниеносный гепатит Молниеносный гепатит
Сульфаниламиды	Триметоприм-сульфаметоксазол Сульфасалазин	Смешанный тип поражения Гепатоцеллюлярное поражение
Нитрофураны	Нитрофурантоин	Реакция гиперчувствительности, гепатоцеллюлярное поражение
Противосудорожные средства	Вальпроевая кислота	Нарушение функции печени
Психотропные средства	Амитриптилин Хлорпромазин Диазепам Карбамазепин Имипрамин	Нарушения структуры и функций печени
Антигипертензивные	Дилтиазем Гидралазин Каптоприл Эналаприл Метилдопа	Гепатоцеллюлярное поражение Гранулемы в печени Гепатит Острый и хронический гепатиты
Антиаритмические	Хинидин Амиодарон Новокаинамид Нифедипин	Угнетение ферментных транспортных систем гепатоцитов Ограниченные некрозы гепатоцитов Диффузные гранулемы Гепатоцеллюлярный холестаз
Антисекреторные	Ранитидин Циметидин	Гепатоцеллюлярное поражение
Иммуносупрессоры	Азатиоприн 6-Меркаптопурин Циклоспорин А	Эндофлебит печеночных вен

Продолжение табл. 1

Фармакологическая группа	Препарат	Характер поражения печени
Пероральные контрацептивы	Эстрогены	Аденомы печени, пелиоз, гранулемы печени, каналикулярный холестаз
Анаболические стероиды	Тестостерон Метилтестостерон	Пелиоз, каналикулярный холестаз
Противоподагрические средства	Аллопуринол	Гранулемы печени
Антидиабетические средства	Препараты сульфонилмочевины: толбутамид, толазимид, ацетогексамид, глибурид, хлорбутамид	Гепатоцеллюлярный и смешанный холестаз
Препараты для лечения щитовидной железы	Производные тиомочевины: пропилтиоурацил	Гепатоцеллюлярный и смешанный холестаз

нением противозачаточных таблеток и образованием аденом печени, появилось множество дополнительных сообщений, подтверждающих данный факт. Доказано, что после пяти лет использования пероральных контрацептивов риск возникновения аденом печени возрастает в 116 раз. Прекращение приема эстрогенсодержащих препаратов часто приводит к обратному развитию аденом, а беременность — к рецидивированию заболевания. Причиной появления аденом печени может стать и применение анаболических стероидных гормонов. Такая опухоль, как правило, довольно длительное время характеризуется отсутствием клинической симптоматики.

Таким образом, любой патологический процесс, протекающий в пределах печени (с поражением гепатоцитов и/или желчных канальцев), может сопровождаться холестазом (гепатоцеллюлярным или канальцевым). В одних случаях этиологические факторы холестатического поражения печени известны (лекарства, вирусы), в других — нет (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит). При ряде заболеваний (склерозирующий холангит, гистиоцитоз X) поражаются как вне-, так и внутрипеченочные протоки. Ниже перечислены заболевания и патологические состояния, которые сопровождаются синдромом внутрипеченочного холестаза:

- синдром «исчезающих желчных протоков» (дуктопения);
- атрезия (гипоплазия) вне-, внутрипеченочных протоков: синдромная (Аладжилля), несиндромная;
- первичный билиарный цирроз печени;
- первичный склерозирующий холангит;
- саркоидоз;
- инфекционный холангит (бактерии, вирусы, простейшие);
- лекарственный холангит;
- гистиоцитоз X;
- муковисцидоз;
- реакция отторжения трансплантата;

- болезнь «трансплантат против хозяина»;
- идиопатическая дуктопения взрослых;
- холангиокарцинома;
- гепатит (острый, хронический): вирусный, алкогольный, лекарственный, аутоиммунный;
- дефицит α_1 -антитрипсина (у новорожденных);
- амилоидоз;
- нарушения кровообращения: застойная печень, тромбоз печеночных вен.

Патогенез синдрома холестаза

В основе развития холестаза лежат нарушения транспортных процессов, как на клеточном, так и на органном уровнях.

Основную роль в развитии холестаза, причиной которого явились органические нарушения (на уровне протоковой системы или дуоденального сосочка), чаще — механическая обструкция оттока желчи, играет повышение давления в желчных протоках (желчная гипертензия более 15—25 см вод. ст. приводит к подавлению секреции желчи). При внепеченочном холестазе пролиферация желчных протоков и изменения гепатоцитов развиваются уже через 36 ч после обструкции желчных протоков. А примерно через 2 недели степень изменений в печени уже не зависит от продолжительности холестаза.

Врожденное отсутствие некоторых транспортных белков объясняет снижение функции канальцев с развитием прогрессирующего системного внутрипеченочного холестаза.

Внутрипеченочный холестаз может развиваться на уровне гепатоцита или внутрипеченочных желчных протоков. Соответственно выделяют интралобулярный холестаз, обусловленный поражением гепатоцитов (гепатоцеллюлярный) или канальцев (каналикулярный), а также экстралобулярный (дуктулярный), связанный с поражением междольковых желчных протоков.

Гепатоцеллюлярный и каналикулярный холестазы могут быть обусловлены вирусным, алкоголь-

ным, лекарственным, токсическим поражением печени, застойной сердечной недостаточностью, эндогенными метаболическими нарушениями (холестаз беременных, муковисцидоз, α_1 -антитрипсиновая недостаточность и др.).

Экстралобулярный (дуктулярный) холестаз характерен для первичного билиарного цирроза печени и первичного склерозирующего холангита, этиология которых неизвестна, а также для некоторых заболеваний с известными причинами, например, для вторичного склерозирующего холангита.

К наиболее распространенным механизмам лекарственного поражения печени относят: прямое или не прямое токсическое действие на гепатоциты (внутренний гепатотоксин) и идиосинкразическая стимуляция гипериммунных реакций.

Внутренние гепатотоксины — фосфор, четыреххлористый углерод, парацетамол и хлороформ — оказывают прямое повреждающее действие на печень посредством образования ковалентных связей с клеточными макромолекулами (перекисью водорода, перекисными соединениями липидов или гидроксильными радикалами), что, в свою очередь, приводит к нарушению целостности клеточных мембран и инактивизации важнейших ферментных систем.

К препаратам, вызывающим идиосинкразические реакции, относятся, например, фенитоин, изониазид, галотан и вальпроевая кислота. Идиосинкразические реакции развиваются независимо от дозы препарата и не воспроизводятся у животных. Клинические проявления гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, эозинофилия) одинаковы у всех пациентов. Вместе с тем, механизм повреждающего воздействия этих лекарственных средств изучен недостаточно.

Независимо от этиологической причины, при гепатоцеллюлярном и каналикулярном холестазах преимущественно поражаются транспортные системы мембран, а для экстралобулярного холестаза характерно повреждение эпителия желчных протоков. В патогенезе внутрипеченочного холестаза важную роль играет нарушение функций базолатеральной, синусоидальной и каналикулярной мембран. Состав и текучесть плазматических мембран гепатоцитов оказывают влияние на активность ферментов и рецепторов. Мембранная текучесть определяется соотношением фосфолипидов к холестерину. Сниженная мембранная текучесть обычно связана с повышенным содержанием холестерина, что имеет место при лекарственном холестазах.

К клеточным механизмам холестаза относят: нарушение синтеза Na^+/K^+ -АТФ-азы и транспортных белков или их функции под влиянием ряда повреждающих факторов — желчных кислот, медиаторов воспаления (цитокинов — фактор некроза опухоли, интерлейкин- 1β и др.), эндотоксина, эстрогенов, лекарств и др.; изменения липидного состава/проницаемости мембран; нарушение целостности структур цитоскелета и канальцев (микрофиламентов, обуславливающих моторику канальцев).

Некоторые желчные кислоты, обладающие выраженными поверхностно-активными свойствами, накапливаясь при холестазах, могут вызывать повреждение клеток печени и усиливать холестаз. Токсичность желчных кислот зависит от степени их липофильности (и соответственно гидрофобности). К гепатотоксичным относят хенодезоксихолевую (первичную желчную кислоту, синтезирующуюся в печени из холестерина), а также литохолевую и дезоксихолевую кислоты (вторичные кислоты, образующиеся в кишке из первичных под действием бактерий). 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 — запрограммированную смерть клетки (происходит повышение внутриклеточной концентрации магния с последующей активизацией магнийзависимых трипсиноподобных ядерных протеаз-эндоуклеаз и деградацией ДНК), а также аберрантную, не наблюдаемую в норме, экспрессию антигенов HLA I класса на гепатоцитах, HLA II класса на эпителиальных клетках желчных протоков, которая может быть фактором развития аутоиммунных реакций против гепатоцитов и желчных протоков.

Повреждение гепатоцитов уменьшается за счет перемещения канальцевых белков-переносчиков желчных кислот в синусоидальную мембрану, в результате чего меняются полярность гепатоцита и направленность транспорта желчных кислот, предотвращается накопление желчных кислот в цитоплазме.

К патоморфологическим признакам холестаза относят депозиты билирубина в канальцах, гепатоцитах, макрофагах. При этом происходят изменения в желчных протоках (пролиферация, десквамация эпителия, фиброз), портальных трактах (склероз), печеночных дольках, гепатоцитах («перистая дегенерация»), ткани печени (фокальные и ступенчатые некрозы, лимфогистиоцитарные инфилтраты, депозиты меди).

Для холестаза характерно поступление в кровь, а следовательно, и в ткани, различных компонентов желчи, преимущественно желчных кислот, и их дефицит или отсутствие в просвете двенадцатиперстной кишки и других отделах кишечника. Избыточная концентрация компонентов желчи в печени и тканях организма вызывает печеночные и системные патологические процессы, обуславливающие соответствующие клинические и лабораторные проявления болезни.

Классификация холестаза

Холестаз подразделяют на:

- острый и хронический;
- желтушный и безжелтушный;
- вне- и внутripеченочный.

В свою очередь, внутрипеченочный холестаз в зависимости от уровня повреждения может быть классифицирован на внутридольковый (печечно-канальцевый) и междольковый (протоковый). Внутридольковый холестаз вызывается недостаточной секрецией желчи клетками печени и желчными канальцами из-за повреждений клеточных органелл. Междольковый холестаз связан с деструкцией и уменьшением количества малых междольковых протоков — дуктул, дукт.

Клинические проявления синдрома холестаза

Основные клинические проявления синдрома холестаза (как острого, так и хронического) — зуд кожи и желтуха. Зуд приблизительно в 20—25% случаев сопровождается холестазом любого происхождения. Он является характерным симптомом таких заболеваний, как первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, хронические гепатиты, а также внепеченочной билиарной обструкции (вследствие холелитиаза, индуративного панкреатита, рака головки поджелудочной железы и фатерова соска). При этом при первичном билиарном циррозе печени зуд возникает почти во всех случаях заболевания, а при остальных заболеваниях — почти в половине. Лекарственный холестаз в ряде случаев также может сопровождаться интенсивным зудом. В частности, холестатический зуд осложняет применение оральных контрацептивов, анаболических стероидов, некоторых антибиотиков.

Холестатический зуд часто начинается на подошвах и кистях рук, затем становится генерализованным, как правило, упорным и мучительным. Причем пик расчесывания у больных приходится на ночное время, что в значительной мере ухудшает качество жизни пациентов (вплоть до суицидальных попыток).

Механизмы холестатического зуда до настоящего времени окончательно не установлены. Традиционно зуд кожи связывают с задержкой желчных кислот в коже и раздражением нервных окончаний дермы, эпидермиса. В пользу этого взгляда свидетельствуют: 1) появление зуда при экспериментальном внутрикожном введении желчных кислот человеку и 2) быстрое исчезновение зуда после устранения билиарной обструкции, его значительное облегчение при приеме препаратов, снижающих концентрацию в крови эндогенных холатов (ионообменных смол, урсодезоксихолевой кислоты и др.). В то же время данная теория содержит целый ряд противоречий. Так, не удается выявить прямую корреляцию между выраженностью зуда и уровнем желчных кислот в крови. Нередко уменьшение или исчезновение кожного зуда наблюдается в терминальной стадии печеночной недостаточности даже при значительно повышенной концентрации желчных кислот. Кроме того, нередко имеет место отсутствие зуда у больных с холестазом при высоком уровне желчных кислот. В последние годы в развитии холестатического зуда признается ведущая роль централь-

ных механизмов — повышение опиоидергического тонуса и активизация сенсорных зон в коре головного мозга. Предполагают, что эндогенные опиатные пептиды могут вызывать зуд, воздействуя на центральные нейротрансмиттерные механизмы (косвенным подтверждением этого может служить повышение уровня опиоидов в организме при холестазе и уменьшение или исчезновение зуда при применении антагонистов опиатных рецепторов).

Скорее всего, в формировании зуда при холестазе играют роль оба механизма — центральный и периферический.

К другим симптомам холестаза можно отнести: нарушение всасывания жиров (стеаторея, похудание), кожные проявления (ксантомы, гиперпигментация кожи).

Маркерами 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), отражающие задержку липидов в организме. Туберозные ксантомы (в виде бугорков) обнаруживаются на разгибательных поверхностях в области крупных суставов, ягодиц, в местах, подвергающихся давлению, в рубцах. Могут поражаться оболочки сухожилий, кости, периферические нервы. Локальные скопления ксантомных клеток обнаруживаются в печени. Образованию ксантом предшествует гиперхолестеринемия выше 450 мг/дл на протяжении 3 мес и более. Ксантомы могут подвергаться обратному развитию при снижении уровня холестерина (устранение холестаза, печеночно-клеточная недостаточность).

Недостаточное содержание желчных кислот в просвете кишечника сопровождается нарушением всасывания жиров, развитием стеатореи, похуданием, дефицитом жирорастворимых витаминов (А, D, К, Е). Выраженность стеатореи, как правило, соответствует степени желтухи. Цвет стула является надежным индикатором обструкции желчевыводящих путей (полной, интермиттирующей, разрешающейся).

Гиповитаминоз витамина А («куриная слепота») проявляется нарушением зрения.

Дефицит витамина D является одним из звеньев печеночной остеодистрофии (при хроническом холестазе). Поражение костей (остеопороз, реже остеомалация) может проявляться тяжелым болевым синдромом в грудном или поясничном отделе позвоночника, спонтанными переломами при минимальных травмах, особенно ребер, компрессионными переломами тел позвонков. Патология костной ткани усугубляется нарушением всасывания кальция (связывание кальция с жирами в просвете кишечника, образование кальциевых мыл). В патогенезе остеопороза при хронических холестатических заболеваниях печени помимо витамина D участвуют многие факторы: кальцитонин, паратгормон, гормон роста, половые гормоны, внешние факторы (обездвиженность, непол-

ноценное питание, уменьшение мышечной массы), уменьшение пролиферации остеобластов под действием билирубина. Гиповитаминоз D усугубляется при неадекватном поступлении витамина D с пищей и недостаточном пребывании на солнце.

Показатели дефицита витамина К (необходимо для синтеза в печени факторов свертывания) являются геморрагический синдром и гипопротромбинемия, которые достаточно быстро купируются при парентеральном введении витамина К.

Клинические проявления дефицита витамина Е наблюдаются преимущественно у детей и включают мозжечковую атаксию, периферическую полинейропатию, дегенерацию сетчатки. У взрослых больных уровень витамина Е всегда снижен при уровне билирубина сыворотки более 100 мкмоль/л (6 мг/дл), однако специфические неврологические синдромы не развиваются.

При наличии камней или после операций на желчных протоках, особенно у больных с печеночно-кишечными анастомозами, часто наблюдается бактериальный холангит (классическую триаду составляют боли в правом подреберье, лихорадка с ознобами, желтуха). Иногда длительный холестаз сам по себе может осложниться образованием камней в желчной системе.

При формировании билиарного цирроза печени обнаруживаются признаки портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности. Особенности билиарного цирроза (в отличие от других видов цирроза) являются: большие размеры печени, зеленый цвет и гладкая или мелкозернистая ее поверхность при лапароскопии или лапаротомии, четко очерченные узелки на поверхности печени. Клинические признаки билиарной гипертензии — упорный метеоризм, асцит, спленомегалию. О печеночно-клеточной недостаточности можно судить по наличию у пациента потери массы тела, атрофии мышц, гипоальбуминемии и др.).

В ряде случаев при выраженной инфильтрации печени, фиброзе желчных протоков и портальных трактов (что характерно для первичного билиарного цирроза печени и первичного склерозирующего холангита) портальная гипертензия может развиваться и в отсутствие цирроза печени (по пресинуoidalному механизму). Синтетическая и детоксикационная функции печени при холестазе долгое время остаются сохраненными. При длительности холестатической желтухи 3—5 лет развивается печеночно-клеточная недостаточность.

Из гематологических показателей холестаза клинико-диагностическое значение имеют: ЩФ, ГГТП, лейцинаминопептидаза, 5-нуклеотидаза, билирубин (прямой), холестерин, липопротеиды, ЖК. При явлениях холестаза в сыворотке крови повышается уровень всех компонентов желчи, прежде всего желчных кислот (в полтора раза и более). Уровень билирубина сыворотки (конъюгированного) повышается в течение первых 3 недель холестаза, 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). Однако следует отметить, что повышение уровня конъюгированного билирубина является хотя и важным, но необязательным лабораторным признаком холестаза. Биохимическими маркерами последнего являются ЩФ и ГГТП (как следствие усиления синтеза ферментов под влиянием желчных кислот), а также лейцинаминопептидаза и 5-нуклеотидаза.

При хроническом холестазе может (непостоянно) повышаться уровень липидов: холестерина, фосфолипидов, триглицеридов, липопротеидов, в основном за счет фракции низкой плотности. При этом характерным является тот факт, что, несмотря на высокое содержание липидов, сыворотка не имеет молочного вида, что обусловлено поверхностно-активными свойствами фосфолипидов, поддерживающих другие липиды в растворенном состоянии. К симптомам, связанным с задержкой липидов в организме, относят ксантомы на коже, внутренних органах, в том числе на оболочках нервных стволов с проявлениями полинейропатии. В терминальной стадии поражения печени уровень холестерина может снижаться.

В периферической крови возможно появление мишеневидных эритроцитов (вследствие накопления холестерина в мембранах и увеличения площади клеточной поверхности).

Повышение активности трансаминаз — аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), как правило, не столь значительно, как повышение уровня маркеров холестаза (если последний не обусловлен активным гепатитом). Даже если уровень трансаминаз повышен, он чаще всего ниже уровня ферментов холестаза и только при быстро прогрессирующем холестазе уровень АсАТ и АлАТ резко возрастает, особенно при внепеченочном обструктивном синдроме (при острой обструкции магистральных протоков активность АсАТ, АлАТ может быть очень высокой — более 10 верхних пределов нормы, как при остром гепатите).

Диагностика холестаза

Клиническая диагностика

При обследовании больного с холестазом необходимо дифференцировать внутри- и внепеченочный холестаз. Прежде всего, начинать такое разграничение необходимо на основании тщательного сбора данных анамнеза и объективного обследования. Обязательным является исключение «хирургического» внепеченочного холестаза, который может протекать под маской «терапевтического» внутрипеченочного. Однако следует помнить, что результаты клинических и биохимических исследований при внутри- и внепеченочном холестазе могут быть сходными. В некоторых случаях внепеченочная обструкция ошибочно расценивается как внутрипеченочный холестаз и наоборот.

В пользу механической обструкции с развитием желчной гипертензии могут свидетельствовать боли в животе (что наблюдается при камнях или опухлях в протоках), наличие пальпируемого желчного пузыря. 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 далекозашедшие изменения или опухолевое поражение печени (первичное или метастатическое).

К наиболее частым заболеваниям, при которых ведущим синдромом является холестаз, относятся хронические заболевания, приводящие к заращению желчных протоков (так называемый синдром «исчезающих желчных протоков»). Классическими примерами синдрома «исчезающих желчных протоков» являются первичный билиарный цирроз печени и первичный склерозирующий холангит — аутоиммунные деструктивные холангиты неизвестной этиологии, при которых основную массу воспалительных клеток вокруг протоков составляют цитотоксические Т-лимфоциты. При первичном билиарном циррозе мишенью поражения являются мелкие внутрипеченочные желчные протоки. 90% таких больных составляют женщины, средний возраст — 50 лет. Начальные проявления, как правило, уже наблюдаются в возрасте старше 30 лет. Постоянным спутником данного заболевания является синдром Шегрена (75% случаев); у 20% больных выявляют поражение щитовидной железы. При первичном склерозирующем холангите поражаются как вне-, так и внутрипеченочные протоки. Болеют преимущественно мужчины молодого возраста (2/3 больных, средний возраст — 40 лет), заболевание может поражать детей (в том числе первого года жизни) и стариков (80 лет и старше). У 50—90% больных наблюдается сочетание первичного склерозирующего холангита с неспецифическим язвенным колитом, у 10—13% — с болезнью Крона, у 10—25% — изолированная форма болезни. Течение этих двух заболеваний неблагоприятно, у большинства больных формируется билиарный цирроз печени. У 20% больных с первичным склерозирующим холангитом развивается холангиокарцинома.

В группу заболеваний, составляющих синдром «исчезающих желчных протоков», входят также: аутоиммунный холангит (соответствующий по морфологическим, клиническим проявлениям, первичному билиарному циррозу печени, но отличающийся отсутствием антимитохондриальных антител); хроническая реакция отторжения трансплантата, болезнь «трансплантат против хозяина»; саркоидоз; холангит известной этиологии (при цитомегаловирусной инфекции, криптоспориidioзе на фоне иммунодефицитных состояний, в том числе СПИДа); рецидивирующий бактериальный холангит при инфицировании кист внутрипеченочных протоков (болезни Кароли); формы холестаза у детей (в последнее время все чаще описывают у подростков и взрослых — атрезия или гипоплазия

желчевыводящих путей (внепеченочных, внутрипеченочных или их сочетания); муковисцидоз.

Атрезия/гипоплазия желчевыводящих путей рассматривается как деструктивный холангит с ранним началом в ответ на неустановленный этиологический фактор (возможно, внутриматочную или постнатальную вирусную инфекцию, лекарства). В основе муковисцидоза лежит обтурация желчных путей гипервязкой желчью в результате генетически обусловленного нарушения транспорта хлора. В круг дифференциального диагноза синдрома «исчезающих желчных протоков» входит и так называемая идиопатическая дуктопения взрослых. Диагноз устанавливается при выявлении деструктивного холангита, дуктопении (при морфологическом исследовании печени должно быть изучено не менее 20 порталных трактов); необходимо исключение всех причин внутри- и внепеченочного холестаза, в том числе опухоли печени и воспалительных заболеваний кишечника. Нозологическая самостоятельность идиопатической дуктопении взрослых окончательно не установлена.

Лекарственный холестаз может быть острым или хроническим, развиваясь через несколько дней (недель) после приема лекарственных средств. Как правило, гепатит или холестаз возникают в период от 5 до 90 дней после первого приема препарата. В случае гепатоцеллюлярного типа поражения отмена препарата приводит к улучшению биохимических показателей в течение двух недель, в то время как при холестатическом или смешанном типе поражения положительная динамика может отсутствовать в течение четырех недель. Биохимические сдвиги, существующие более длительное время, позволяют предположить наличие сопутствующего заболевания печени или иную этиологию имеющихся нарушений (вирусный или аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит и т. д.).

Прежде чем поставить диагноз лекарственного поражения печени, необходимо исключить другую возможную этиологию заболевания — вирусную, токсическую, сердечно-сосудистую, наследственную и злокачественную. Помощь в проведении дифференциальной диагностики оказывают тщательный сбор анамнеза, оценка результатов прошлых лабораторных исследований и объективное обследование больного. Доказательства лекарственного поражения печени часто можно получить путем отмены предполагаемого «причинного» препарата и наблюдая за пациентом. При прекращении приема препарата выздоровление может быть длительным — до нескольких месяцев и даже лет; в ряде случаев поражение печени прогрессирует с развитием цирроза печени (например, при нитрофурановом поражении).

При вирусном гепатите холестаз является фактором неблагоприятного ответа на противовирусную терапию α -интерфероном. При этом токсичные желчные кислоты ингибируют сигнальные механизмы интерферона (индукцию антивирус-

ных белков в клетке) путем прямого блокирования антивирусных белков в гепатоцитах и мононуклеарных клетках крови, угнетения транскрипции антивирусных белков.

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика холестаза основывается на определении в крови ЩФ, ГТПП, общего билирубина и его фракций, холестерина, аминотрансфераз (АсАТ, АлАТ). Это тот минимальный набор биохимических тестов, который позволяет не только подтвердить, но и с определенной степенью достоверности установить уровень холестаза и основной механизм развития. Исследования других показателей: изоферментов ЩФ, лейциноаминопептидазы, 5-нуклеотидазы, ЖК — не имеют преимуществ перед вышеуказанными показателями и несущественно повышают их диагностическую значимость. Определенное значение имеет выявление в моче билирубина и уробилиногена.

Повышение уровня ЩФ в крови считается характерным признаком холестаза. Однако это может наблюдаться при ряде физиологических состояний (в периодах роста, II и III триместрах беременности), при переливании плацентарного альбумина, а также при различных заболеваниях: костей (болезни Педжета, деформирующем остеоартрозе, остеомалации, переломах, асептических некрозах, опухолях, метастатических поражениях печени), при гипертиреозе, гиперпаратиреозе, акромегалии, цистаденоме поджелудочной железы, злокачественной лимфоме и других опухолях, сердечной недостаточности, интестинальной ишемии.

В редких случаях при наличии признаков холестаза уровень ЩФ может быть нормальным или даже низким. Это может быть обусловлено несколькими причинами: врожденной гипофосфатемией,

дефицитом магния и цинка, необходимых для активизации фермента, пернициозной анемией, гипотиреозом, кахексией, лечением антикоагулянтами. Этот феномен объясняют отсутствием дефицита кофакторов данного фермента (цинка, магния, V_{12}). Также следует учитывать, что у пожилых больных отмечается более низкий уровень упомянутого фермента, чем у молодых.

Повышение уровня ГТПП также является довольно специфичным и постоянным признаком внутрипеченочного холестаза. В то же время при высоком уровне ЩФ и нормальном уровне ГТПП следует предполагать наличие или внепеченочных причин повышения ЩФ, или врожденных дефектов метаболизма ЖК.

Конъюгированная гипербилирубинемия может являться признаком холестаза лишь в том случае, если одновременно отмечается повышение уровня билирубина и ЩФ. Такое сочетание свидетельствует о тяжелом поражении гепатоцитов или желчных протоков. В то же время нормальный уровень билирубина не исключает холестаза.

Гиперхолестеринемия является частым, но непостоянным признаком холестаза. При тяжелых паренхиматозных поражениях печени, и особенно при развитии ее цирроза, содержание холестерина в крови обычно снижается. Низкий уровень холестерина при холестатических поражениях печени является неблагоприятным прогностическим признаком. При внутрипеченочном экстралобулярном, так же как и при внепеченочном холестазе нередко отмечается гиперлипидемия за счет липопротеидов низкой плотности (α_2 -и β -фракции) и особых X-липопротеидов. Уровень сывороточных аминотрансфераз при внутрипеченочном холестазе остается нормальным или его повышение не превышает нормальные показатели в 2—2,5 раза.

Таблица 2. Перечень лабораторных тестов, предусмотренных при диагностике заболеваний, сопровождающихся синдромом холестаза

Исследование	Лабораторный маркер	Метод
Биохимические тесты, отражающие функцию печени	ЩФ, АлАТ, АсАТ, альбумин, амилаза, билирубин и его фракции, ГТПП	Кинетический
Гормональный статус	Тироксин, трийодтиронин, ТТГ, прогестерон, тиреоглобулин, антитела к тиреопероксидазе	ИФА
Диагностика вирусов гепатита	A, B, C, D, G	ИФА, ПЦР
Герпетические инфекции	Вирус простого герпеса 1 + 2 типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр	ИФА, ПЦР
Аутоиммунные и иммунопатологические заболевания	Антиядерные антитела, антитела к нативной ДНК, I2-микроглобулин, РФ	ИФА
Онкомаркеры	Альфафетопротеин, раковоэмбриональный антиген, простатспецифический общий и свободный антигены, СА 15-3, СА 125, СА 199	ИФА

Активность этих ферментов зависит главным образом от патологического процесса в печени, лежащего в основе холестаза.

Вместе с тем, лабораторная диагностика холестаза включает определение лабораторных маркеров заболеваний, сопровождающихся данным синдромом (табл. 2).

Большое значение для диагностики при холестазе играет морфологическое исследование ткани печени, полученной путем проведения чрескожной пункционной биопсии печени. Последняя может быть проведена только после исключения обструктивного внепеченочного холестаза (во избежание развития желчного перитонита). Изменения, обусловленные непосредственно холестазом и выявляемые при световой микроскопии, включают: билирубиноз в гепатоцитах, купферовских клетках, канальцах, а также разнообразные неспецифические изменения — расширение, фиброз портальных трактов, пролиферацию протоков (вследствие митогенного влияния желчных кислот), баллонную («перистую») дегенерацию гепатоцитов (из-за наличия желчесодержащих везикул), лимфогистиоцитарную инфильтрацию, некрозы гепатоцитов. При разрывах междольковых желчных протоков выявляются скопления желчи. Все указанные изменения носят неспецифический характер и не зависят от этиологии холестаза.

Вместе с тем, некоторые заболевания печени, сопровождающиеся холестазом, имеют характерные особенности. Так, скопления полиморфноядерных лейкоцитов в желчных протоках, а также в синусоидах могут свидетельствовать о восходящем бактериальном холангите. Морфологическими особенностями холангита при первичном билиарном циррозе печени являются гранулемы, тесно связанные со стенкой желчных протоков. Морфологической особенностью первичного склерозирующего холангита является выраженный склероз стенок протоков и вокруг протоков со сдавлением просвета протоков вплоть до полного исчезновения (облитерирующий склероз). Изменения в биоптате печени на ранних стадиях при некоторых формах внутрипеченочного необструктивного холестаза могут отсутствовать — «холестаз минимальных изменений». При разрешении холестаза морфологические изменения могут подвергаться обратному развитию.

При длительном холестазе формируется билиарный цирроз (по структуре — мелкоузловой). Хотя специфические для первичного билиарного цирроза печени и первичного склерозирующего холангита признаки при биопсии печени выявляются нечасто (10—30% случаев), что обусловлено неравномерностью поражения протоков, тем не менее биопсия печени необходима для подтверждения диагноза (при выявлении специфических признаков), установления стадии поражения (наличие цирроза). А для диагностики первичного склерозирующего холангита с преимущественным поражением мелких внутрипеченочных протоков (которое невозможно выявить при холангиографии) биопсия печени является методом выбора.



Рисунок. Диагностический алгоритм при холестазе

Инструментальная диагностика

Алгоритм диагностического обследования (рисунок) предполагает выполнение в первую очередь ультразвукового исследования, позволяющего выявить характерный признак механической блокады желчных путей — надстенотическое расширение желчных протоков (диаметр общего желчного протока более 6 мм).

При выявлении расширения протоков показано проведение холангиографии. Процедурой выбора является эндоскопическая ретроградная холангиография (ЭРХГ). При невозможности ретроградного заполнения желчевыводящих путей используется чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ). Оба метода позволяют одновременно дренировать желчевыводящие пути при их обструкции, однако при эндоскопическом подходе наблюдается меньшая частота осложнений. При ЭРХГ возможно проведение эндоскопической сфинктеротомии (для удаления камней). При подозрении на поражение протоков (камни или склерозирующий холангит) выполняют ЭРХГ. При подозрении на внутрипеченочный холестаз установить диагноз поможет биопсия печени.

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

Локализовать уровень поражения (внутри- или внепеченочный) помогает также компьютерная томография (КТ), холесцинтиграфия с иминодикусной кислотой, меченной технецием (HIDA). Перспективным является применение магнитно-резонансной холангиографии как неинвазивного метода, не уступающего по информативности контрастной рентгенографии (см. рисунок).

В качестве примеров приводим диагностические критерии заболеваний, сопровождающихся синдромом внутрипеченочного холестаза.

Критерии диагностики

при первичном билиарном циррозе печени

1. Повышение уровня ЩФ до пяти и более норм (печеночное происхождение ЩФ подтверждается одновременным повышением ГГТП, особенно в ранней стадии).

2. Содержание АлАТ и АсАТ повышается в меньшей степени, чем ЩФ и ГГТП.

Таблиця 3. Опорні пункти в діагностиці внутріпеченочного холестаза

<i>Гепатоцелюлярний холестаз</i>	
Вірусний гепатит	Фактори ризику зараження вірусами; продромальний період (при гострому гепатиті); маркери вірусів гепатиту (А, В, С, G), Епштейна—Барр, цитомегаловіруса, біопсія печінки
Алкогольний гепатит	Злоупотреблення алкоголем; «алкогольний орнамент», великі розміри печінки; біопсія печінки
Лекарственный холестаз	Зв'язок холестаза з прийомом лікарства (в течение 6 нед); покращення після відміни лікарства (не завжди); біопсія печінки
Доброякісний рецидивуючий холестаз	Раннє початок, рецидиви холестаза; міжрецидивні періоди, відсутність змін при холангіографії та біопсії печінки в міжрецидивний період, спадковий анамнез
Спадкові метаболічні порушення	Раннє початок, спадковий анамнез, нормальний рівень ГГТ, атипичні жовчні кислоти в сечі
<i>Протоковий холестаз</i>	
Атрієзія	Раннє початок, спадковий анамнез; біопсія печінки
Первичний біліарний цирроз	Серед хворих переважають жінки; в початку захворювання зуд; великі розміри печінки, антимітохондріальні антитіла; імуноглобулін класу М; біопсія печінки
Первичний склерозуючий холангіт	Зв'язок з неспецифічним язвенним колітом; холангіографія (ЕРХГ), біопсія печінки

3. Рівень сировоточного альбуміну залишається нормальним до розвитку пізньої стадії циррозу печінки.

4. Високий рівень антимітохондріальних антител M_2 .

5. Збільшення IgM і холестерину в сировотці крові.

6. Гістологічне дослідження біоптата печінки виявляє ознаки холестаза (септальний фіброз, гістіолімфоцитарні інфільтрати, проліферація зірчатих ретикулоендотеліоцитів і їх трансформація в фібробласти).

Критерії діагностики

при первинному склерозуючому холангіті

1. Лабораторні та клінічні ознаки холестаза.

2. Відсутність антимітохондріальних антител.

3. УЗІ дозволяє виключити інші ознаки холестаза.

4. При ЕРХГ — звуження внутріпеченочних протоків у вигляді четок.

5. Ректосигмоскопія з прицільною біопсією із прямої кишки для встановлення можливої зв'язки з язвенним колітом.

Критерії діагностики

при внутріпеченочному холестазі вагітних

1. Лабораторні та клінічні ознаки холестаза (типичні відхилення від норми).

2. Клінічний аналіз крові: нейтрофільний лейкоцитоз, макроцитарна та гемолітична анемія, збільшення СОЕ.

3. Біохімічні дослідження: збільшення в крові амілази та мочевої кислоти.

Лечення холестаза

Основними напрямками в лікуванні холестаза визнані: вплив на причинний фактор, відновлення порушених механізмів транспорту жовчі від базолатеральної мембрани гепатоцита до кишечника і купірування клінічних симптомів захворювання.

Якщо вдасться визначити причинний фактор холестаза, можливо етіологічне лікування. При внепеченочному холестазі етіологічне лікування, як правило, ефективно (холестатичний зуд зникає в течение 24—48 ч). Застосовуються різні види втручань для декомпресії жовчної системи: видалення каменів, резекція опухолі, дегельмінтизація тощо. При наявності механічної обструкції жовчного тракту і неможливості радикального лікування необхідно відновлення дренажу жовчі (балонна дилатація стриктур, ендопротезування, білідигестивні анастомози). При цьому ефективне відновлення жовчеотделення, як правило, призводить до зупинки холестаза.

Лікування внутріпеченочного холестаза складається з впливу як на причинний фактор, так і на основні патогенетичні механізми його розвитку.

При внутріпеченочному холестазі (алкогольному, лікарському, вірусному, метаболічному) етіологічне лікування складається з усунення або зменшення впливу етіологічного факто-

ра (своевременная отмена лекарства, абстиненция, противовирусная терапия и т. п.). Однако даже при алкогольных и лекарственных холестазах отмена препаратов и воздержание в приеме алкоголя далеко не всегда разрешают холестаз. То же относится и к подавляющему большинству других внутрипеченочных холестазов. В связи с этим таким больным назначается патогенетическая и симптоматическая терапия.

Диетические ограничения включают уменьшение животных жиров 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).

Для фармакотерапии используют любые лекарственные средства, влияющие на этиологию и патогенез болезни, если это возможно; также предпри-

нимают попытки оказать медикаментозное влияние на отдельные симптомы, например: устранить зуд, ликвидировать дефицит витаминов, улучшить процессы пищеварения и всасывания и т. д. Каждому конкретному больному необходимо применять только патогенетически обоснованную лекарственную терапию.

Как указывалось выше, основным клиническим проявлением холестаза является зуд. В распоряжении клинициста для устранения или уменьшения интенсивности зуда имеется несколько групп лекарственных средств: ионообменные смолы, индукторы печеночных ферментов, урсодезоксихолевая кислота, антагонисты опиоидных рецепторов и др. (табл. 4).

Традиционно для устранения зуда используют ионообменные смолы — так называемые секвестранты желчных кислот. Основной механизм их

Таблица 4. Средства, применяемые для лечения кожного зуда

Действующее вещество	Торговое название	Доза	Фармакодинамика
Холестирамин	Холестан Холитар Куемид Квинтан Квестран	4—16 г/сут	Связывание пруритогена в кишечнике (возможно ухудшение всасывания)
Холестипол	Холестид Лестид Холестабил	5—10 г/сут	То же
Фенобарбитал	Фенобарбитал Корвалол Корвалдин	5 мг/кг	Индукция ферментов микросом, усиление дезинтоксикационной функции печени (возможно угнетение ЦНС)
Рифампицин	Рифампицин Рифацин	до 10 мг/кг (150—450 мг/сут)	То же (возможен токсический гепатит)
Терфенадин и др. антигистаминные	Трексил	60 мг/сут	Блокада H ₁ -гистаминорецепторов
Налмефен	Ревекс *	—	Блокада опиатных рецепторов ЦНС
Налоксон	Налоксон-М Налоксона гидрохлорид Наркан	0,2 мг (в/в)	То же
Ондансетрон	Осетрон Зофран	8 мг в/в	Блокада серотониновых рецепторов
Урсодезоксихолевая кислота	Урсофальк Урсохол	10 мг/кг	Замена липофильных, токсичных желчных кислот гидрофильной, нетоксичной урсодезоксихолевой кислотой
Адеметионин (S-аденозил-L-метионин)	Гептрал	600—800 мг в/в, 1600—2400 мг внутри	Участие в реакциях трансметилирования и транссульфурирования — усиление дезинтоксикационной функции печени

Примечание. * Препарат в Украине не зарегистрирован.

действия состоит в связывании желчных кислот в кишечнике, выведении их из организма, что приводит к уменьшению общего пула желчных кислот. При этом происходит увеличение выведения билирубина, уменьшение зуда и желтухи. В связи с уменьшением обратного возврата в печень желчных кислот повышается их синтез в печени с участием холестерина, содержание которого в крови также снижается. К препаратам данной группы относятся холестирамин, коlestипол и др.

Использование индукторов фермента цитохром Р450 основано на усилении ими детоксикации в печени желчных кислот. К ним относят фенотербитал и антибиотик рифампицин. Основное условие использования этой группы препаратов — отсутствие выраженной печеночно-клеточной недостаточности. Однако данные препараты в настоящее время используются редко. Это связано со слабым действием фенотербитала и довольно частым развитием побочных эффектов рифампицина (расстройства кишечника, нарушение функции печени).

Часто применявшиеся прежде антигистаминные средства (терфенадин, тавегил) не показали значимой противозудной активности и в настоящее время в целях устранения зуда используются крайне редко.

В последние годы в лечении холестатического зуда рекомендуется применение антагонистов опиоидных рецепторов — налоксона, налмефена (за исключением зуда беременных). Лечение начинают с минимальных доз. Это связано с тем, что препараты данной группы могут при холестазах вызывать реакцию, сходную с таковой при отмене опиоидов (вплоть до галлюцинаций и дисфории). Дозу препаратов при сохранении зуда повышают осторожно и постепенно.

Блокаторы серотониновых рецепторов считаются одним из наиболее патогенетически направленных средств при холестатическом зуде. Вместе с тем, его применение требует осторожности и динамического наблюдения за функциональными пробами печени.

Урсодезоксихолевая кислота рассматривается как патогенетическая базисная терапия для устранения зуда при первичном билиарном циррозе печени, первичном склерозирующем холангите, у беременных и лекарственного зуда. Механизм противозудного действия препарата основан на его холеретическом, мембраностабилизирующем свойстве, а также способности уменьшать образование токсичных желчных кислот. Кроме того, как известно, урсодезоксихолевая кислота является одним из важных компонентов лечения холелитиаза и его профилактики.

В ряде контролируемых исследований были продемонстрированы антипруритические свойства адеметионина. Уменьшение холестатического зуда на фоне его применения объясняется снижением эффекта некоторых холестатических агентов, хотя механизм такого действия пока до конца не ясен.

При рефрактерном, несмотря на медикаментозное лечение, зуде используют плазмаферез, фото-

терапию (ультрафиолетовое облучение), гемосорбцию.

В целях устранения или уменьшения интенсивности другого, довольно частого симптома холестаза — желтухи, показано применение препаратов аминокислот, желчных кислот, синтетические гепатопротекторы, схемы применения которых представлены ниже (табл. 5).

Как видно из табл. 5, ряд представленных препаратов применяются и при изолированном, безжелтушном холестазах.

При развитии гиповитаминозов необходима заместительная терапия витаминами перорального или парентерального пути введения, в зависимости от тяжести проявлений, наличия желтухи, стеатореи, ответа на лечение. Путь введения витаминов предпочтительнее пероральный. При невозможности определения уровня витаминов в сыворотке лечение назначается эмпирически, особенно при наличии желтухи (табл. 6).

Особое внимание со стороны врача заслуживает гиповитаминоз D. При данном виде гиповитаминоза 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). При этом его парентеральный путь введения предпочтительнее перорального, в том случае, если нет возможности контролировать уровень витамина D в крови. При сильных болях в костях назначают медленное внутривенное введение кальция (глюконат кальция по 15 мг на 1 кг массы тела в течение нескольких дней), при необходимости — повторными курсами. Преимущество применения бифосфонатов и кальцитонина при поражении костей у больных с холестазом не установлено. Препараты витаминов должны применяться и для профилактики гиповитаминозов («легче предупредить, чем лечить»). Особенно это касается профилактики печеночной остеодистрофии при наличии желтухи или длительном течении холестаза. В таком случае необходимы прием препаратов кальция 1,5 г/сут, пребывание в рассеянных лучах солнечного света для синтеза в коже витамина D под действием ультрафиолетового облучения.

Следует особо отметить, что эффект от применения препаратов, используемых для лечения холестаза, как правило, оценивается больными по тому, как они влияют на клинические проявления заболевания (зуд, желтуха и др.). Врач же должен оценивать результат лечения по клиническим и лабораторным показателям — таким как размеры печени, динамика уровней гематологических маркеров холестаза и других биохимических показателей функции печени.

Препаратом выбора при необструктивном холестазах во многих случаях является урсодезоксихолевая кислота («Урсофальк») — препарат, безопасность применения которого и эффективность в отношении клинических и лабораторных симптомов холестаза доказаны. Урсодезоксихолевая кислота представляет собой третичную желчную кис-

Таблица 5. Средства, способствующие снижению билирубина в крови и уменьшению желтухи

Действующее вещество	Торговое название	Схема применения	Форма выпуска
<i>Препараты аминокислот</i>			
Адеметионин	Гептрал	400—800 мг /сут в/в, в/м 2—3 нед, потом внутрь 800—1600 мг/сут	Флакон по 400 мг с растворителем, таблетки 400 мг
Аргинина глутамат	Глутаргин	В/в капельно по 50 мл 4% р-ра на 150 мл физиол. р-ра (в тяжелых случаях до 6—8 г/сут); курс 5 дней; внутрь — по 3 таблетки 3 раза/сут, 15 дней	Таблетки 0,25 г Ампулы 4% 5 мл Концентрат 40% 5 мл
Аргинина цитрат Бетаин	Цитрагенин	Содержимое 1 ампулы на 150 мл воды, 2—3 раза/сут	Ампулы 1000 мг
Аргинин, аспарагиновая, яблочная к-ты, витамины гр. В и др.	Гепасол А	По 500 мл 1—2 раза/сут капельно	Флакон по 500 мл
<i>Препараты желчных кислот</i>			
Кислота урсодезоксихолевая	Урсофальк	10—15 мг/кг вечером, схема индивидуальна (несколько месяцев)	Капсулы 250 мг
<i>Синтетические гепатопротекторы</i>			
Антранилат алюминия	Антраль	По 200 мг 3 раза в день	Таблетки 100—200 мг
Тиоктовая (липоевая) к-та	Эспа-липон Берлитион	В/в капельно на физиол. р-ре по 300—600 мг; внутрь вначале по 200 мг 3 раза или 600 мг 1 раз/сут, потом по 200—400 мг/сут длительно	Ампулы 300 и 600 мг Таблетки 200 и 600 мг
Тиотриазолин	Тиотриазолин	В/м по 50 мг 2 раза в день 10 дней, внутрь по 200 мг 3 раза/сут 4—8 нед	Таблетки 100 мг Ампулы 20 и 50 мг
<i>Гомеопатические препараты</i>			
5 натуральных компонентов	Галстена	8—10 капель 3 раза в день за 30 мин до еды	Капли
7 компонентов растительного и 1 — минерального происхождения	Хепель	По 1 таблетке 3 раза в день под язык за 30 мин до еды	Таблетки

лоту, образующуюся в кишечнике и печени, и составляет 0,1—5% от общего пула желчных кислот, является нетоксичной вследствие гидрофильности молекулы. При лечении урсодезоксихолевой кислотой происходит смещение пропорций между составными частями желчи в сторону резкого преобладания ее над остальными желчными кислотами. Положительное влияние препарата связывается с вытеснением токсичных желчных кислот из энтерогепатической циркуляции (путем конкурентного ингибирования всасывания в подвздошной

кишке), предупреждением их повреждающего действия на мембраны. Кроме того, урсодезоксихолевая кислота способна непосредственно встраиваться в мембраны гепатоцитов, оказывая цитопротекторное действие (что показано в экспериментах на изолированных мембранах гепатоцитов, эритроцитов, клеток слизистой желудка), уменьшая продукцию на поверхности гепатоцитов антигенов HLA I класса, предотвращая развитие аутоиммунных реакций (иммуномодулирующее действие). Наряду с этим, урсодезоксихолевая кислота

Таблица 6. Фармакологическая коррекция гиповитаминозов при синдроме холестаза

Звено патогенеза	Клинические проявления	Фармакологическая коррекция
Дефицит витамина А	Нарушения темновой адаптации, снижение эластичности кожи, появление пигментных пятен, ломкость волос	Применение витамина А 25 000 МЕ/сут
Дефицит витамина D	Печеночная остео дистрофия: остеопороз, остеомалация, спонтанные переломы	Заместительная терапия 50 000 МЕ витамина D внутрь 3 раза в неделю или 100 000 МЕ в/м 1 раз/мес (предпочтительнее); при сильных болях в костях назначают глюконат кальция в/в 15 мг/кг несколько дней, при необходимости — повторными курсами; применение кальция 1—1,5 г/сут профилактически. Преимущества бифосфонатов и кальцитонина не установлены
Дефицит витамина К	Геморрагический синдром, снижение уровня протромбина	Применение витамина К (викасол) 10 мг/сут
Дефицит витамина Е	Мозговая атаксия, периферическая полинейропатия, дегенерация сетчатки	Применение витамина Е 50—100 мг/сут

оказывает желчегонное действие вследствие холе- гепатического шунта (возвращение желчи из канальцев к синусоидальной мембране через перибиллярные сплетения). Доказано, что препарат способствует размягчению холестериновых камней и способствует их разрушению, а также препятствует их дальнейшему образованию в желчном пузыре и желчных протоках. В связи с многообразными эффектами урсодезоксихолевой кислоты при заболеваниях печени она является обязательным компонентом комплексного лечения аутоиммунного гепатита, вирусного и токсического гепатитов, цирроза печени и других заболеваний печени, сопровождающихся холестатическим синдромом. Оптимальная доза препарата составляет 10—15 мг/кг в сутки. При хронических холестатических заболеваниях препарат принимают длительно (постоянно). Возможно сочетание с адеметионином.

Из препаратов, воздействующих на многие звенья патогенеза холестаза, обращает на себя внимание S-аденозил-L-метионин (адеметионин), представляющий собой биологически активное соединение, аналогичное натуральному внутриклеточному адеметионину.

Адеметионин участвует в трех наиболее важных метаболических процессах: транسمетилировании, трансульфурировании и аминопропилировании. В этих реакциях он выступает либо как донор метильной группы, либо как индуктор ферментов. При внутрипеченочном холестазе снижение вязкости мембран вследствие избыточного отложения в них холестерина приводит к нарушению функционирования белковых транспортных систем, локализованных в них. Адеметионин, участвуя в реакциях транسمетилирования, одной из которых является синтез фосфатидилхолинов, по-

вышает подвижность мембран и увеличивает их поляризацию, что, в свою очередь, ведет к улучшению функционирования транспортных систем желчных кислот, связанных с мембранами гепатоцитов. В частности, улучшается функция Na^+/K^+ -АТФ-азного насоса. Реакция трансульфурирования обеспечивает синтез глутатиона — одного из наиболее важных детоксицирующих агентов. Снижение его уровня в печени, возникающее при ее хронических заболеваниях, приводит к снижению защищенности гепатоцитов от свободных радикалов, эндо- и экзогенных веществ.

Метаболит адеметионина — таурин — также играет важную роль в детоксицирующей функции печени. Таурин вовлечен в процесс конъюгации желчных кислот. Поскольку конъюгирование желчных кислот с таурином способствует увеличению растворимости соединения, снижение его содержания ведет к накоплению токсичных желчных кислот в гепатоцитах. Детоксикация желчных кислот происходит также путем их непосредственного сульфурирования. Сульфурированные желчные кислоты способны защитить мембраны клеток от разрушительного действия нессульфурованных желчных кислот, которые в высоких концентрациях присутствуют в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазе. В реакциях аминопропилирования аминопропильная группа переносится к полиаминам типа путресцина, спермина и спермидина, которые играют важную роль в структурах рибосом, что имеет отношение к стимуляции регенерации печени.

В результате лечения адеметионином нормализуется текучесть (проницаемость) клеточных мембран, повышается активность Na^+/K^+ -АТФ-азы, увеличивается энергетический потенциал клетки и таким образом улучшается захват компонентов

желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и выделение в каналы. В клетках увеличивается синтез и содержание тиолов (глутатиона, таурина, сульфатов), обладающих защитным действием от цитотоксического эффекта свободных радикалов, желчных кислот и других токсических компонентов, поступающих или образующихся в гепатоците, в том числе и биологических субстанций, ответственных за появление кожного зуда.

Основным показанием для назначения адеметионина является гепатоцеллюлярный и/или каналикулярный холестаз, в механизме которого ведущая роль принадлежит следующим факторам: 1) снижению текучести (проницаемости) базолатеральной и/или каналикулярной мембраны гепатоцитов в результате алкогольных и лекарственных поражений печени, а также при беременности; 2) ингибированию Na^+/K^+ -АТФ-азы и других мембранных переносчиков при токсических воздействиях на печень (лекарства, бактериальные субстанции, эндотоксины, например, при сепсисе); 3) нарушению целостности цитоскелета, включая каналы с блокадой внутриклеточного и каналикулярного транспорта компонентов желчи при острых и хронических гепатитах и циррозах печени различного генеза, сепсисе, возвратном (доброкачественном) внутрипеченочном холестазе, эндотоксемии, использовании пероральных контрацептивов. Применение адеметионина позволяет активно корректировать данные нарушения.

В имеющихся многочисленных публикациях подтверждена эффективность адеметионина для уменьшения клинических и биохимических показателей холестаза у больных острыми и хроническими заболеваниями печени. Ряд многоцентровых плацебо-контролируемых исследований продемонстрировали его высокую эффективность у больных с холестазом не только по устранению клинических проявлений заболевания, а и нормализации или улучшению биохимических показателей функции печени (снижение повышенных уровней билирубина, ЩФ, ГГТП) у большинства больных.

Назначение адеметионина («Гептрал») целесообразно для купирования синдрома внутрипеченочного холестаза, развивающегося у больных с хроническим гепатитом С на фоне терапии «Рофером-А». Снятие холестаза у этих пациентов позволяет провести полноценный курс интерферонотерапии. Описано антихолестатическое действие адеметионина у подростков-наркоманов, больных гепатитом В и С. Обычно эта форма гепатита, связанная с парентеральным путем заражения, протекает тяжело, с упорным холестазом и выраженным синдромом цитолиза. Терапия адеметионином приводила к быстрому снятию астенического синдрома, разрешению холестаза и снижению активности печеночных ферментов. В ходе исследований отмечено положительное влияние препарата на уровень холестерина в крови у больных, которые имели исходное его повышение. Доказан антидепрессивный эффект адеметионина, что особенно ценно при лечении больных с алкогольным пора-

жением печени, когда главное условие лечения — отказ от приема алкоголя — может сопровождаться абстинентным синдромом и депрессией.

Эффективность адеметионина в лечении холестатических заболеваний печени, в основе которых лежат аутоиммунные повреждения эпителия билиарных протоков с некрозами и облитерацией (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий и аутоиммунный холангит, идиопатическая дуктопатия, склерозирующий холангит после трансплантации печени и др.) в настоящее время оценивается неоднозначно. Если на ранней стадии первичного билиарного цирроза ряд авторов отмечали положительный эффект от назначения препарата (уменьшение зуда, снижение активности щелочной фосфатазы), то при развернутой картине болезни наблюдалось лишь кратковременное улучшение. Вместе с тем, препарат хорошо переносится больными, практически не имеет тяжелых побочных эффектов, что является основанием для проведения повторных курсов лечения, при которых сохраняется более стойкий положительный результат.

Современные клинические и экспериментальные исследования не только подтвердили эффективность адеметионина в разрешении интрапеченочного холестаза, но и выявили другие положительные эффекты препарата при лечении хронических заболеваний печени. Было установлено, что адеметионин обладает протекторным действием в отношении гипоксии и оксидативного стресса, что особенно важно у больных с циррозом печени; предупреждает повреждение митохондрий при приеме алкоголя, снижает уровень $\text{TNF-}\alpha$ (туморнекротизирующего фактора). Получены данные, что адеметионин эффективен для улучшения параметров качества жизни у больных хроническими заболеваниями печени. Все это существенно расширяет показания для назначения данного препарата при острых и хронических заболеваниях печени, в том числе, протекающих с синдромом холестаза.

Адеметионин («Гептрал») назначается вначале парентерально по 10 мл (800 мг) внутривенно или внутримышечно в течение 10—14 дней, а затем по 400 мг (1 таблетка) 2 раза в день. Продолжительность курса лечения составляет в среднем 2 мес. Препарат не следует назначать при азотемии. Учитывая, что адеметионин обладает антидепрессивным и тонизирующим эффектом, его не рекомендуется принимать перед сном. Назначение препарата противопоказано при индивидуальной гиперчувствительности к нему, в первые два триместра беременности и в период лактации. При цирротических и прецирротических состояниях, ассоциированных с гиперазотемией, пероральный прием адеметионина следует проводить под врачебным наблюдением и контролем уровня азота. Взаимодействий адеметионина с другими лекарственными средствами не наблюдали и клинических случаев передозировки не отмечено.

Подытоживая вышесказанное, следует отметить, что базисными лекарственными средствами в ле-

Таблица 7. Патогенетические подходы к фармакотерапии внепеченочных холестазов

Механизм холестаза	Этиология	Препарат первого выбора
Снижение проницаемости базолатеральной и/или каналикулярной мембраны	Алкогольные или лекарственные поражения печени, беременность	Адеметионин («Гептрал») Урсодезоксихолевая кислота («Урсофальк»)
Ингибирование K^+/Na^+ -АТФ-азы и других мембранных переносчиков	Лекарственные поражения печени, бактериальные поражения печени	В основном адеметионин («Гептрал»)
Разрушение цитоскелета гепатоцитов, нарушение везикулярного транспорта компонентов желчи	Гепатиты вирусные, лекарственные, алкогольные, циррозы печени, бактериальные инфекции (холангиты), доброкачественный возвратный холестаз	В основном адеметионин («Гептрал»), возможно, фенобарбитал
Нарушение формирования мицелл желчи, обусловленное изменением состава желчных кислот	Болезни кишечника, обусловленные избыточным бактериальным ростом и дисбактериозом, парентеральное питание, синдром Целлвегера	«Урсофальк», фенобарбитал, ондасетрон
Нарушение целостности каналикул (мембран, микрофиламентов, клеточных соединений)	Лекарства, оральные контрацептивы, бактериальные инфекции, болезнь Бейлера	Адеметионин («Гептрал»)
Нарушение целостности эпителия протоков и их проходимости	ПБЦ, ПСХ, вторичный склерозирующий холангит, состояние после пересадки печени, идеопатическая дуктопения, билиарная атрезия	«Урсофальк» или ондасетрон в сочетании с адеметионином («Гептралом»)

чении заболеваний печени, протекающих с внутрипеченочным холестазом, являются урсодезоксихолевая кислота и адеметионин. Ниже приведена таблица выбора базисного препарата при патогенетической терапии заболеваний с внутрипеченочным холестазом (табл. 7).

Для практического использования в качестве примера приводим примерные формулировки диагноза и схемы лечения наиболее часто встречающихся в клинической практике поражений печени, протекающих с интралобулярным холестазом.

Острый токсический (алкогольный) гепатит с интралобулярным холестазом

Лечение:

- 1) полное исключение алкоголя;
- 2) «Гептрал» по вышеуказанной схеме.

Алкогольный стеатогепатит умеренной степени активности с синдромом холестаза

Лечение:

- 1) полное исключение алкоголя; белковая диета (1 г белка на 1 кг массы тела в сутки);
- 2) «Гептрал» по вышеуказанной схеме или по 400 мг (1 таблетка) 2 раза/сут в течение 1—2 мес;
- 3) витамины B_{12} , B_1 , B_6 в общепринятых дозах длительностью 14—28 дней, фолиевая кислота по показаниям;
- 4) пищеварительные ферменты в микрогранулированной форме («Креон», 10 000—25 000 ЕД).

Лекарственный интралобулярный холестаз, обусловленный приемом женских половых гормонов

Лечение:

- 1) отмена препарата;
- 2) «Гептрал» по вышеуказанной схеме принимать до разрешения холестаза.

Заключение

Синдром холестаза довольно часто сопровождается острыми и хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы. Данная патология представляет важную проблему современной медицины, поскольку часто на начальных этапах может протекать скрыто, а на более поздних — приводить к тяжелым морфологическим изменениям печени и желчевыводящей системы.

Главным направлением в лечении внепеченочного холестаза является воздействие на этиологический фактор. При внутрипеченочном холестазе следует признать воздействие на основные факторы его патогенеза, что приводит к восстановлению нарушенных механизмов транспорта желчи от базолатеральной мембраны гепатоцита до кишечника и устранению клинических симптомов заболевания. Успешная и более ранняя диагностика синдрома холестаза и его эффективное лечение во многом зависят от уровня информированности о нем врачей терапевтического профиля, в частности врачей общей практики.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я. Синдром холестаза (причини, механізми розвитку, клінічні прояви та принципи лікування) // Діагностика та лікування.— 2003.— № 2.— С. 27—32.
2. Курпатов В.И., Курпатова Н.П. Применение антидепрессантов в общей медицинской практике // Terra Medica.— 2000.— № 3.— С. 23—25.
3. Подымова С.Д. Фармакотерапия: современные представления о патогенезе и терапии внутрипеченочного холестаза // Фармакол. вестник.— 2001.— № 36 (235).— С. 26—29.
4. Полунина Т.Е. Лекарственные гепатиты // Тер. арх.— 1999.— Т. 71, № 12.— С. 46—49.
5. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Яковенко А.В. и др. Роль Гептрала в лечении хронических заболеваний печени с наличием внутрипеченочного холестаза // Гепатология.— 2003.— № 4.
6. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary // Ann. Intern. Med.— 2000.— 132 (9).— P. 743—756.
7. Bouchard G., Yousef I., Barriault C. et al. Role of glutathione and oxidative stress in phalloidin-induced cholestasis // J. Hepatol.— 2000.— Vol. 32, N 4.— P. 550—560.
8. Bearman S.I. Veno-occlusive disease of the liver // Curr. Opin. Oncol.— 2000.— Vol. 12, N 2.— P. 103—109.
9. Kaplowitz N. Mechanisms of liver cell injury // J. Hepatol.— 2000.— Vol. 32, N 1.— P. 39—47.
10. Kohlroser J., Mathai J., Reichheld J. et al. Hepatotoxicity due to troglitazone: report of two cases and review of adverse events reported to the United States Food and Drug Administration // Am. J. Gastroenterol.— 2000.— Vol. 95, N 1.— P. 272—276.
11. Lake J. Psychotropic medications from natural products: a review of promising research and recommendations // Altern. Ther. Health Med.— 2000.— 6 (3).— P. 36, 39—45, 47—52.
12. Lewis J.H. Drug-induced liver disease // Cur. Pract. Med.— 1999.— N 2.— P. 49—58.
13. Linde K., Mulrow C.D. St John's wort for depression. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software. The Cochrane Library: <http://www.cochrane.co.uk>.
14. Liu L., Zeng M., Stamler J.S. An apoptotic model for nitrosative stress // Eur. J. Biochemistry.— 2000.— Vol. 39, N 5.— P. 1040—1047.
15. O'Brien T., Babcock G., Cornelius J. et al. A comparison of apoptosis and necrosis induced by hepatotoxins in HepG2 cells // Toxicol. Appl. Pharmacol.— 2000.— Vol. 164, N 3.— P. 280—290.
16. Ray S.D., Jena N. A hepatotoxic dose of acetaminophen modulates expression of BCL-2, BCL-X(L), and BCL-X(S) during apoptotic and necrotic death of mouse liver cells in vivo // Arch. Toxicol.— 2000.— Vol. 73, N 10—11.— P. 594—606.
17. Al-Shabanah O. A., Alam K., Nagi M.N. et al. Protective effect of aminoguanidine, a nitric oxide synthase inhibitor, against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in mice // Life Sci.— 2000.— Vol. 66, N 3.— P. 265—270.
18. Simon T., Becquemont L., Mary-Krause M. et al. Combined glutathione-S-transferase M1 and T1 genetic polymorphism and tacrine hepatotoxicity // Clin. Pharmacol. Ther.— 2000.— Vol. 67, N 4.— P. 432—437.
19. Stieger B., Fattinger K., Madon J. et al. Drug- and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (Bsep) of rat liver // Gastroenterology.— 2000.— Vol. 118, N 2.— P. 422—430.
20. Volz H.P., Laux P. Potential treatment for subthreshold and mild depression: a comparison of St. John's wort extracts and fluoxetine // Compr. Psychiatry.— 2000.— 41 (2 Suppl. 1).— P. 133—137.

СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗУ: ЩО ПОТРІБНО ЗНАТИ КОЖНОМУ ЛІКАРЮ

О.Я. Бабак

Дано сучасні відомості щодо етіологічних чинників та патогенезу розвитку синдрому холестаза. Докладно розглянуто клінічні вияви холестаза та захворювань, що супроводжуються цим синдромом. Висвітлено діагностичні підходи, лабораторні маркери і методи інструментальних досліджень холестаза. Розглянуто питання симптоматичного і патогенетичного лікування холестаза і його виявів.

CHOLESTASIS SYNDROME: WHAT SHOULD BE KNOWN BY EVERY PHYSICIAN

O.Ya. Babak

Modern knowledge on the etiological reasons and pathogenesis of cholestasis syndrome progression has been presented. In details the clinical manifestations of cholestasis and disorders accompanying this syndrome have been examined. Diagnostic approaches, laboratory markers and methods of instrumental cholestasis investigations have been shown. The issue of symptomatic and pathogenetic treatment of cholestasis and its manifestations has been studies.