

# Холестаз в практике интерниста

## АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

**Холестаз — недостаточность выделения желчи, возникающая вследствие нарушения ее выработки печеночными клетками или прекращения тока желчи по желчным протокам.**

*Ключевые слова: холестаз, желчь, гепатоцит, циррозы, гепатиты, метаболические расстройства, желчные протоки*

**Р**азличают внутрипеченочный (интрапеченочный) и внепеченочный (экстрапеченочный) холестаз. Внутрипеченочный холестаз может свидетельствовать о наличии одного из следующих хронических заболеваний:

- диффузные заболевания печени (гепатиты, циррозы различной этиологии, метаболические расстройства);
- заболевания желчных протоков (первичный склерозирующий холангит);
- холестаз с минимальными гистологическими проявлениями (лекарственный холестаз, доброкачественный рецидивирующий семейный холестаз);
- атипичные проявления холестаза (α1-антитрипсиновая недостаточность);
- холестаз беременных;
- муковисцидоз;
- первичный билиарный цирроз.

Нарушение жизненно важной функции образования желчи под действием лекарств, инфекционных агентов, а также вследствие аутоиммунных, метаболических или генетических факторов приводит к развитию синдрома внутрипеченочного холестаза.

Причиной развития внепеченочного холестаза является нарушение оттока желчи, вызванное механическим фактором (холедохолитиаз, стриктура в дистальной части общего желчного протока, опухоль поджелудочной железы).

Если холестаз продолжается в течение нескольких дней, это вызывает потенциально обратимые ультраструктурные изменения. В развернутой фазе холестаза происходит ряд гистологических изменений: расширение желчных капилляров; исчезновение микроворсинок на каналикулярной мембране; повреждение клеточных мембран, ведущее к повышению их проницаемости; образование желчных тромбов в желчных капиллярах; билирубиностаз; нарушение целостности плотных контактов и парацеллюлярная регургитация желчи в кровь; пролиферация дуктул в портальных трактах; образование печеночных розеток; перидуктальный отек и склероз; желчные инфаркты; перипортальное и мезенхимальное воспаление; апоптоз; развитие микроабсцессов; образование ксантомных клеток (рис. 1). Персистирующий холестаз, сопровождающийся воспалением и реакцией соединительной ткани, приводит к необратимому холестазу, а затем к развитию первичного или вторичного билиарного цирроза.

### ЭТИОЛОГИЯ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ХОЛЕСТАЗА

Этиология и механизмы развития холестаза многофакторны. Внутрипеченочный холестаз характеризуется уменьшением тока желчи и ее поступления в двенадцатиперстную кишку при отсутствии механического повреждения и обструкции внепеченочного билиарного тракта. Он может возникать при нарушении механизмов образования и транспорта желчи на уровне гепатоцитов в результате гепатоцеллюлярной патологии, повреждении внутрипеченочных протоков или их сочетании. Таким образом, выделяют интрапеченочный холестаз, обусловленный поражением гепатоцитов (гепатоцеллюлярный) и канальцев (каналикулярный), а также экстрапеченочный, связанный с поражением внутрипеченочных желчных протоков.

Причинами гепатоцеллюлярного и каналикулярного холестаза могут быть вирусные, алкогольные, лекарственные, токсические поражения печени, застойная сердечная недостаточность, метаболические нарушения (доброкачественный возвратный внутрипеченочный холестаз, холестаз беременных, муковисцидоз, α1-антитрипсиновая недостаточность). Экстрапеченочный холестаз развивается при первичном билиарном циррозе печени, первичном и вторичном склерозирующем холангите, билиарной атрезии, болезни Кароли в результате повреждения эпителия желчных протоков и нарушения их проходимости, в ряде случаев с нарушением метаболизма желчных кислот, а также с изменением их состава и увеличением концентрации токсичных литохолевой и дезоксихолевой кислот.

Важную роль в патогенезе интрапеченочного холестаза играет нарушение функций базолатеральной и каналикулярной мембран, обусловленное нарушениями гепатобилиарного транспорта, такими как мутации генов белков-транспортёров и приобретенные дисфункции транспортных систем, обуславливающие нарушение каналикулярной или холангиоцеллюлярной секреции. Гепатоцеллюлярная аккумуляция токсических холефильных соединений вызывает множественные нарушения экспрессии гепатоцеллюлярных переносчиков. Недостаток специфических компонентов желчи, вызываемый дисфункцией белков-переносчиков, раскрывает токсический потенциал других компонентов желчи.

В цитоплазматической мембране гепатоцита условно выделяют три отдельных самостоятельных домена: синусоидальный, латеральный и каналикулярный. Различия в липидном и белковом составе трех доменов цитоплазматической мембраны гепатоцита обуславливают его функциональную

полярность. Базолатеральная (синусоидальная) мембрана обогащена рецепторами, ферментами и транспортными белками. Латеральная мембрана преимущественно обеспечивает межклеточные взаимодействия. На каналикулярной мембране расположены транспортные системы для желчных кислот, органических анионов и катионов, а также ферменты g-ГТ, Mg<sup>2+</sup>-АТФаза, ЩФ.

### ФОРМИРОВАНИЕ ЖЕЛЧИ В ТРИ ЭТАПА

1. Захват из крови ряда ее компонентов (желчных кислот, билирубина, холестерина и др.) на уровне базолатеральной (синусоидальной) мембраны.
2. Метаболизм, а также синтез новых составляющих и их транспорт в цитоплазме гепатоцитов.
3. Выделение их через каналикулярную (билиарную) мембрану в желчные каналулы.

Через базолатеральную мембрану гепатоцитов происходит поступление из плазмы крови (из пространств Диссе) в цитоплазму гепатоцитов желчных кислот, аминокислот, неконъюгированного билирубина, глюкозы и ряда эндогенных и экзогенных ксенобиотиков, в т.ч. лекарств, а также выделение из печеночных клеток липопротеинов, белков и других компонентов.

Благодаря наличию в составе базолатеральных мембран Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>АТФазы, а также специфических и неспецифических белков-переносчиков для органических анионов, обладаю-

щих перекрестной реактивностью, эти процессы осуществляются быстрее. Функционирование Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>АТФазы обеспечивает энергетический потенциал и ионное равновесие клетки, а также нормальную текучесть (проницаемость) клеточных мембран. Основными белками-переносчиками являются белок, транспортирующий органические анионы, который является натрий-зависимым, участвует в захвате множества молекул, включая желчные кислоты, билирубин, Na<sup>+</sup>/желчные кислоты; транспортирующий белок, обеспечивающий поступление в гепатоцит конъюгированных с таурином и глицином желчных кислот: Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> и Na<sup>+</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-ионообменников, осуществляющих перенос ионов через мембрану и поддерживающих в гепатоцитах нормальный уровень pH.

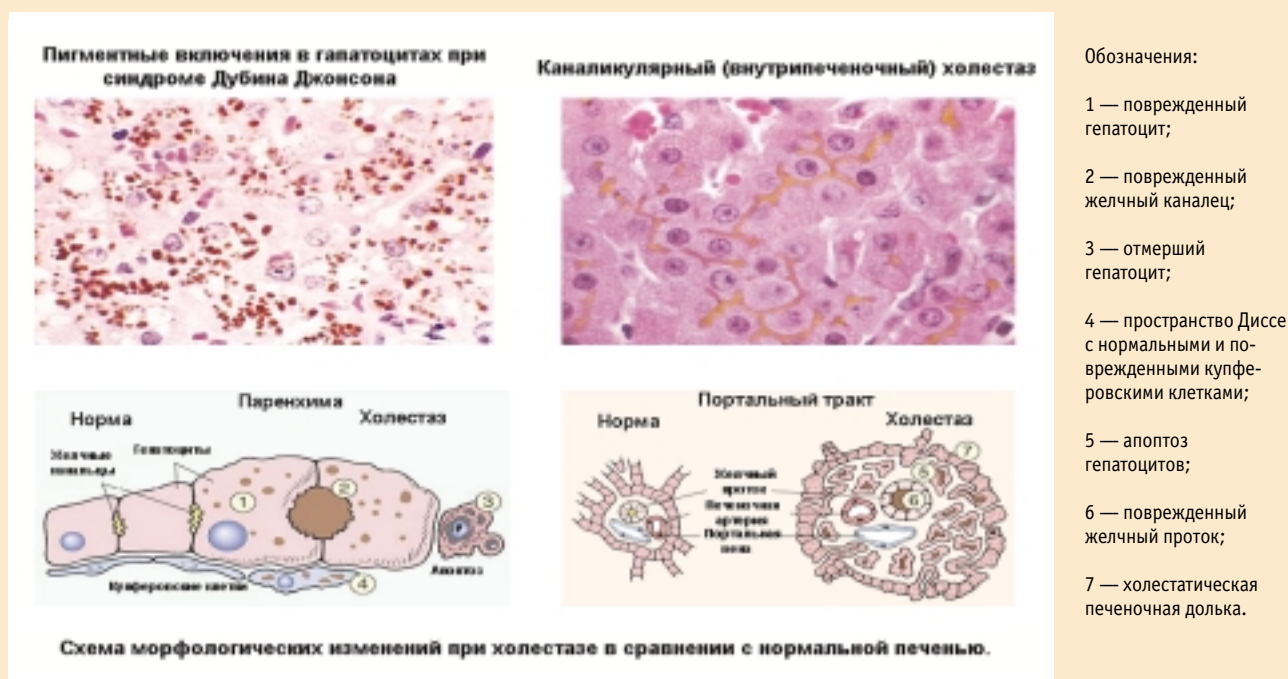
Внутриклеточный транспорт желчных кислот от базолатеральной до каналикулярной мембраны гепатоцита осуще-

ствляется цитозольными протеинами (3α-гидроксистероиддегидрогеназа и др.). Также в этом процессе участвуют эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи. Большое значение имеет транскитозольный везикулярный транспорт желчных кислот, билирубина и липид-содержащих субстанций.

Основным Na<sup>+</sup>-зависимым транспортером конъюгированных с глицином или таурином желчных кислот служит Na<sup>+</sup> таурохолат котранспортирующий полипептид (Na<sup>+</sup>/taurocholate cotransporter — NTCP). NTCP экспрессируется исключительно в гепатоцитах и локализуется только на базолатеральной мембране. Все основные физи-

**■ Персистирующий холестаз, сопровождающийся воспалением и реакцией соединительной ткани, приводит к необратимому холестазу, а затем к развитию первичного или вторичного билиарно-циррозу.**

Рис. 1. Схема морфологических изменений при холестазе



ологические желчные кислоты ингибируют активность NTCP на 40–90%.

Na<sup>+</sup>-независимый перенос многих холефильных органических анионов в гепатоцит осуществляет семейство транспортных протеинов органических анионов (OATP-organic anion transporting proteins), субстратом для которых являются моновалентные органические анионы и группа анионных лекарственных препаратов, сульфатированные желчные кислоты, билирубин моноглюкуронид, стероидные гормоны, конъюгированные с сульфатом и глюкуронидом, конъюгаты глутатиона.

Экспортирующая помпа желчных кислот BSEP (bile salt export pump) относится к Р-гликопротеинам. Это важнейший транспортный белок, осуществляющий билиарную экскрецию желчных кислот в желчные каналы, который экспрессируется только на каналикулярной мембране гепатоцитов и

участвует в создании осмотического градиента желчных кислот, необходимого для движения воды и тока желчи. Циклоспорин А, рифампицин, глбенкламид являются конкурентными ингибиторами BSEP при транспорте таурохолата, что делает их потенциальными факторами индукции лекарственного холестаза.

Причиной развития холестаза может служить нарушение функции такого индивидуального переносчика желчных кислот, как BSEP. Однако относительная сохранность экспрессии данного транспортера при холестазе, возможно, защищает

печень от повреждения, вызванного задержкой желчных кислот в организме.

В суперсемейство транспортеров АТФ-связывающей кассеты входит группа протеинов мультилекарственной резистентности MRP 1–9, которые, в частности, осуществляют АТФ-зависимый экспорт анионных субстратов через мембраны.

Из представителей данной группы наиболее изучены апикальный протеин мультилекарственной резистентности MRP 2 (apical multidrug resistance protein), расположенный на каналикулярной мембране, протеин MRP 1, ассоциированный с мультилекарственной резистентностью, и протеин MRP 3, ассоциированный с мультилекарственной резистентностью, расположенные на базолатеральной мембране.

На рисунке 2 представлен алгоритм дифференциальной диагностики холестатических заболеваний с выявлением наличия маркеров аутоиммунных заболеваний AMA, ANA и ASMA. Положительным результатом AMA считается титр выше 1:80 у женщин после 40 лет с ПБЦ, подтвержденным биопсией печени. При отрицательном результате AMA следует уточнить наличие положительного ответа на ANA с проведением ЭРПГ; при наличии клинических проявлений — провести МРХПГ (современную неинвазивную альтернативу ЭРПГ и КТ). Для уточнения диагноза можно использовать сочетание этих методов. КТ холангиография — неинвазивная технология, дающая возможность визуализации билиарного дерева у 36% пациентов, которым невозможно провести другие инструментальные исследования. Использование данной методики с введением внутривенного контраста ограничено из-за высокого риска побочных реакций, в т.ч. анафилактики и внезапной смерти.

■ Положительным результатом AMA считается титр выше 1:80 у женщин после 40 лет с ПБЦ, подтвержденным биопсией печени.

Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики холестатических заболеваний (адаптировано из [14])

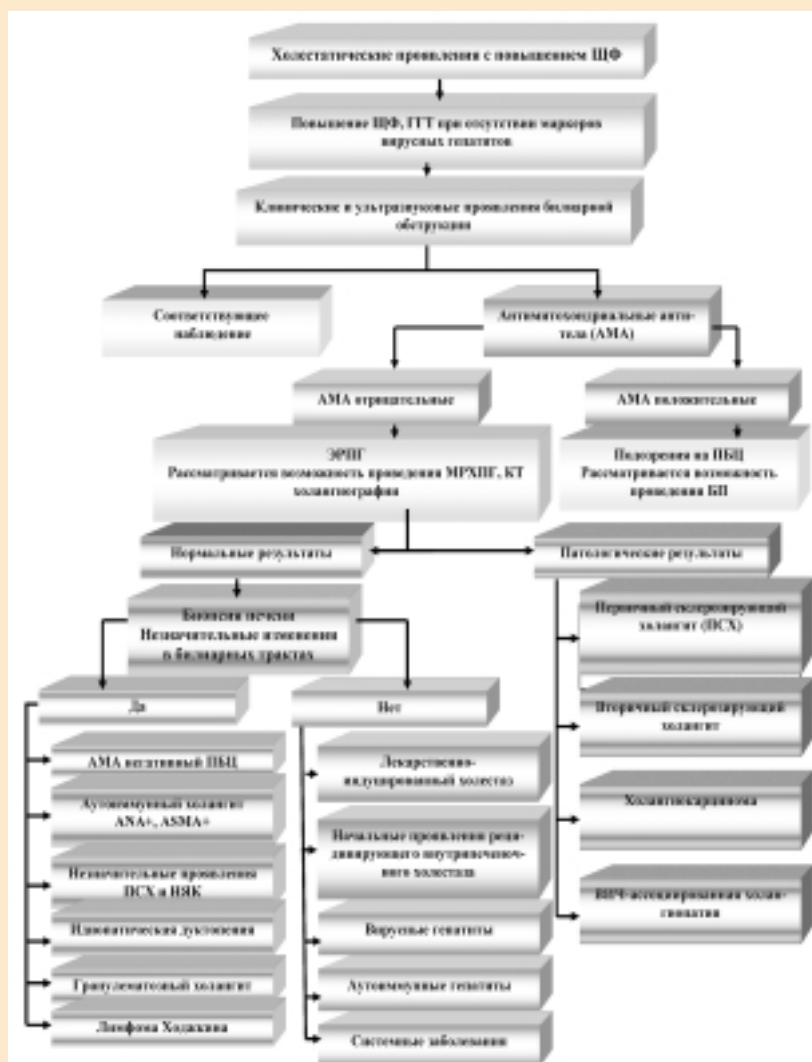


Рис. 3. Лечение холестатических синдромов



## ЛЕЧЕНИЕ ХОЛЕСТАЗА

Существует специфическо-эпизодическое и неспецифическо-симптоматическое лечение холестаза (рис. 3).

Адеметионин (Гептрал) относится к аминокислотам или их производным. Это соединение играет важнейшую роль в биохимических реакциях трансметилирования, транссульфатирования и аминопропилирования, участвует в биосинтезе фосфолипидов, глутатиона, таурина и других биологически активных соединений (рис. 4). При применении адеметионина повышается элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов, стимулируются процессы регенерации. В эксперименте показана антифибротическая актив-

## АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ХОЛЕСТАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

При наличии выявленной патологии при холангиографии ПСХ и возможности ВИЧ-холангиопатии показан контроль лабораторных и клинических тестов в динамике. При нормальных показателях ЭРПГ проводят биопсию печени.

Наличие незначительных изменений в билиарных трактах требует проведения дифференциальной диагностики между АМА отрицательными пациентами с неизменной холангиограммой и клиническими проявлениями АМА негативного ПБЦ или аутоиммунным холангитом, для которого характерно наличие диагностического титра ANA и/или ASMA. Перспективы проведения биопсии печени зависят от поражений мелких желчных ходов при:

- ПСХ;
  - идиопатической дуктопении;
  - гранулематозном холангите;
  - лимфоме Ходжкина.
- Отсутствие изменений в мелких билиарных трактах требует дифференциальной диагностики следующих заболеваний:
- лекарственный холестаз;
  - рецидивирующий печеночный холестаз;
  - вирусные гепатиты;
  - аутоиммунные гепатиты;
  - системные заболевания.

**■ Преимуществом адеметионина является наличие отчетливого гепатопротекторного действия практически при любой патологии печени, в т.ч. при высоких показателях цитолиза и синдроме холестаза.**

ность адеметионина. Препарат также обладает антидепрессивным действием.

Преимуществом адеметионина является наличие отчетливого гепатопротекторного действия практически при любой патологии печени, в т.ч. при высоких показателях цитолиза и синдроме холестаза. Наилучшие показатели наблюдаются при лечении адеметионином токсических гепатитов, в т.ч. алкогольных.

Оптимальным является парентеральное введение препарата, т.к. он обладает следующими эффектами:

- холеретическим — стимулирует выработку и отток желчи, а также поступление желчных кислот из гепатоцитов в желчевыводящую систему

за счет улучшения текучести мембраны гепатоцита и работу внутриклеточных транспортных систем. Восстановле-

Рис. 4. Механизм гепатопротекции S-аденозил метионина



ние оттока желчи из гепатоцитов предотвращает ее избыточное скопление в клетках и повреждающее действие на мембрану;

■ **холекинетическим** — нормализует моторику желчевыводящих путей, обеспечивает физиологическое продвижение желчи к желчному пузырю и далее в двенадцатиперстную кишку, что способствует улучшению пищеварения, разрешает внутрипеченочный холестаз и нормализует биохимические показатели крови;

■ **регенерирующим** — стимулирует регенерацию и пролиферацию гепатоцитов, что позволяет компенсировать функции печени и увеличивает выживаемость пациентов даже при выраженных изменениях, включая цирроз;

■ **антиоксидантным** — увеличивает синтез глутатиона и цистеина — естественных факторов антиоксидантной защиты в организме, что предотвращает губительное действие свободных радикалов, желчных кислот и других токсических агентов на клетки печени.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Полунина Т.Е. Ятрогенные поражения гастродуоденальной области и печени, вызванные применением фармакотерапевтических средств в лечебных дозах. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М:2000, с. 211.
2. Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственный гепатит//Consilium medicum. Приложение к журналу Consilium medicum. Гастроэнтерология. — 2008. — №1. — с. 3—10.
3. Полунина Т.Е., Маев И.В. Полунина Е.В. Гепатология для практического врача. Авторская академия. 340 с. 2009.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. — Москва: Гэотар Медицина. — 1999. — с. 859.
5. Alderman S., Kailas S., Goldfarb S. et al. Cholestatic hepatitis after ingestion of chaparral leaf: confirmation by endoscopic cholangiopancreatography and liver biopsy//Clin. Gastroenterol. — 1994. — V.1. P. 242.
6. Alraif I., Lilly L., Wanless I.R. et al. Cholestatic liver disease with ductopenia (vanishing bile duct syndrome) after administration of clindomycin and trimethoprim-sulfamethoxazole//Am. J. Gastroenterol. — 1994. — V.89. — P.1230.
7. Alison M.R., Sarraf C.E. Liver cell death: patterns and mechanisms//Gut. — 1994. — V.35. — P.577.
8. Amitrano L., Gigliotti T., Guardascione M.A. et al. Enocacin acute liver injury//J. Hepatol. — 1992. — V.15. — P.270.
9. Knobel B. et al. Pyrazimide — induced granulomatous hepatitis//J. Clin. Gastroenterol. — 1997. — Jun. — V.124. — №4. — P.264—266.
10. Lee W.M. Drug-induced hepatotoxicity//N. Engl. J. Med. — 2003 — V. — 349; p. 474—485.
11. Makin A.J., Wendon J., Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987—1993)//Gastroenterology. — 1995. V. — 109. — P.1907.
12. Rosman A.S., Frissora-Rodeo C., Marshall A.T. et al. Cholestatic hepatitis following flutamide//Dig. Dis. Sci. — 1993. — V.38. — P. 1756.

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО БОРЬБЕ С ИНСУЛЬТОМ  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ И  
РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ И ИНВАЛИДОВ  
при поддержке МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РФ

**2 - 3 июня 2011 года**  
Здание Правительства Москвы  
ул. Новый Арбат, д. 36

Во время **Конгресса** продолжит свою работу ежегодная сессия по **основным проблемам организации мультидисциплинарной реабилитации больных с церебральным инсультом в региональных и первичных сосудистых центрах**, созданных в рамках реализации национальной программы "ЗДОРОВЬЕ" и Федеральной программы по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний

Посвящен основным вопросам  
НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ И  
ИНВАЛИДОВ

Информация о III Международном конгрессе **НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ - 2011**  
размещена на сайтах [www.nabi.ru](http://www.nabi.ru) [www.sportmed.ru](http://www.sportmed.ru)

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА

ТЕХНИЧЕСКИЙ  
ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА  
ООО «РАЛБОС»  
т/ф (495) 631-73-83  
info@ralbos.ru  
tv\_ralbos@inbox.ru  
www.expodialog.ru