



# Синдром холестаза: тактика диагностики и ведения пациентов

К.м.н. С.С. ВЯЛОВ

*В статье рассмотрены современные подходы к диагностике синдрома цитолиза и методам коррекции холестатических заболеваний. Даются рекомендации по тактике ведения пациентов. Приведены наиболее эффективные схемы коррекции холестаза в поликлинических условиях. Исследуются возможности применения различных групп препаратов, их механизм действия и эффективность, лекарственное взаимодействие.*

**В** клинической практике при обращении пациентов к врачу, проведении скрининговой диагностики, регулярных медицинских осмотров, обследования по поводу различных заболеваний часто сопутствующей находкой в анализах крови является повышение билирубина. Одним из основополагающих процессов, протекающих в печени при развитии заболеваний различной этиологии, остается синдром холестаза. Процессы, составляющие данный синдром, всегда будут оставаться значимыми для клиницистов.

Во многих случаях пациенты не предъявляют каких-либо специфических жалоб в связи с заболеванием печени, нередко «образованные» пациенты практикуют самолечение, стирая или смывая классическую клиническую картину заболевания. В связи с этим обнаружение холестаза представляет для врача проблему с точки

зрения как диагностики, так и необходимости назначения лечения до момента постановки окончательного диагноза.

Синдром холестаза (неуточненное или неспецифическое заболевание желчевыводящих путей) представляет собой клинико-лабораторный синдром, характеризующийся повышением билирубина, как следствие нарушения образования и/или оттока желчи. Холестаз также характеризуется повышением содержания в крови веществ, экскретируемых с желчью. Шифруется данный синдром по МКБ-10 кодом K83.9, что соответствует болезни желчевыводящих путей неуточненной, или кодом K76.9 – пигментный гепатоз неуточненный.

## Этиология холестаза

Среди причин развития холестаза выделяют следующие: воспалительные процессы в желчном

пузыре и желчевыводящих путях; лекарственная токсичность; заболевания, вызываемые гепатотропными вирусами; токсическое действие алкоголя; различные нарушения секреции и транспорта желчных пигментов; аутоиммунные нарушения; болезни накопления; дефицит ферментов; наследственные и генетические нарушения; паразитарные заболевания; объемные образования и другие состояния [1, 2]. Безусловно, распространенность каждого вида патологии различна.

С точки зрения развития заболевания в соответствии со строением и структурой желчевыводящих путей в зависимости от места расположения предполагаемого блока выделяют гепатоцеллюлярный, канальцевый и протоковый холестаз. При рассмотрении в более крупном масштабе (на уровне органов) выделяют внепеченочный и внутripеченочный холестаз по такому же принципу (рис. 1). Кроме этого, в зависимости от сроков развития и выраженности клинической картины холестаз подразделяют на острый и хронический [2, 3].

Холестаз может развиваться при различных заболеваниях. Чаще всего в клинической практике встречается обструктивный холестаз при желчнокаменной бо-



лезни. Наиболее частой причиной необструктивного холестаза являются острые и хронические вирусные гепатиты. Достаточно часто встречаются и функциональные гипербилирубинемии, которые необходимо дифференцировать с бессимптомным холестазом [1, 4].

**Дифференциальная диагностика заболеваний желчевыводящих путей, сопровождающихся холестазом**

На практике возникают сложности в дифференциальной диагностике заболеваний желчевыводящих путей, сопровождающихся холестазом, поскольку в ряде случаев нет достоверных и специфических признаков, позволяющих идентифицировать заболевание.

В клинической практике для определения последующей тактики ведения пациента целесообразна оценка холестаза как надпеченочного, печеночного и подпеченочного. Разделение по данному принципу удобно для последующей дифференциальной диагностики по фракциям билирубина (рис. 2, табл. 1). В дальнейшем проводится оценка выделения метаболитов билирубина с калом и мочой.

Тактика интерпретации холестаза должна иметь следующую последовательность и отвечать на вопросы:

1. Повышение билирубина в сыворотке изолированное?
2. Если да, то повысился конъюгированный (непрямой) или конъюгированный (прямой) билирубин?
3. Присутствуют ли наряду с повышением билирубина другие нарушения функции печени?
4. Холестаз (повышение билирубина) внутрипеченочный или обтурационный?
5. Если выявлен холестаз, он внутрипеченочный или внепеченочный?

При сборе анамнеза целесообразно уточнять привычки употребления алкоголя и его количество, прием медикаментов по поводу всех заболеваний у паци-

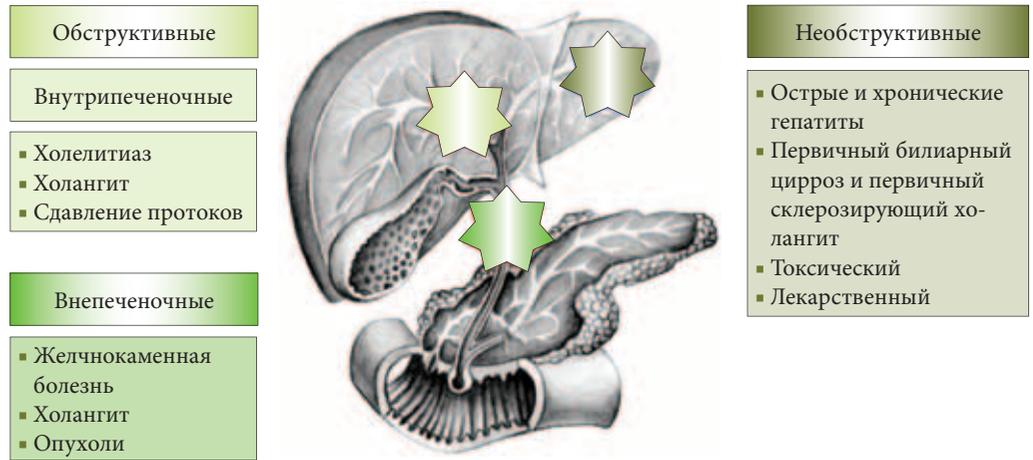


Рис. 1. Причины и виды холестаза



Показатель	Гемолиз	Гепатит	Холестаз
Билирубин прямой	N	↑	↑
Билирубин непрямой	↑	↑	N
Билирубин (моча)	N	↑	↑
Уробилиноген (моча)	↑	↑	N
Цвет кала	Темный	Светлый	Светлый

Рис. 2. Клиническая классификация и дифференцирование холестаза

ента, употребление наркотиков, длительность возникновения симптоматики при ее наличии, связь с различными факторами. Должны насторожить татуировки, следы внутривенных инъекций, частые поездки, совместное проживание с человеком, у которого наблюдались эпизоды желтухи [1, 5, 6]. Присоединение зуда, обнаружение следов расчесов сообща-

ют о значительном повышении уровня билирубина. Так, повышение уровня билирубина более 30–40 ммоль/л обычно сопровождается желтушностью склер, повышение более 50–60 ммоль/л – выраженной желтушностью кожных покровов, повышение билирубина более 70–80 ммоль/л при отсутствии неврологических нарушений провоцирует кожный зуд. У пациентов с полинейропа-



Таблица 1. Причины возникновения холестаза

Надпеченочные	Печеночные	Подпеченочные
Повышение непрямого (неконъюгированного) билирубина	Повышение билирубина (с возможным преобладанием прямого)	Повышение прямого (конъюгированного) билирубина
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Повышение продукции билирубина</li> <li>✓ Гемолиз</li> <li>✓ Дизэритропоэз</li> <li>✓ Резорбция гематом</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Гепатит острый или хронический любой этиологии (токсический, алкогольный, аутоиммунный, лекарственный, вирусный, бактериальный)</li> <li>✓ Первичный билиарный цирроз</li> <li>✓ Первичный склерозирующий холангит</li> <li>✓ Злокачественная инфильтрация печени</li> <li>✓ Внутривенный холестаз беременных</li> <li>✓ Болезни обмена веществ:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Вильсона – Коновалова</li> <li>■ гемохроматоз</li> <li>■ дефицит альфа1-антитрипсина</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Холедохолитиаз (ЖКБ)</li> <li>✓ Холангит</li> <li>✓ Сдавление желчных путей</li> <li>✓ Панкреатит (острый или хронический)</li> <li>✓ Рак поджелудочной железы</li> <li>✓ Лимфома, в т.ч. метастазы в портальные лимфоузлы</li> <li>✓ Холангиокарцинома</li> <li>✓ Рак фатерова соска</li> <li>✓ Стриктура желчных путей</li> <li>✓ Атрезия желчных путей</li> <li>✓ ВИЧ-холангиопатия</li> <li>✓ Паразитарные инвазии (лямблиоз, клонорхоз, аскаридоз)</li> </ul>

Таблица 2. Диагностика синдрома Жильбера

Исследование	Результат
Проба с голоданием 400 ккал/сут, 48 часов	Повышение неконъюгированного билирубина в 2–3 раза Определение билирубина 3 раза: 0–24–48 часов
Проба с фенобарбиталом 3 мг/кг/сут, 5 дней	После приема снижается содержание неконъюгированного билирубина
Проба с в/в введением 50 мг никотиновой кислоты	После введения повышается содержание билирубина в 2–3 раза через 3 часа Определение билирубина 2 раза: 0–3 часа
Генетическое исследование промоторной области гена UGT1A1	Обнаружение мутации гена при синдроме Жильбера

тией алкогольной этиологии или сахарным диабетом возможно появление зуда при более низких показателях билирубина. Потеря аппетита, потеря веса могут указывать на онкологические причины холестаза. Присоединение болей в животе, изменение цвета кала и мочи утяжеляют прогноз заболевания. Жалобы со стороны суставов, миалгия, лихорадка могут подтвердить воспалительный или инфекционный процесс [1, 5, 7].

Анамнестические данные не являются специфичными, однако могут помочь в уточнении диагноза. Так, например, желтушность с одновременной резкой болью в правом подреберье, связанная с лихорадкой или ознобом, может подтверждать приступ желчнока-

менной болезни и холедохолитиаз или начинающийся холангит. Симптомы со стороны суставов, возникшие с эпизодом желтухи, а также миалгии позволяют думать о гепатите вирусной, аутоиммунной или медикаментозной этиологии.

Высокую распространенность в популяции имеет синдром Жильбера (функциональная непрямо́я гипербилирубинемия) и составляет от 4–5% до 8–11%, чаще среди мужчин (по данным разных авторов). Такие пациенты обычно сообщают о периодическом обнаружении у них высоких уровней билирубина, однако окончательным подтверждением данного синдрома являются функциональные пробы или генетическое исследова-

ние TATABox в промоторе гена UGT1A1 (табл. 2) [2, 3, 8].

Обязательно необходимо уточнить у пациентов с желтушностью склер количество потребления каротина и акрихина; у лиц, работающих с фенолом, он может обуславливать развитие желтушности кожных покровов.

При объективном исследовании можно обнаружить признаки хронических заболеваний печени, например телеангиэктазии, пальмарную эритему, гинекомастию, контрактуру Дюпюитрена, увеличение заушных слюнных желез, атрофию яичек [3, 4].

Наибольшее диагностическое значение у пациентов с холестазом имеет, конечно, желтушность кожных покровов и слизистых.

Онкологическую этиологию холестаза можно заподозрить в случае увеличения лимфатических узлов в левой надключичной области (метастаз Вирхова), в околопупочной области (узел сестры Мэри, симптом Курвуазье).

При подозрении на правожелудочковую недостаточность с вовлечением печени можно обнаружить увеличение яремных вен, вен передней брюшной стенки, асцит, периферические отеки, увеличение печени или селезенки [2, 5].

По лабораторным данным необходимо устанавливать выраженность холестаза. Оценку степени повышения билирубина целесообразно производить в соответствии с границами появления желтушности кожи и зуда. Для определения дальнейшей тактики важно понимание механизма нарушения обмена билирубина, а именно выведения его с мочой и калом. Появление высоких концентраций уробилиногена в моче в ряде случаев обнаруживается визуально, при потемнении мочи, выделении мочи «цвета пива». Подобные симптомы свидетельствуют о надпеченочном или печеночном холестазе. Изменение цвета кала связано с выделением билирубина или стеркобилина в кал, отсутствие секреции данных веществ указывает на пече-



ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ANA – антиядерные антитела; AMA – антимитохондриальные антитела; ASMA – антитела к гладким мышечным клеткам; анти-ВГС – антитела к антигенам вируса гепатита С; HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В; ПТИ – протромбиновый индекс; ПБЦ – первичный билиарный цирроз; ПСХ – первичный склерозирующий холангит.

Рис. 3. Дифференциальная диагностика лабораторных показателей при холестазае

ночный или подпеченочный холестаза [1, 2, 3].

Необходимым является следующий минимум лабораторных показателей: общий билирубин с обязательным определением фракций прямого и непрямого билирубина; трансаминазы – аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспаратаминотрансфераза (АСТ); щелочная фосфатаза (ЩФ); гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ); альбумин; протромбиновое время (ПВ); в ряде ситуаций – определение медикаментов в крови [2, 9].

У пациентов с заболеваниями печени обычно наблюдается повышенный уровень трансаминаз – АСТ и АЛТ. При заболеваниях желчевыводящих путей и холестатических заболеваниях определяется повышение ЩФ и ГГТ. Уровень билирубина может быть повышенным при всех перечисленных состояниях и не служит определяющим при дифференциальной диагностике.

Снижение альбумина сыворотки позволяет констатировать хронический процесс, такой как цирроз печени или карцинома. Концентрация альбумина, находящаяся в пределах нормальных значений, позволяет предполагать актив-

ный или острый процесс, например вирусный гепатит или холедохолитиаз [3, 7, 10].

Удлинение ПВ может наблюдаться по причине недостаточности витамина К, мальабсорбции или значительной печеночно-клеточной недостаточности. Отсутствие эффекта от парентерального введения витамина К в виде изменения ПВ предполагает печеночную недостаточность.

При подозрении на гепатоцеллюлярную карциному необходима серологическая диагностика гепатитов, определение церулоплазмينا у пациентов старше 40 лет (болезнь Вильсона – Коновалова?), контроль содержания железа (гемохроматоз?) – как основных состояний, имеющих прогноз развития первичного рака печени.

При подозрении на аутоиммунную этиологию холестаза необходимо определение типичных аутоантител, таких как антиядерные антитела (ANA или NF), антитела к гладким мышечным клеткам (ASMA), антитела к микросомам почек и печени 1 типа (ЛКМ1). При первичном билиарном циррозе определяются антимитохондриальные антитела (AMA) и общий уровень имму-

ноглобулинов IgM. В 5% случаев встречаются негативные формы заболеваний, сопровождающиеся отсутствием антител [2, 4, 11]. Склерозирующий холангит обнаруживается у порядка 75% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и не меньшего количества пациентов с заболеваниями поджелудочной железы (рис. 3).

Инструментальная диагностика должна включать ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей для исключения диффузного или очагового процесса. У больных с желтухой

Препаратом выбора для неспецифического лечения больных с холестазаем может являться урсодезоксихолевая кислота. Введение экзогенной желчной кислоты в организм при холестазае нормализует процессы выделения собственных желчных кислот, способствуя экскреции билирубина с желчью.



Целесообразно включение в комплексную терапию синдрома внутрипеченочного холестаза препарата урсодезоксихолевой кислоты Урсосан, эффективность которого подтверждена множеством исследований.

вследствие хронического гемолиза можно выявить пигментные камни в желчном пузыре, состоящие в основном из кальция и билирубина. Они также могут обуславливать холедохолитиаз при гипербилирубинемии. Дифференцирование конкрементов производится при помощи рентгеновского исследования. Холестериновые камни являются рентген-негативными, другие пигментные камни практически всегда рентген-позитивные. При неизвестной этиологии процесса, а также для уточнения стадии заболевания печени показана биопсия печени (чрескожная пункционная под контролем ультразвука), возможно проведение диагностической лапароскопии с биопсией печени. В дальнейшем при отсутствии четкого понимания этиологии и невозможности ее объяснения необходимо прове-

дение компьютерной томографии с контрастированием (КТ), магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МР-ХПГ), эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) [1, 3, 12].

### Особенности терапии больных с холестаозом

Период проведения дифференциальной диагностики нередко требует большого количества времени, тем не менее в данный период пациент должен получать терапию. Лечение заболеваний печени и желчевыводящих путей, сопровождающихся холестаозом, должно быть комплексным и включать в себя несколько компонентов. Симптоматическое лечение, направленное на улучшение самочувствия пациента, обычно не требуется в связи со скудной симптоматикой. Этиотропное лечение возможно назначать только при окончательно установленном диагнозе. Поскольку в данной статье обсуждается недифференцированное состояние, особенности этого вида лечения не рассматриваются. Факт обнаружения холестаза и его клиническое дифференцирование позволяют начать лечение с патогенетической терапии [12, 13].

Симптоматическое лечение холестаза, в особенности внепеченочного, заключается в ускорении выведения больших количеств билирубина из организма, уменьшении симптомов интоксикации и снижении кожного зуда. Как правило, в зависимости от выраженности симптоматики используется пероральная или инфузионная детоксикационная терапия. Возможно местное использование мазей и кремов, содержащих ланолин, ментол, местные анестетики. Важно соблюдение правил личной гигиены и уход за ногтями, поддержание минимальной длины ногтей для профилактики расчесов при выраженном кожном зуде. Многие стандарты включают в комплексную терапию препараты хо-

лестирамина, однако в широкой практике данный подход не используется. Нередко при легкой симптоматике используются антигистаминные препараты 1-го поколения с выраженным противозудным и седативным действием [8, 11, 12, 13].

Препаратом выбора для неспецифического лечения больных с холестаозом может являться урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Это гидрофильная экзогенная желчная кислота. Основным механизмом ее действия при холестазе является снижение чувствительности мембран гепатоцитов к токсическим воздействиям эндогенных желчных кислот, уменьшение реабсорбции желчных кислот в двенадцатиперстной кишке и дистальных отделах тонкого кишечника, а также регуляция канальцевого транспорта (снижение уровня билирубина) [14, 15]. Естественными человеческими желчными кислотами являются холевая, деоксихолевая и хенодеоксихолевая. Урсодезоксихолевая кислота не синтезируется в организме человека и является полностью экзогенной. Впервые она была выделена в 1950–1960-х гг. из желчи бурого медведя и с тех пор с успехом применяется в медицине, подтвердила свою эффективность во множестве клинических исследований.

Введение экзогенной желчной кислоты в организм при холестазе нормализует процессы выделения собственных желчных кислот, способствуя экскреции билирубина с желчью. Уменьшение токсических количеств желчных кислот внутри печеночной клетки происходит путем активации клеточной Са-зависимой альфа-протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза гепатоцитов. Данный процесс стимулирует увеличение пассажа желчи и выделение вместе с ней токсичных веществ. Собственно УДХК выводится с желчью, изменяя состав желчи и уменьшая концентрацию собственных желчных кислот, и действует литолитически, способствуя уменьшению размера и раство-



### Лечение кожного зуда при холестазе

- ✓ Местно:
  - соблюдение правил личной гигиены (уход за ногтями, поддержание минимальной длины ногтей для профилактики расчесов при выраженном кожном зуде);
  - средства для ухода за кожей;
  - ланолин;
  - ментоловая мазь.
- ✓ Системно:
  - холестирамин?
  - пероральная или инфузионная терапия.



рению конкрементов. Взаимодействуя с компонентами желчи, УДХК образует мицеллы с токсическими веществами и собственными желчными кислотами, предупреждая их повреждающее действие [11, 15, 16, 17].

При холестатических заболеваниях применение препарата Урсосан показывает убедительные результаты своей эффективности, наблюдается улучшение лабораторных показателей, снижение и исчезновение зуда, а также улучшение гистологической картины [14, 18, 19].

В исследованиях было показано, что доза УДХК 600 мг/сут предотвращает развитие желчнокаменной болезни у 98% пациентов с высоким риском [20]. Применение УДХК в дозе 1800 мг/сут приводит к устранению билиарного сладжа у 85% больных в течение 6 месяцев [21]. Использование препарата Урсосан повышает 10-летнюю и 20-летнюю выживаемость при первичном билиарном циррозе на 84 и 66% соответственно по сравнению с плацебо [22, 23]. Применение УДХК при первичном склерозирующем холангите повышает выживаемость и примерно в 1,5 раза снижает риск развития холангиокарциномы [24].

Применение Урсосана при первичном билиарном циррозе (ПБЦ) позволяет достигнуть длительной ремиссии без применения гормональной терапии [25]. Лечение больных ПБЦ препаратом Урсосан сопровождается выраженной положительной динамикой на протяжении всего периода терапии. В различные сроки лечения получено достоверное снижение ( $p < 0,05$ ) активности биохимических и иммунологических параметров в сыворотке крови больных ПБЦ.

Таким образом, УДХК компенсирует все уровни внутрипеченочного холестаза. Целесообразно включение в комплексную терапию синдрома внутрипеченочного холестаза препарата УДХК Урсосан как наиболее эффективного по механизму действия, что подтверждено множеством исследований.

Таблица 3. Цели лечения холестаза

Цель лечения	Диета, препарат
Коррекция образа жизни	Диета № 5 + снижение веса
Нормализация моторики	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Спазмолитики + прокинетики               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ дротаверин</li> <li>■ итоприд</li> </ul> </li> </ul>
Дефицит желчных кислот, растворение взвеси, холестериновых камней	✓ Урсодезоксихолевая кислота (Урсосан)
Нарушение пищеварения, микрофлоры	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Панкреатин (липаза, амилаза)</li> <li>✓ Антибиотики (нифураксозид, ципрофлоксацин)</li> <li>✓ Пробиотики, пребиотики</li> </ul>

Кроме препаратов УДХК в соответствии с происходящими при холестазах патологическими процессами необходимо включение в комплексную терапию лекарственных средств, влияющих на моторику желчевыводящих путей. Необходимо рациональное применение спазмолитических препаратов (дротаверин, мебеверин, пинаверия бромид, гиосцина бутилбромид), обеспечивающих нейтрализацию спастических сужений желчевыводящих путей, а также прокинетики (итоприд, домперидон, метоклопрамид), обладающих противоположным действием – стимулирующих сокращения желчевыводящих путей, их необходимый тонус для обеспечения адекватного оттока желчи (табл. 3).

В качестве дополнительной терапии при возникновении нарушений пищеварения возможно назначение препаратов пищеварительных ферментов в соответствующей дозировке в зависимости от степени секреторной недостаточности поджелудочной железы. При присоединении инфекции или с целью профилактики инфекционных осложнений возможно применение антибактериальных препаратов (нифураксозид, рифаксимин, ципрофлоксацин). Наличие синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике допускает курсовое использование антибактериальных препаратов совместно с бактериальными препаратами (пробиотики и пребиотики, содержащие лак-

Кроме препаратов урсодезоксихолевой кислоты в соответствии с происходящими при холестазах патологическими процессами необходимо включение в комплексную терапию лекарственных средств, влияющих на моторику желчевыводящих путей.

то- и бифидобактерии). Однако применение данной группы препаратов будет носить временный эффект до момента компенсации секреторных нарушений при холестазах.

### Выводы

Необходимо проведение качественной дифференциальной диагностики, определение степени поражения и места расположения блока при выявлении синдрома холестаза у пациентов. Недопустима постановка диагноза без исключения возможных причин холестаза.

Лечение заболеваний желчевыводящих путей должно быть комплексным и включать этиотропную терапию (после постановки диагноза) и патогенетическую терапию (с момента выявления и определения типа холестаза).

Представляется обоснованным применение препарата Урсосан при выявлении синдрома внутрипеченочного холестаза в качестве патогенетической терапии. ●

Литература  
→ С. 61