

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**СОГЛАСОВАНО**

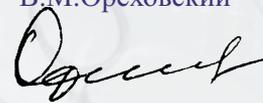
Заместитель начальника  
Главного управления кадровой политики,  
учебных заведений и науки Н.И. Доста



6 июля 2001 г.

**УТВЕРЖДАЮ**

Первый заместитель  
министра здравоохранения  
В.М.Ореховский



7 июля 2001 г.  
Регистрационный № 80-0501

**ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ:  
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ,  
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА,  
ЛЕЧЕНИЕ**

**Минск-Гродно 2001**

**[Перейти к оглавлению](#)**

**Учреждение-разработчик:** Гродненский государственный медицинский университет, Республиканский гепатологический центр

**Авторы:** А.В. Васильев, В.С. Васильев, М.И. Богуцкий, С.П. Лукашик, В.М. Цыркунов

**Рецензенты:** доц. Н.Н. Силивончик, проф. С.И. Третьяк

Рекомендации содержат информацию об ультраструктуре и функции гепатоцита, синдроме внутрипеченочного холестаза, представляющего трудности при проведении дифференциальной диагностики с подпеченочным холестазом и лечении. Материал нивелирует недостатки существующих учебных пособий и несет в себе современную информацию по указанной патологии. Методические рекомендации предназначены для гепатологов, гастроэнтерологов, инфекционистов, педиатров, морфологов, эндоскопистов, хирургов, а также студентов медицинских ВУЗов.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

# Оглавление

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>4</b>
<b>ГЕПАТОЦИТ: СТРУКТУРА, СИСТЕМА ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАНИЯ И ЖЕЛЧЕВЫДЕЛЕНИЯ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ .....</b>	<b>5</b>
<b>ХОЛЕСТАЗ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОМОРФОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ .....</b>	<b>19</b>
<b>Определение. Классификация .....</b>	<b>19</b>
<b>Механизмы развития.....</b>	<b>21</b>
<b>Морфологические изменения при холестазе .....</b>	<b>22</b>
<b>Клиническая картина холестаза .....</b>	<b>24</b>
<b>Дифференциальная диагностика с подпеченочным холестазом .....</b>	<b>32</b>
<b>Гематологические критерии .....</b>	<b>36</b>
<b>Прогнозирование холестаза .....</b>	<b>57</b>
<b>Лечение внутрипеченочного холестаза .....</b>	<b>59</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>66</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

Формирование гепатологии как науки произошло фактически в последнее десятилетие XX века. Разнообразие функций печени, теснейшая ее связь с различными органами и системами объясняют ту сложность патогенеза, клиники, диагностики и лечения, которые отмечаются при патологических процессах. Одним из важнейших проявлений нарушения функции печени является синдром холестаза, который в равной степени является объектом изучения инфекционистов, гастроэнтерологов, хирургов, других специалистов. Существующие сведения об этом синдроме содержат разную информацию об этиопатогенетических аспектах его возникновения, особенностях клинических проявлений холестаза и его последствиях, проблемах диагностики и лечебных подходов. Разнообразие патологии, при которой возникает синдром холестаза, само по себе обуславливают некоторые особенности в изложении материала. Мы не претендуем на полноту изложения всех аспектов рассматриваемой патологии, основное внимание будет отводиться взаимосвязи синдрома холестаза с инфекционной патологией, возможными аспектами медикаментозного лечения и путей преодоления его последствий.

## **ГЕПАТОЦИТ: СТРУКТУРА, СИСТЕМА ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАНИЯ И ЖЕЛЧЕВЫДЕЛЕНИЯ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ**

Чтобы четко представить интенсивные механизмы формирования холестаза прежде всего нужно остановиться на основных микрофункциональных характеристиках гепатоцита (рис. 1). Гепатоциты составляют до 60% всей массы печени. Гепатоцит имеет полигональную форму, продолжительность его жизни — не менее 150 дней. Гепатоцит граничит с синусоидом, пространством Диссе, желчным канальцем и соседними гепатоцитами. Базальной мембраны эта клетка не имеет. Синусоиды выстланы эндотелиальными клетками. В них находятся клетки гистиофагоцитарной системы (ГФС) (клетки Купфера), звездчатые клетки (липоциты, жирозапасающие клетки, клетки Ито). Между гепатоцитами и синусоидальными эндотелиальными клетками находится пространство Диссе. В перисинусоидальной соединительной ткани проходят лимфатические сосуды, выстланные эндотелием, через который просачивается тканевая жидкость в просвет этих сосудов. Экскреторная система печени начинается с желчных канальцев. Они не имеют стенок, а представляют собой углубления на соприкасающихся поверхностях гепатоцитов, покрыты микроворсинками. Плазматическая мембрана пронизана микрофиламентами, образующими поддерживающий цитоскелет. Поверхность канальцев отделена от остальной межклеточной поверхности соединительными комплексами, состоящими из плотных контактов, щелевых контактов и десмосом. Внутривольковая сеть канальцев постепенно объединяется в тонкостенные терминальные желчные протоки (дуктулы, холангиолы, канальцы Геринга), выстланные кубическим эпителием. Они в свою очередь объединяются в междольковые желчные протоки, которые расположены в портальных трактах.

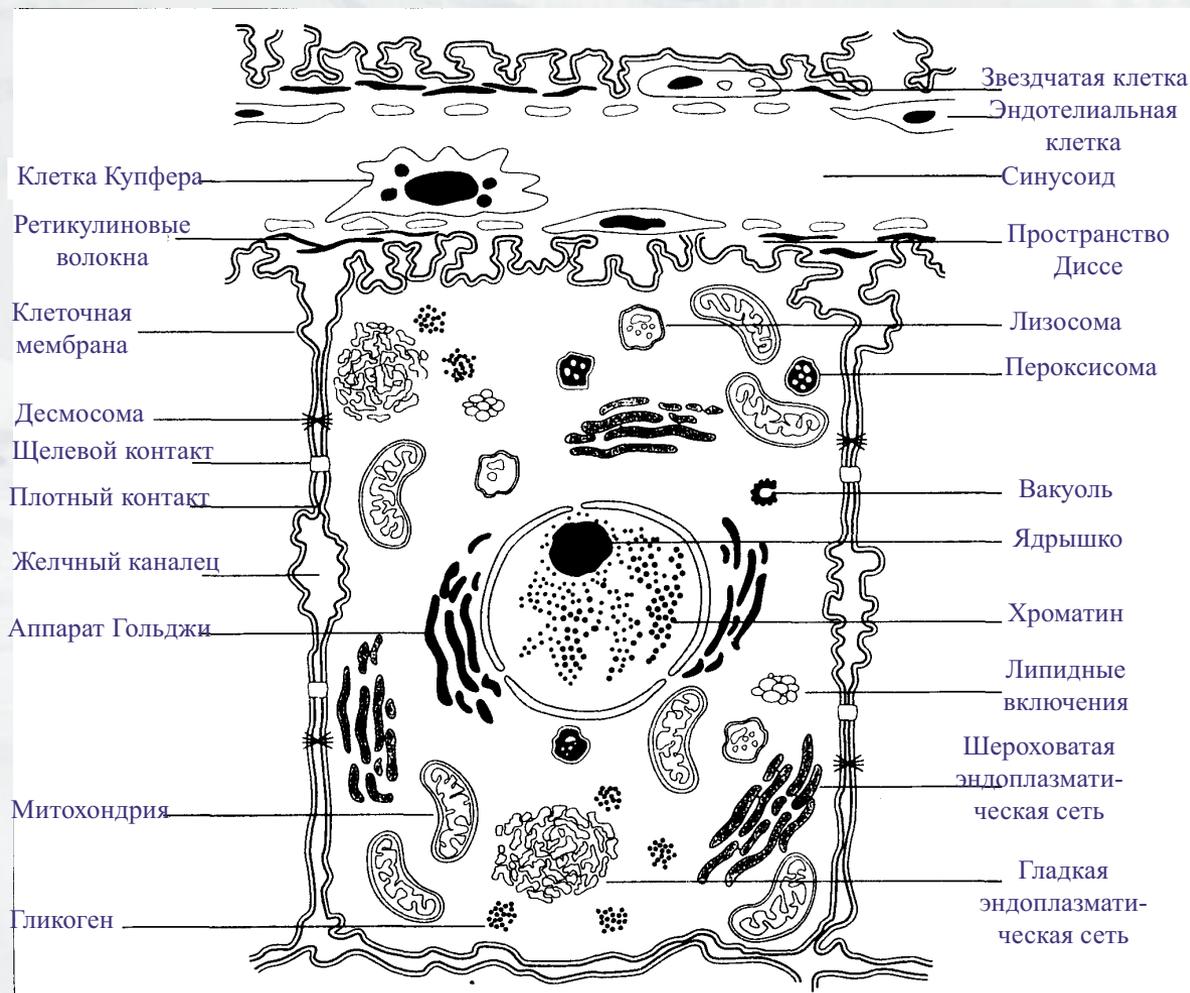


Рис. 1. Структура гепатоцита: внутриклеточные органеллы (Шерлок Ш., Дули Дж.)

Поверхность гепатоцита ровная, за исключением участков соединений (десмосом). В просвете желчных канальцев равномерно расположены одинакового размера микроворсинки. На синусоидальной поверхности располагаются ворсинки разной величины, которые могут проникать в перисинусоидальное пространство, что отражает их участие в секреции или абсорбции.

Ядро гепатоцита содержит ДНК-протеин. В хроматиновой сети — одно или два ядрышка. Ядро имеет двойной контур с порами, через которые происходит обмен с цитоплазмой. Митохондрии имеют двойную мембрану, поверхность внутреннего слоя значительно больше за счет образования складок (крипт). В митохондриях идет активный процесс фосфорилирования, т.е. накопления и освобождения энергии за счет активного функционирования клеток. Считается, что именно здесь идет синтез гема. Шероховатая плазматическая сеть представляет собой пластины, на которых расположены рибосомы. Именно здесь идет синтез ряда белков (альбумины, белки свертывающей системы крови, ферменты). В частности здесь синтезируется глюкоза-6-фосфатаза. Однако шероховатая эндоплазматическая сеть обеспечивает синтез триглицеридов, которые затем покидают клетку (экзоцитоз). Здесь идет образование гликогена.

Гладкая эндоплазматическая сеть образует тубулы и везикулы. Они соединяют микросомы и являются местом синтеза билирубина. Здесь протекают процессы детоксикации, синтезируются стероиды, холестерин, первичные желчные кислоты. Гладкая эндоплазматическая сеть — точка приложения действия фенобарбитала.

Пероксисомы расположены внутри гладкой эндоплазматической сети и гликогена. В достаточной степени их функция не ясна. Возможно, они причастны к системе детоксикации и переоисления, как процесса уничтожения микроорганизмов, т.е. являются частью микробицидной системы.

Лизосомы — плотные тельца, наиболее часто примыкающие к желчным канальцам. Содержат набор гидролитических ферментов. Помимо микробиоцидного действия они выполняют функцию внутриклеточной очистки от выработавших свой срок органелл. В них может накапливаться липофусцин, желчные пигменты, медь. Мелкие и плотные тельца лизосом называют микротельцами.

Аппарат Гольджи состоит из системы пузырьков и цистерн. Он может также быть между ядром и канальцами. Его называют складом веществ, предназначенных для экскреции в желчь. Такие органеллы как аппарат Гольджи, лизосомы и микротельца обеспечивают разрушение (дробление) любых веществ, которые должны быть разрушены и удалены, или «пропущены» через метаболизм в цитоплазме. Аппарат Гольджи, лизосомы и канальцы наиболее резко изменяются при холестазе.

В цитоплазме есть гранулы гликогена, липидов, тонкие волокна. Количество их изменчиво и зависит от активности биохимических процессов в клетке.

Цитоскелет поддерживает форму гепатоцита. Он состоит из микротрубочек, микрофиламентов, промежуточных филаментов. Микротрубочки содержат тубулин и обеспечивают перемещение органелл, везикул, секрецию белков плазмы. Микрофиламенты состоят из актина. Они способны к сокращению и тем самым обеспечивают целостность и моторику канальцев для тока желчи. Длинные ветвящиеся филаменты состоят из цитокератинов. Их принято называть промежуточными филаментами. Благодаря им цитоплазматическая мембрана соединяется с перинуклеарной областью, обеспечивая стабильность структурно-пространственной организации гепатоцита.

Синусоидальные клетки (эндотелиальные клетки, ГФС Купфера, звездчатые клетки) вместе с участком гепатоцита образуют своеобразную функционирующую единицу. Эндотелиальные клетки, которые выстилают синусоиды, создают окна (фенестры), образуя ступенчатый барьер между синусоидом и пространством Диссе. Клетки ГФС Купфера прикреплены к эндотелиям. Звездчатые клетки расположены в пространстве Диссе — между гепатоцитами и эндотелиальными клетками. Пространство Диссе содержит тканевую жидкость, оттекающую в лимфатические щели и сосуды. При нарастании синусоидального давления выработка лимфы в пространстве Диссе увеличивается, что способствует образованию асцита в условиях нарушенного венозного оттока из печени.

Клетки ГФС Купфера — подвижные макрофаги, связаны с эндотелием, способны к активному фагоцитозу крупных частиц, поэтому содержат много вакуолей, лизосом и имеют высокую пероксидазную активность. Происходят от лейкоцитов крови, не способны к делению. Эндоцитоз (пиноцитоз, фагоцитоз) обусловлены участием рецепторов или осуществляются и без них (жидкофазный). Объектом фагоцитоза являются поврежденные клетки, инородные частицы, опухолевые клетки, бактерии, вирусы, грибки, одноклеточные паразиты, денатурированные белки, окисленные липопротеины. Кроме вышеизложенной функции клетки ГФС Купфера участвуют в иммуногенезе благодаря мембранным рецепторам для лигандов (например фрагмент Fc иммуноглобулина, компонент C3b комплемента), обеспечивая оценку характеристики антигена.

Особенно важна роль клеток Купфера при генерализованных инфекциях. Они поглощают эндотоксин (липополисахариды) и в ответ вырабатывают ряд защитных факторов (фактор некроза опухолей, интерлейкины, коллагеназу, лизосомальные гидролазы). Клетки Купфера причастны к синтезу простагландинов через метаболизм арахидоновой кислоты. Имеют рецепторы к инсулину, глюкагону, липопротеинам. Они причастны к пиноцитозу гликопротеинов, среди которых значительная часть лизосомальных гидролаз. Клетки Купфера активно извлекают циркулирующие иммунные комплексы.

Оседлые (эндотелиальные) клетки образуют стенку синусоидов. Наличие окон между ними (фенестры) создают своеобразные ситовидные пластинки, которые служат биофильтром между кровью и пространством Диссе. Этот фильтр процеживает молекулы различного диаметра. Через эти окна не проходят крупные насыщенные триглицеридами хиломикроны, а мелкие насыщенные холестерином, ретинолом, могут проникать в пространство Диссе.

Звездчатые клетки (жирозапасающие, липоциты, клетки Ито) расположены в субэндотелиальном пространстве Диссе и с помощью выростов контактируют с паренхиматозными клетками нескольких синусов, как бы собирая жировые запасы. При потере жировых капель (главный отличительный признак этих клеток) звездчатые клетки становятся фибробластами и приобретают способность вырабатывать коллаген. Коллагенизация пространства Диссе приводит к снижению поступления в гепатоциты белковых субстратов. В просвете синусоида обнаруживаются ямочные клетки, которые считаются естественными киллерами (подвижные лимфоциты). Они живут недолго, обновляются за счет лимфоцитов крови. В их цитоплазме обнаруживаются гранулы и пузырьки с палочками в центре. Клетки способны к спонтанной цитотоксичности к опухолевым клеткам, инфицированным вирусами гепатоцитам. Между клетками ГФС Купфера, клетками эндотелия, синусоидов, гепатоцитов имеются сложные взаимоотношения. При активации клеток Купфера липополисахаридами подавляется поглощение глюконовой кислоты эндотелиальными клетками. Реализуется этот эффект с помощью лейкотригенов. Цитокины клеток синусоидов могут стимулировать или подавлять пролиферацию гепатоцитов, т.е. процесс регулируется в зависимости от ситуации.

В пространстве Диссе можно обнаружить компоненты внеклеточного матрикса (коллаген, ламинин, гепаринсульфат, протогликан, фибронектин). Все клетки пространства Диссе прямо или косвенно участвуют в его образовании. Количество, а возможно и качество внеклеточного матрикса может влиять на функцию гепатоцитов за счет изменения экспрессии гена альбумина, изменения порозности синусоидального пространства, что может сказаться на условиях регенерации печени. Коллагенизация пространства Диссе, нарушение его фенестрации, появление базальной мембраны под эндотелием может нарушить полноценность обеспечения гепатоцитов питательными веществами и одновременно привести к развитию портальной гипертензии.

Синусоидальная мембрана содержит большое количество рецепторов, обладает высокой метаболической активностью. На эти рецепторы способны «садиться» и ряд активных лигандов: гликопротеины, факторы роста, белки, трансферины. Явления эндоцитоза после соединения лиганда с рецепторами приводят к их поглощению с переносом в лизосомы, где они разрушаются, а рецепторы возвращаются в синусоидальную мембрану для повторного использования. Часть лигандов переносится в составе пузырьков через печеночную клетку и выделяется в просвет желчных канальцев.

В желчные каналцы гепатоцитами секретируются основные компоненты желчи: соли желчных кислот, конъюгированный билирубин, холестерин, фосфолипиды, белки, электролиты и вода. Аппарат секреции желчи включает в себя транспортные белки канальцевой мембраны, внутриклеточные органеллы и структуры цитоскелета. Плотные контакты между гепатоцитами отделяют просвет канальцев от кровеносной системы печени. Канальцевая мембрана имеет транспортные белки для желчных кислот, билирубина, катионов и анионов. Микроворсинки увеличивают ее площадь. Органеллы представлены аппаратом Гольджи и лизосомами. Везикулы осуществляют транспорт белков (иммуноглобулин А) от синусоидальной к канальцевой мембране, доставляют транспортные белки для холестерина, фосфолипидов желчных кислот из микросом также к канальцевой мембране. Цитоплазма гепатоцитов формирует вокруг канальцев структуры цитоскелета: микротрубочки, микрофиламенты, промежуточные филаменты.

Полимеризация тубулина организационно оформляется в виде микротрубочек и создает сеть внутри клетки, объединяя базолатеральные мембраны, аппарат Гольджи, создавая условия для верикулярного транспорта липидов и желчных кислот. Микрофиламенты строятся благодаря полимеризованному и свободному актинам, создавая условия для передвижения в канальцах за счет их сократительной способности. Поддерживающей системой взаимодействия микротрубочек и микрофиламентов являются промежуточные филаменты, нарушение в которых приводит к блокаде транспортных процессов в гепатоцитах. Вода и электролиты проникают через плотные контакты между гепатоцитами в канальцы благодаря осмосу в силу существующего осмоградиента между просветом канальцев и пространством Диссе. Разрыв плотных контактов приводит к нарушению осмотического градиента и способствует возникновению холестаза. При этом не исключается даже заброс (регургитация) канальцевой желчи в синусоиды. Желчные канальцы собираются в портальных зонах в дуктулы (холангиолы, каналы Гернига), затем дуктулы объединяются в междольковые желчные протоки, которые сливаются в септальные протоки, из которых в конце концов формируются левый и правый желчные протоки.

Образование желчи — энергозависимый процесс транспорта ее составляющих. Секреция желчи относительно независима от перфузионного давления. Суммарный отток желчи у человека составляет примерно 600 мл в сутки. Гепатоциты обеспечивают секрецию двух фрагментов желчи: зависящую от желчных кислот ( $\approx 225$  мл/сут) и независящую от желчных кислот ( $\approx 225$  мл/сут). Генерация солей желчных кислот наиболее важная часть формирования желчи. Идет она за счет осмотического давления, когда вода движется за осмотическими солями желчных кислот. Чем больше секреция, тем больше отток желчи. Фракция, не зависящая от тока желчных кислот обеспечивается секрецией воды с осмотическими соединениями (электролиты, бикарбонаты, глутатион, холестерин). Везикулярный транспорт обеспечивает перенос холестерина, фосфолипидов, иммуноглобулина А. Считаём необходимым более подробно остановиться на этапах формирования желчи, так как развитие проявлений холестаза неоднозначно в зависимости от обусловивших его развитие факторов.

Образование желчи на уровне гепатоцита включает образование желчных кислот, органических и неорганических ионов, транспортирование их по цитоплазме к канальцевой мембране и через нее. Процесс желчеобразования зависит от белков-переносчиков, производство которых происходит путем клонирования. Движущей силой секреции является  $K^+$ ,  $Na^+$ -АТФ-азы базолатеральной мембраны, обеспечивающей градиент и разность потенциалов между гепатоцитом и окружающим пространством — изменение состояния мембран (текучесть) сказывается на активности АТФ-аз и приводит к нарушению желчеобразования. Синусоидальная мембрана также имеет множество транспортных систем для захвата органических анионов. Транспортный белок для органических анионов переносит не только желчные кислоты, или билирубин, но и другие органические соединения.

Транспорт желчных кислот внутри гепатоцита происходит благодаря цитозольным белкам, основным из которых является 3 $\alpha$ -гидрооксистероид-дегидрогеназа и в меньшей степени глутатион-S-трансфераза, белки, связывающие жирные кислоты. В перегоне желчных кислот участвует эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи. Везикулярный транспорт возможен при очень больших концентрациях желчных кислот.

В канальцевой мембране перевод веществ в желчь может идти против градиента концентрации, поэтому осуществляется за счет транспорта АТФ-аз. Перенос глюкоронидов и диглюкоронидов билирубина осуществляет мультиспецифический транспортный белок, в то время как для желчных кислот имеется канальцевый транспортный белок. Ток желчи обусловлен не желчными кислотами, а в результате транспорта глутатитона, бикарбонатов. Белок множественной лекарственной резистентности переносит фосфолипиды, которые обеспечивают устойчивость билиарного эпителия от раздражающего действия желчных кислот. Вода и неорганические ионы экспортируются в желчные капилляры по осмоградиенту. Секреция желчи регулируется многими ферментами, цАМФ, протеинкиназой С. Повышение концентрации внутриклеточного кальция ингибирует секрецию желчи.

Эпителиальные клетки дистальных протоков вырабатывают обогащенный бикарбонатами секрет, который модифицирует состав желчи. Считается, что урсодезоксихолевая кислота активно всасывается эпителиальными клетками, обменивается на бикарбонаты, рециркулирует в печени и многократно экскретируется. Давление в желчных протоках, при которых происходит секреция желчи, в норме составляет 15–25 мм водяного столба. Повышение давления до 35 см водяного столба приводит к подавлению секреции желчи и развитию желтухи. При этом секреция билирубина и желчных кислот может полностью прекращаться и желчь становиться бесцветной.

Желчные кислоты синтезируются только в печени. Приблизительно до 500 мг желчных кислот теряются с калом. Регулирование их образования происходит по принципу обратной связи. Из холестерина синтезируется холевая и хенодезоксихолевая кислота. Под влиянием микробной флоры первичные желчные кислоты подвергаются дегидроксилированию и превращаются в дезоксихолевую и литохолевую. Третичные желчные кислоты (урсодезоксихолевая) образуются в печени путем изомеризации. В желчи человека содержание холевой кислоты равно суммарному содержанию хенодезоксихолевой и дезоксихолевой кислот. В печени происходит соединение желчных кислот с аминокислотами глицином и таурином, что препятствует всасыванию этих комплексов в желчных путях и тонком кишечнике, хотя не исключает этого в конечных отделах подвздошной кишки. Сульфатирование и гликуронирование желчных кислот нужно рассматривать как процесс детоксикации. Образованные соли желчных кислот экскретируются в силу большого градиента концентрации между гепатоцитом и желчью. В кишечнике соли желчных кислот, обладая высокой гидрофильностью плохо всасываются, обеспечивая переваривание и всасывание липидов. Всасывание желчных кислот начинается с конечного отдела подвздошной кишки (активный транспорт) и проксимальной части толстой кишки. Пассивная диффузия неионизированных желчных кислот может быть на протяжении всего кишечника. Всосавшиеся желчные кислоты, поступая через воротную вену в печень, захватываются гепатоцитами и в результате повторной конъюгации снова поступают в желчь. Повторно не экскретируется только литохолевая кислота. Описанная энтерогепатическая циркуляция желчных кислот происходит за сутки от 2 до 15 раз. При холестазах желчные кислоты экскретируются с мочой путем активного транспорта и пассивной диффузии и секретируются почечными канальцами.

Одним из компонентов желчи являются конъюгаты билирубина. Билирубин — это конечный продукт распада гемоглобина, который происходит в клетках ГФС. При этом участвуют микросомальные ферменты — гемооксигеназы. Из всего объема циркулирующего билирубина 80% образуется за счет распада зрелых эритроцитов, а 20% — за счет гемосодержащих белков (миоглобин, цитохромы, незрелые клетки костного мозга и селезенки). Неконъюгированный билирубин в плазме прочно связан с альбумином. Способствовать диффузии его в структуры мозга могут салицилаты и сульфаниламиды. Билирубин отделяется от альбумина в синусоидах и диффузирует на поверхность гепатоцита. Перенос его через плазматическую мембрану внутрь гепатоцита осуществляется с помощью транспортных белков. Под влиянием фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы неконъюгированный билирубин превращается в конъюгированный (моно- и диглюкуронид) билирубин. Активность этого фермента при холестазах даже увеличивается. В желчи билирубин в основном представлен диглюкурогидом. При перегрузке печени, при ее интенсивном поражении может увеличиваться количество моноглюкурогида. Помимо этого идет процесс сульфатирования билирубина. При холестазах этот путь усиливается. Моноглюкурониды билирубина ковалентно сохраняют связь с альбумином и потому плохо фильтруются в клубочках. Экскреция же билирубина в каналцы происходит за счет АТФ-зависимых мультиспецифических транспортных белков. Выделяющейся в кишечник диглюкуронид билирубина под влиянием  $\beta$ -глюкуронидазы бактерий превращается в уробилиноген, который и всасывается, а затем вновь экскретируется печенью и почками. При длительном холестазе меняется цвет кожи за счет превращения дериватов билирубина в биливердин (зеленоватый цвет). Билирубин интенсивно прокрашивает все ткани при холестазе и, как правило, дает более интенсивную желтуху.

## **ХОЛЕСТАЗ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОМОРФОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

### **Определение. Классификация**

Холестаз — клинико-патогенетический синдром связанный с нарушением процессов образования и оттока желчи. Функционально холестаз проявляется снижением канальцевого оттока желчи, печеночной экскреции воды и органических анионов (билирубин, желчные кислоты). Морфологически холестаз проявляется накоплением желчи в гепатоцитах и желчных путях. Клинико-патогенетически он сопровождается задержкой и накоплением в крови компонентов желчи, что проявляется повышением концентрации билирубина, желчных кислот, повышением уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (Г-ГТП).

Холестаз разделяется на внепеченочный и внутрипеченочный.

*Внепеченочный холестаз* развивается при механическом препятствии в желчных протоках вне самой печени. Наиболее частыми причинами являются желчно-каменная болезнь, рак головки поджелудочной железы или фатерова соска, холангиокарциномы, доброкачественные стриктуры протоков.

*Внутрипеченочный холестаз* связан с нарушением образования и выделения желчи на уровне печеночной клетки. К внутрипеченочному холестазу приводят гепатиты (холестатический вариант), первичный билиарный цирроз печени, сепсис, различные лекарственные и гормональные препараты). Среди более редких причин холестаза следует отметить болезнь Байлера (врожденная семейная патология), доброкачественный рецидивирующий холестаз, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), амилоидоз. Примером внепеченочного и внутрипеченочного холестаза является первичный склерозирующий холангит.

По течению внутрипеченочный холестаз может быть *острым и хроническим*. В ряде случаев разграничение вариантов холестаза чрезвычайно сложно и поэтому в дифференцировании их используется диагностический алгоритм, включающий клинические, биохимические, морфологические, иммунологические, инструментальные и другие специальные критерии.

## **Механизмы развития**

Основные клеточные механизмы развития холестаза заключаются в следующем. Под влиянием повреждающих факторов происходит нарушение липидного состава мембран гепатоцитов, что приводит к их «текучести». При этом, за счет цитопатического действия меняется активность (ингибируется)  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-аз и других транспортных белков. Разрушается цитоскелет и нарушается целостность канальцев. Целостность канальцевой мембраны нарушается при повреждении микрофиламентов, которые обеспечивают состояние тонуса или сокращение канальцев. Говоря об особенностях механизмов возникновения холестаза под воздействием отдельных соединений и лекарств, нужно сказать, что точками приложения их действия могут быть различные структуры клетки. Так фаллоидин вызывает холестаза вследствие деполимеризации актина микрофиламентов. Также воздействует хлорпромазин. Цитохлазин В и андрогены оказывают повреждающее действие на микрофиламенты, снижая тем самым сократительную способность канальцев. Разрыв плотных контактов клеток под влиянием эстрогенов и фаллоидина приводит к исчезновению разграничительных барьеров между гепатоцитами и к прямому попаданию желчи из кровотока в канальцы, к регургитации (забросу) растворенных веществ желчи в кровь. Нарушение целостности микротрубочек оказывает влияние на везикулярный транспорт. Так реализуется холестатическое действие колхицина и хлорпромазина. Накапливающиеся желчные кислоты при холестазе повреждают клетки и тем самым усиливают его. Прием малотоксичных желчных кислот (например, тауроурсодезоксихолевой) может оказать защитное действие на гепатоцит.

### **Морфологические изменения при холестазах**

На аутопсии печень при холестазах увеличена, зеленого цвета с закругленным краем и узловатой поверхностью в поздних стадиях. Гистологически любой холестаз характеризуется накоплением желчных пигментов в гепатоцитах и желчных протоках. Кроме желчных тромбов и отложения желчных пигментов в цитоплазме гепатоцитов существует ряд изменений характерных для стаза холатов. К ним относится «перистая» дегенерация и некроз гепатоцитов, накопление меди и металлопротеинов, а также холестерина и других липидов. Гепатоциты при «перистой» дегенерации увеличены в объеме, светлые, с нитевидными остатками цитоплазмы, образующими характерный сетчатый рисунок. Таким изменениям подвергаются отдельные печеночные клетки или их группы, располагающиеся главным образом перипортально. Длительный холестаз сопровождается отложением холестерина и других липидов в макрофагах с образованием типичных ксантомных клеток и в гепатоцитах, которые приобретают псевдоксантоматозный вид, а также в эпителии протоков.

При многих холестатических поражениях печени развивается пролиферация желчных протоков. Она может быть в пределах портальных трактов, но чаще на границе их с паренхимой. Иногда протоки вырастают в дольки и даже достигают центральных отделов. Выделяют два типа пролиферации протоков:

1) пролиферация отростчатого типа — протоки расположены нерегулярно в портальных и перипортальных зонах, эпителий их уплощен, ядра повышено базофильны, просвет узкий или вообще неразличим. Подобные изменения протоков находят на фоне выраженной лимфоцитарной инфильтрации и фиброза портальных трактов при хронических гепатитах и циррозах печени;

2) пролиферация продолженного типа — протоки длинные, извитые, с отчетливым просветом, расположены на границе портальных трактов с паренхимой. Эпителий протоков более высокий, чем при первом типе, цитоплазма светлая, часто эпителий инфильтрирован нейтрофилами. Встречаются подобные изменения, как правило, при механической желтухе, реже их находят при вирусном гепатите с мостовидными некрозами и при септицемии.

При электронной микроскопии изменения структурного характера неспецифичны и включают дилатацию, отек, утолщение, извитость канальцев, потерю микроворсинок, вакуолизацию аппарата Гольджи, гипертрофию эндоплазматического ретикулома, пролиферацию лизосом. Везикулы вокруг капилляров, содержащие желчь, придают гепатоцитам «перистый» вид.

Кроме печени, отмечаются изменения селезенки (увеличение, уплотнение, гиперплазия ГФС, увеличение мононуклеаров). Почки отечны и окрашены желчью. В дистальных канальцах и собирательных трубочках обнаруживаются цилиндры, содержащие билирубин, разрушение канальцевого эпителия, отек и воспалительная инфильтрация соединительной ткани. Все описанные изменения лишь подтверждают холестаз и в совокупности с клинической картиной, биохимическими нарушениями являются дополнительным критерием диагностики при неблагоприятном исходе. Степень выраженности описанных изменений находится в прямой связи с длительностью холестатического синдрома.

## **Клиническая картина холестаза**

Независимо от вида холестаза, общими его признаками, выраженными в большей или меньшей степени, являются желтуха, зуд кожи и нарушения всасывания. При длительном (хроническом) холестазе могут быть грубые нарушения в виде печеночной остеодистрофии, отложения холестерина (ксантелазмы) и пигментация кожи. Для холестазов, в отличие от гепатоцеллюлярных поражений, не характерны слабость, астения, утомляемость. Печень, как правило, увеличена, плотная, малоболезненная. Увеличение селезенки отмечается лишь при билиарном циррозе и портальной гипертензии. Кал обесцвечивается.

Причиной зуда кожи считают повышенный уровень в крови (тканях) желчных кислот. В последнее время многие исследователи говорят об изменении уровня серотонина и серотониноподобных соединений. Степень выраженности зуда у разных больных различная, что говорит о роли нервной системы в его возникновении. Степень зуда зависит от способности организма синтезировать эндогенные опиаты (эндорфины).

Недостаточное поступление желчи в кишечник приводит к нарушению всасывания жиров и жирорастворимых витаминов (А, Д, К, Е) и эти нарушения коррелируют со степенью выраженностью желтухи. Стул обычно слабоокрашенный, разжиженный и имеет крайне неприятный запах. Снижение всасывания витамина А сказывается на остроте зрения («куриная слепота»). Дефицит витамина Д приводит к остеомалации. Снижение содержания витамина К в организме приводит к падению выработки протромбина с вытекающими отсюда последствиями. Возникающий дефицит витамина Е приводит к неврологической симптоматике (мозжечковая атаксия, полинейропатия, дегенерация сетчатки). Наблюдаются своеобразные изменения кожи: ксантомы, ксантелазмы, гиперпигментация.

Остеомалация и остеопороз сопровождаются болевыми явлениями в костях, могут возникнуть самопроизвольные переломы костей. В ряде случаев при холестазах возникает остеоартропатия лодыжек и запястий.

В результате холестаза затрудняется освобождение организма от избыточной меди, выделяемой в обычных условиях с желчью. Одним из признаков нарушения обмена меди является формирование пигментного роговичного кольца, напоминающего кольцо Кайзера — Флейшера.

Обычно печеночная (печеночно-клеточная) недостаточность развивается только через несколько лет с признаков постоянной желтухи, появления асцита, отеков на ногах, снижения уровня альбуминов, кровоточивости. Артериальная гипотензия сказывается на фильтрационной способности почек. Развитие холестаза может привести к нарушениям гемопоэза, что выражается в изменении форм эритроцитов (мишеневидные), лейкоцитозе, нейтрофилезе. Последние признаки обычно связаны с тенденциями в развитии очагов инфекции, как правило, в желчных путях.

В крови отмечается повышение уровня конъюгированного билирубина, повышение активности ЩФ, уровня сывороточных липопротеидов. Как правило, до развития печеночно-клеточной недостаточности не меняется содержание альбумина и активность АлАТ и АсАТ.

При длительном холестазе, осложненном холангитом, возможно развитие септического состояния. В связи с недостатком желчи в кишечнике постепенно развивается гнилостная микрофлора, что приводит к серьезным расстройствам функции кишечника.

В связи с тем, что гепатологам-терапевтам (инфекционистам, гастроэнтерологам, педиатрам), чаще приходится сталкиваться с больными, имеющими внутрипеченочный холестаз, приведем наиболее характерные признаки вариантности этой патологии.

Внутрипеченочный холестаз разделяется на *гепатоцеллюлярный* и *холангиогенный* (обусловленный поражением желчных протоков, немагистральных).

К гепатоцеллюлярным причинам следует отнести вирусный, алкогольный, лекарственный (токсический) гепатиты, а также гепатит, развившийся в результате гормональных нарушений (в том числе беременности) и гормонотерапии. С определенными поправками к нему можно отнести патологию неуточненного генеза: доброкачественный рецидивирующий холестаз и холестаз, обусловленный желчными кислотами. Внутрипеченочный холестаз за счет патологии немагистральных желчных протоков вызывается вследствие атрезии желчных путей, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита. Приводим основную характеристику вариантов внутрипеченочного холестаза.

*Вирусный гепатит.* Холестатический вариант вирусного гепатита (холестатическая форма, желтушная форма с холестатическим компонентом) характеризуется удлиненным желтушным периодом (40–120 дней) с выраженным зудом (вплоть до расчесов), высоким уровнем билирубинемии, активности ЩФ и Г-ГТП. Активность АлАТ, АсАТ гораздо меньше, чем при обычном течении болезни. Увеличено содержание липопротеидов, фосфолипидов, холестерина. Данный вариант течения возможен при гепатитах А, Е, В. Исход при вирусных гепатитах А и Е, как правило, благоприятный. В отдельных случаях возможен переход в затяжное течение и хронический вариант.

*Алкогольный гепатит с холестатическим синдромом.* Повреждающее действие алкоголя обеспечивается ацетальдегидом. Распад ацетальдегида системой альдегиддегидрогеназы приводит к накоплению потенциалов в виде водорода, который подменяет желчные кислоты вместо «топлива» и в итоге приводит к накоплению триглицеридов и формированию «жировой» печени. Это приводит к изменению окислительно-восстановительного потенциала печени, подавлению синтеза белка, усилению перекисного окисления липидов. Развитие холестатического синдрома при алкогольном поражении печени в ряде случаев может быть первой причиной обращения к врачу. У больных отмечается выраженная желтуха, гепатоспленомегалия, зуд кожи, повышение активности ЩФ, Г-ГТП, уровня холестерина, триглицеридов, умеренное повышение трансаминаз, снижение уровня белка (альбумины). Биопсия печени выявляет массивное мелкокапельное ожирение печени (стеатоз) с центрозональным холестазом. Воспаление не прослеживается, в гепатоците обширная дезорганизация органелл. Все эти явления часто сочетаются с признаками панкреатита.

*Лекарственные гепатиты с холестатическим компонентом.* Паренхиматозно-канальцевый холестаз связан с прямым и опосредованным действием лекарственных препаратов (хлорпромазин, промазин, мепазин, хлорперазин, тетрациклины, сульфаниламиды, противотуберкулезные препараты, нитрофурантоин, галоперидол, тиабендазол, пропоксифен и др). В последнее время предполагается, что лекарственные изменения вызывают серьезные иммунные сдвиги, приводя к аутоиммунным поражениям печени. Как правило, желтуха с признаками холестаза развивается после приема перечисленных медикаментов. Иногда предшествует зуд кожи. В большинстве случаев отмена препарата приводит к улучшению или полному исчезновению клинической симптоматики. Помимо признаков холестаза, в крови нередко отмечается эозинофилия. Длительность желтухи короткая (до 4 недель). Но иногда она может затягиваться до 3 мес. и более. Сохранение желтухи на протяжении 6 мес. и более приводит к развитию билиарного цирроза.

*Канальцевый холестаз* развивается при гормональных дисфункциях, при лечении андрогенами и эстрогенами, при приеме некоторых контрацептивов. Механизм повреждающего действия гормональных препаратов сложен. В нем просматривается и подавление активности  $K^+$ ,  $Na^+$ -АТФ-аз, уменьшение текучести мембран синусоидов, повышение проницаемости стенок канальцев, поражение цитоскелета со снижением сократительной способности канальцевых микрофиламентов. Считается, что у отдельных женщин возможна индивидуальная предрасположенность к развитию холестаза при беременности. Клинически зуд появляется на разных уровнях билирубинемии. Активность АлАТ заметно повышена, а активность ЩФ может быть нормальной. Прогноз благоприятный. Рецидивы возможны при возобновлении лечения гормональными препаратами, повторной беременности, приеме подобных контрацептивов.

*Доброкачественный рецидивирующий холестаз* характеризуется эпизодами холестатической желтухи с различной длительности интервалами и продолжительности. Рецидивы начинаются с зуда, иногда рвоты и катаральных явлений, болей в животе. Появляется слабость, отсутствие аппетита. Желтуха длится 2–4 мес. В анамнезе — длительность болезни до 10 лет и наличие семейных случаев. Предполагается аутосомно-рецессивное наследование дефекта хромосомы, которая обуславливает контроль метаболизма желчных кислот, экскрецию желчи и гуморальную регуляцию этих процессов. Лечение сугубо индивидуальное.

*Холестаз, обусловленный желчными кислотами.* К таким кислотам, которые накапливаясь в канальцевых мембранах могут оказывать у части людей холестатическое действие, относятся литохолевая, моногидроксиохолевая, копростановая. Это возникает в случаях, если у данного больного нарушены механизмы их внутрипеченочного обезвреживания, в том числе отсутствуют ферменты, катализирующие гидроксилирование. Редкие варианты патологии обмена желчных кислот (болезнь Байлера, синдром Зельвегера) обусловлены процессами нарушения экскреции желчных кислот или окисления их боковых цепей. Исход фатальный, обычно до 8 лет от рождения.

К редким вариантам холестазов относятся холестазы при длительном парентеральном питании (нарушение обмена литохолевой кислоты), болезнь Ходжкина (поражение внутрипеченочных канальцев), образование нерастворимых преципитатов в желчи (при муковисцидозе), атрезии желчных протоков. Однако наиболее яркими проявлениями отличается первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит.

*Первичный билиарный цирроз* является ярким примером нарушения в организме иммунорегуляции с утратой толерантности к тканям, несущим большое количество антигенов гистосовместимости. Пусковыми механизмами аутоагрессии считаются перенесенные бактериальные, вирусные болезни. Первичный билиарный цирроз напоминает реакцию организма «трансплантат против хозяина». Реакции митохондриальные антигены — антимитохондриальные антитела реализуются с участием Т-клеточных реакций, включая В-систему и процессы антителогенеза, с последующим разрушением клеток эпителия желчных протоков.

Делались попытки обнаружить влияние генетических особенностей, расовой принадлежности, факторов внешней среды на развитие первичного билиарного цирроза. Однако полученные сведения не дали однозначных выводов. Вместе с тем 90% всех больных первичным билиарным циррозом — женщины. Возраст возникновения — от 20 до 80 лет, чаще — 40–60 лет. Отмечается возникновение зуда кожи с медленно прогрессирующей желтухой. Наблюдается увеличенная печень, уровень билирубина выше нормы в 2 раза, уровень ЩФ резко увеличен, активность АлАТ и АсАТ увеличена умеренно, уровень альбуминов нормальный. Титр антимитохондриальных антител 1:40 и выше. При малосимптомном (бессимптомном) течении нет желтухи, но есть зуд, активность ЩФ высока, есть повышенный титр антимитохондриальных антител. Бессимптомное течение возможно до 10 лет, при развитии желтухи продолжительность жизни до 7 лет.

Стеаторея приводит к диарее, потере веса, умеренным болям в животе. На коже ксантомы, ксантелазмы около глаз, полинейропатия (боли рук и ног), следы расчесов (без расчесов остается только кожа на спине). Возможна кровоточивость, часто формируется язва двенадцатиперстной кишки с кровоточивостью. Формирование портальной гипертензии приводит к спленомегалии, узловатости, кровотечению из вен пищевода. Среди сопутствующей патологии отмечается склеродермия, кератоконъюнктивит (сухость слизистых), аутоиммунный тиреоидит, мембранозный гломерулонефрит. Риск рака молочной железы в 4 раза больше чем у здоровых. При биопсии могут фиксироваться 4 стадии процесса: поражение канальцев, пролиферация канальцев, рубцевание (фиброз септальный и мостовидный), цирроз. Эти изменения, как правило, переплетаются.

В лечении имеется опыт применения иммунодепрессантов (азатиоприн, пенициламин, хлорамбуцил), циклоспорин А, метотрексат, колхицин, урсодезоксихолевая кислота. Лечение длительное, часто комбинированное, дорогостоящее и малоэффективное. Некоторая перспективность прогноза появляется в связи с трансплантацией печени, причем чем раньше, тем лучше эффект. Годичная выживаемость составляет до 90%, пятилетняя — до 65%. Каждый четвертый случай нуждается в повторной трансплантации.

*Склерозирующий холангит.* Причины возникновения заболевания невыяснены, заболевание является результатом перихолангита, приводящего в последующем к замещению протоков фиброзными тяжами. У 70% больных одновременно есть клиника неспецифического язвенного колита. Возможность инфекционного агента не исключается, но действие его способно реализоваться у генетически и иммунологически предрасположенных людей.

Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин. Заболевание регистрируется чаще от 25 до 45 лет, но возможно и у детей при наличии неспецифического язвенного колита. Нередко заболевание регистрируется с обнаружения повышенной активности ЩФ, понижения массы тела, утомляемости, зуда кожи в правом верхнем квадранте живота, преходящей легкой желтухи. Возможна непостоянная, различная по характеру лихорадка. Часта симптоматика неспецифического язвенного колита. При биопсии признаки перидуктулярного воспаления с десквамацией эпителия канальцев, набухание клеток Купфера. Холестаз отмечается при клинической желтухе. Фиброз формируется вокруг канальцев. В 10% случаев первичный склерозирующий холангит переходит в холангиокарциному. Гистологически ее выявить чрезвычайно трудно при биопсии. При первичном склерозирующем холангите нет антимитохондриальных антител. Помогает в диагностике холангиография.

Лечение неэффективно. Эндоскопическое хирургическое лечение возможно, но малоэффективно. Трансплантация печени не всегда решает проблему.

К редким вариантам холангитов, вызывающих синдром холестаза относится инфекционный склерозирующий холангит, который чрезвычайно трудно отдифференцировать от первично склерозирующего, от реакции «трансплантат против хозяина», лекарственного холангита (назначение антигельминтиков при эхинококкозе).

### **Дифференциальная диагностика с подпеченочным холестазом**

Дифференциальный диагноз холестаза различного происхождения и локализации остается до настоящего времени актуальной проблемой. В абсолютном большинстве случаев появление желтухи служит практическому врачу основанием для направления больного в инфекционный стационар. В любом конкретном случае быстрая постановка диагноза способствует проведению адекватного лечения.

Особые трудности представляет дифференциальный диагноз внутрипеченочного холестаза, обусловленного вирусными гепатитами, и подпеченочного, связанного с механической желтухой неопластического генеза. В настоящее время практическая организация процесса дифференцирования во многом зависит от возможностей объема лабораторного обследования больных. В последние годы в литературе появляются сообщения о новых тестах для дифференциальной диагностики. Применение УЗИ при неопластических процессах гепатобилиарной системы так же не всегда информативно. В связи с этим наиболее целесообразно распространение методических подходов и принципов дифференциального диагноза, которые могут быть реализованы в условиях любого ЛПУ, включая инфекционный стационар.

Представляем наиболее информативные критерии дифференциального диагноза холестаза печеночного и подпеченочного генеза, обусловленных вирусным гепатитом и опухолевым процессом.

### ***Клинические критерии***

В качестве критериев для дифференцирования холестаза различного уровня локализации нами использованы следующие клинические показатели: возраст больного, длительность преджелтушного периода, повышение температуры тела, тошнота и рвота в преджелтушный и желтушный периоды болезни, зуд кожи, потеря веса, анорексия, изменение цвета кала и мочи, увеличение печени, селезенки и желчного пузыря, высота артериального давления, частота пульса. На ранних этапах дифференцирования чрезвычайно трудно определить происхождение желтухи неопластического генеза (рак головки поджелудочной железы, фатерова соска, желчевыводящих путей, желчного пузыря, печени). Обычно признаки, характерные для локального поражения, возникают в позднем периоде болезни. Именно поэтому перед врачом стоит конкретная задача — установить причину холестаза (точный диагноз) в кратчайший срок. В первые дни болезни рекомендуется пользоваться **табл. 1**.

На основании приведенных в табл. 1 данных можно сделать вывод, что для внутрипеченочного холестаза (преимущественно вирусные гепатиты) характерны: относительно короткий (до 2 недель) преджелтушный период, повышение температуры тела, наличие тошноты и рвоты в этот период болезни, незначительная их частота в желтушный период, отсутствие повышения температуры в желтушный период, гипотония, брадикардия. Для подпеченочного холестаза (механическая желтуха неопластического генеза) характерны: преджелтушный период свыше месяца, зуд кожи, потеря веса, частая и стойкая ахолия кала, выраженное и длительное увеличение печени и желчного пузыря, лихорадка в желтушную фазу болезни.

*Сравнительная клиническая характеристика  
печеночного и подпеченочного холестаза*

<b>Диагностические симптомы и признаки</b>	<b>Печеночный холестаз</b>	<b>Подпеченочный холестаз</b>
Преджелтушный период:		
до 2 недель	характерен	не характерен
свыше месяца	редко	часто
Повышенная температура тела:		
в преджелтушный период	часто	редко
в желтушный период	редко	часто
Тошнота в преджелтушный период	характерна	не характерна
Рвота в преджелтушный период	возможна	крайне редко
Тошнота в желтушный период	характерна	редко
Рвота в желтушный период	возможна	редко
Зуд кожи	возможен, кратковременно	характерен, длительно
Потеря веса	крайне редко	часто
Анорексия	часто	редко
Ахолия кала	часто, преходящая	очень часто, стойкая
Увеличение печени	характерно, быстро приходит в норму	стойкое
Увеличение селезенки	около 30%	крайне редко
Увеличение желчного пузыря	очень редко	часто
Гипотония	часто	редко
Брадикардия	часто	редко

### *Гематологические критерии*

Большое значение в дифференциальном диагнозе имеют изменения крови. Нами сделана попытка помимо оценки обычной гемограммы определить значимость некоторых комплексных показателей. На основании гемограммы рассчитывались лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ, по Кальф-Калифу Я.Я.), кровяно-клеточный показатель (ККП, по Geyer) и предложенный нами гематологический показатель интоксикации (ГПИ).

ЛИИ рассчитывали по формуле его автора

$$\frac{(4\text{ми} + 3\text{ю} + 2\text{п} + \text{с})}{(\text{ли} + \text{мо})} \times \frac{(\text{пл} + 1)}{(\text{э} + 1)},$$

где ми — процент миелоцитов, ю — юных (метамиелоцитов), п — палочкоядерные, с — сегментоядерные нейтрофилы, пл — плазматические клетки, ли — лимфоциты, мо — моноциты, э — эозинофилы, 1,2,3,4 — коэффициенты.

ККП представляет собой отношение гранулоцитов к одноядерным клеткам. Предложенный нами ГПИ рассчитывали по формуле: ГПИ = ЛИИ × Кс × Кл, где ЛИИ умножается на два поправочных коэффициента Кл и Кс. Кс — поправка на СОЭ, равна 1 при СОЭ от 5 до 15 мм/ч, при повышении СОЭ на каждые 5 мм Кс возрастает на 0,1, при СОЭ выше 30 мм/ч — соответственно на 0,2. Кл — поправка на лейкоцитоз, равна 1 при количестве лейкоцитов от  $5 \times 10^9$  до  $8 \times 10^9$ . При возрастании лейкоцитоза на каждые  $1 \times 10^9$  Кл увеличивается на 0,1, а при гиперлейкоцитозе свыше  $25 \times 10^9$  — соответственно на 0,2. За норму приняты данные, полученные при обследовании 124 практически здоровых людей, у которых ЛИИ =  $0,62 \pm 0,09$ , ГПИ =  $0,62 \pm 0,09$ , ККП =  $1,45 \pm 0,08$ .

В итоге было показано, что обычное исследование крови дает значительную информацию в дифференциальном диагнозе вирусного гепатита и механических желтух неопластического генеза (табл. 2).

*Сравнительная характеристика гематологических показателей при вирусном гепатите и механических желтухах неопластического генеза*

<b>Показатели</b>	<b>Печеночный холестаз</b>	<b>Подпеченочный холестаз</b>
Лейкоцитоз	очень редко	очень часто
Лейкопения	очень часто	редко
Лимфоцитоз	часто	редко
Нейтрофилез	очень редко	часто↑
СОЭ до 10 мм/ч	очень часто	редко
СОЭ свыше 20 мм/ч	очень редко	очень часто
ЛИИ	умеренно снижен	повышен в 2 раза и более↑
ККП	нормальный	повышен в 1,5 раза↑
ГПИ	умеренно снижен	увеличен в 3–4 раза↑

↑ — последующее увеличение показателя в течение 2–3 недель

Таким образом, для вирусного гепатита следует считать характерными лейкопению, лимфоцитоз, снижение ЛИИ, ГПИ, нормальный ККП и СОЭ до 10 мм/ч. Для механической желтухи неопластического генеза напротив более характерны лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение ЛИИ, ГПИ и ККП, возрастающие в динамике болезни, СОЭ свыше 20 мм/ч.

### ***Биохимические критерии***

При поступлении в инфекционный стационар больного с синдромом холестаза, наряду с клиническим, эпидемиологическим и гематологическим обследованием производятся основные (рутинные) биохимические исследования крови. В настоящее время ими являются определение содержания билирубина по Ендрассику, активности ферментов: фруктозо-1,6-дифосфатаальдозазы (Ф-1,6-ДФА), АлАТ и АсАТ, осадочные пробы (тимоловая, сулемовая). Для целей дифференциальной диагностики объем исследований расширяется за счет определения ряда органоспецифических ферментов: фруктозо-1-фосфатаальдозазы (Ф-1-ФА), малатдегидрогеназы (МДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сорбитдегидрогеназы (СДГ), а также ЩФ, Г-ГТП и глюкозо-6-фосфатазы (Г-6-Ф-аза). Помимо перечисленных тестов, изучена динамика ряда показателей, характеризующих состояние жирового обмена при данных заболеваниях.

В итоге нами предлагается таблица значимости указанных тестов в дифференциальной диагностике (табл. 3). В таблице представлены также рассчитываемые нами билирубиновый показатель (БП) — отношение концентрации связанного билирубина к общему в процентах и гемоглобин-билирубиновый коэффициент (ГБК) — отношение количества гемоглобина периферической крови в г% к содержанию общего билирубина сыворотки крови в мг%.

При динамическом исследовании для вирусного гепатита характерно увеличение уровня билирубина и его фракций в сыворотке крови и последующее их снижение; повышение, часто резкое, активности указанных ферментов и тенденция к уменьшению при повторном исследовании через 7–10 дней. При вирусном гепатите БП увеличен и в динамике снижается, а ГБК снижен и в последующем повышается.

При подпеченочном холестазе высокий уровень билирубина и его фракций в динамике болезни часто нарастает или остается стабильным; отмечается умеренное повышение активности ферментов (за исключением Г-6-Ф-азы и ЩФ) сыворотки крови. В то же время при этой патологии БП повышен и в динамике возрастает, а ГБК резко снижен и продолжает уменьшаться. Для механических желтух неопластического генеза характерен рост показателей жирового обмена.

*Сравнительная характеристика биохимических показателей при вирусном гепатите и механических желтухах неопластического генеза*

Показатели	Печеночный холестаз	Подпеченочный холестаз
Билирубин общий	повышен, ↓	повышен, стабильный или ↑
Прямой	повышен, ↓	повышен, стабильный или ↑
Непрямой	повышен, ↓	повышен
БП	повышен, ↓	повышен, ↑
ГБК	резко снижен ↑	понижен, ↓
Ф-1,6-ДФА	резко повышена, ↓	повышена
АлАТ	резко повышена, ↓	повышена
АсАТ	повышена, ↓	повышена
Ф-1-ФА	резко повышена, ↓	повышена
МДГ	повышена только в остром периоде, ↓	повышена редко
ЛДГ	повышена в остром периоде, ↓	повышена редко
Г-ГТП	в норме	резко повышена ↑
ЩФ	повышена, ↓	резко повышена, ↑
Г-6-Ф-аза	повышена, ↓	резко повышена
Общие липиды	в пределах нормы ↓	повышены, ↑
Общие липопротеиды	повышены, ↓	повышены, ↑
β-липопротеиды	повышены, ↓	повышены, ↑
Лецитин	умеренно повышен, ↓	повышен ↑
Холестерин общий	в норме	повышен, ↑
Холестерин свободный	повышен, ↓	повышен, ↑

↑ — последующее увеличение показателя в течение 2–3 недель; ↓ — последующее уменьшение показателя в те же сроки

### ***Цитохимические критерии***

Трудности дифференциального диагноза побудили клиницистов обратить внимание на цитохимические методы исследования. Подобные методы имеют значительное преимущество перед биохимическими, так как позволяют использовать небольшое количество крови для исследования, относительно просты и воспроизводимы, а также не требуют оснащения клинических лабораторий дорогостоящей аппаратурой, особенно при использовании полуколичественного метода учета результатов.

Нами апробированы в клинической практике следующие цитохимические тесты нейтрофилов: ЩФ по Гомори, кислая фосфатаза (КФ) по Гомори с буфером Михаэлиса, цитохромоксидаза (ЦХО) методом нади-реакции, пероксидаза (ПО) по Сато, фосфолипиды (с суданом черным В). Активность фосфатаз оценивалась по Каплов, ПО, ЦХО нейтрофилов — по Астальди, Верга. В настоящих рекомендациях мы не останавливаемся на методиках исследования, так как нами использованы общепринятые методы.

Нормальные цитохимические показатели ЩФ нейтрофилов составили  $31,6 \pm 4,24$ , КФ —  $61,1 \pm 4,24$ , ЦХО —  $2,64 \pm 0,03$ , ПО —  $2,9 \pm 0,02$ , фосфолипидов —  $2,26 \pm 0,21$ . Результаты исследования показателей цитохимической активности нейтрофилов и их значимость в дифференциальном диагнозе вирусного гепатита и механических желтух неопластического генеза представлены в **табл. 4**.

*Сравнительная характеристика цитохимических показателей нейтрофилов при вирусном гепатите и механической желтухе неопластического генеза*

Показатели	Печеночный холестаз	Подпеченочный холестаз
ЩФ	умеренно повышена, ↓	резко повышена (4–10 раз)
КФ	повышена в 1,5 раза↓	повышена в 2–2,5 раза
ЦХО	снижена	резко повышена
ПО	снижена	резко повышена
Фосфолипиды	снижены	нормальные

↓ — последующее уменьшение показателя в течение 2–3 недель

Таким образом, для вирусного гепатита характерно умеренное повышение активности ЩФ и КФ, снижение активности ЦХО, ПО и содержания фосфолипидов в нейтрофилах.

При механических желтухах неопластического генеза отмечается резкое повышение этих ферментов без заметной тенденции к нормализации.

### ***Морфологические критерии***

Холестаз принято разделять на внутрипеченочный и внепеченочный. Гистологически внутрипеченочный холестаз характеризуется накоплением билирубина в виде мелких или крупных гранул, расположенных в гепатоцитах и звездчатых ретикулоэндотелиоцитах, а также в виде тромбов, лежащих между гепатоцитами. Такой холестаз наиболее выражен в третьей зоне ацинуса и часто ограничивается этой зоной. Гепатоциты при этом имеют бледно окрашенную цитоплазму. Подобные картины обозначаются термином «простой холестаз».

Вскоре к холестазу присоединяется воспалительная инфильтрация портальных трактов, отек их и дуктулярная пролиферация. При тяжелых формах развивается «перистая» дистрофия гепатоцитов, желчные инфаркты, накапливаются перистые клетки. Эти изменения напоминают картину внепеченочного холестаза и делают дифференциальную диагностику крайне сложной. Наблюдается также тубулярная перестройка печеночных пластинок с формированием вторичных канальцев. При этом расширенные желчные канальцы окружают 2–3 слоя гепатоцитов. При длительных холестазах в перипортальных гепатоцитах наступает своеобразное разрежение цитоплазмы, обусловленное детергентным действием желчных кислот и разрушение ими клеточных мембран.

Холестаз на уровне гепатоцитов или канальцев называют интралобулярным или необструктивным, по ходу желчных путей — экстралобулярным или обструктивным.

При внепеченочном холестазе изменения в печени отличаются от описанных при внутрипеченочном холестазе. Микроскопическая картина во многом зависит от его тяжести и продолжительности. В ранние сроки (в первые дни после нарушения оттока желчи) изменения в ткани печени сравнительно невелики. В просвете желчных канальцев третьей зоны, в цитоплазме окружающих гепатоцитов и звездчатых ретикулоэндотелиоцитов видны скопления желчи. Отдельные гепатоциты имbibированы желчью. Они лучше различимы на неокрашенных срезах. Преимущественное поражение третьей зоны ацинусов и сохранность первой зоны, по-видимому, связаны с более интенсивным оттоком желчи из дуктул этой зоны. Даже при полном закрытии общего желчного протока сохраняется дуктулярно-гепатоцеллюлярная рециркуляция, которая обеспечивает опорожнение перипортальных желчных канальцев.

Желчные тромбы могут располагаться между двумя соседними гепатоцитами в желчных канальцах, но встречаются они и в более крупных дуктулах, а также в просвете псевдотубул, образованных несколькими печеночными клетками. При такой морфологической картине об этиологии холестаза можно говорить только предположительно. В таких ситуациях важны непосредственные контакты клинициста и морфолога.

В течение первой недели отмечаются дистрофические изменения гепатоцитов. Дистрофия может быть ацидофильной, гидропической и сотовидной. Желчные тромбы выявляются в псевдотубулярных структурах и их окружает по три и более печеночных клеток. Преимущественная локализация этих изменений, как и других, в третьей зоне ацинусов.

На второй неделе присоединяются изменения портальных трактов в виде отека, умеренной лимфоцитарной и гранулоцитарной инфильтрации главным образом вокруг желчных ходов. Причиной этих изменений считается билиолимфатический рефлюкс. С наличием рефлюкса связывают и раннюю фибробластическую реакцию. При этом фибробласты концентрически располагаются вокруг протоков.

В более поздние сроки холестаз распространяется на вторую и первую зоны, увеличивается число и размер желчных тромбов, больше становится псевдотубул, содержащих желчь, нарастает число дистрофически измененных и некротизированных, пропитанных желчью гепатоцитов, окруженных нейтрофилами и макрофагами. В макрофагах видны желчные пигменты и большое количество ЦИК-положительного пигмента цероида, который представляет собой продукт фагоцитированных погибших гепатоцитов.

Характерным признаком внепеченочного холестаза считаются желчные инфаркты, представляющие собой поля некротизированных, пропитанных желчью гепатоцитов, окруженных печеночными клетками с признаками сотовидной дистрофии. В перипортальных гепатоцитах находят тельца Маллори и почти постоянно орсеинположительные гранулы.

Начиная с третьей недели наступает пролиферация желчных протоков, которые проникают через пограничную пластинку и распространяются по направлению к соседним портальным трактам. Проплиферация протоков в свою очередь ведет к внутрипеченочной обструкции желчевыводящих путей, способствуя нарастанию холестаза. Образуется порочный круг.

Характерным признаком механической желтухи считаются желчные экстравазаты, окруженные макрофагами и гигантскими клетками инородных тел. Этот признак является патогномоничным, но наблюдается лишь в поздние сроки, что снижает его диагностическую ценность.

Портальные тракты инфильтрированы лимфоцитами, по периферии их между пролиферирующими дуктулами видны также полиморфно-ядерные лейкоциты. Наличие их расценивается как реакция на холестаз. При холангитах нейтрофильная инфильтрация более интенсивная, лейкоциты располагаются не только перидуктально, но и в стенках протоков и в их просвете. Одновременно с воспалением происходит образование соединительной ткани, окружающей желчные протоки.

Некоторые гистологические изменения печени позволяют предполагать наличие внепеченочного холестаза. В портальных трактах при этом обнаруживают отек и расширение, перидуктальный отек и фиброз, перидуктальную и дуктальную инфильтрацию полиморфно-ядерными лейкоцитами, расширение междольковых желчных протоков, уплощение, гиперплазию, дистрофию и некроз эпителия желчных протоков, желчные тромбы в междольковых желчных протоках, пролиферацию дуктул по периферии портальных трактов, скопления псевдоксантоматозных клеток и желчные экстравазаты.

В паренхиме при внепеченочном холестазе наблюдается выраженный холестаз, желчные инфаркты, скопления псевдоксантоматозных клеток, «озера» желчи и перипортальный гемосидероз.

Дифференцировать различные виды холестаза только по гистологическим данным трудно и часто невозможно. В первые 3 недели от начала заболевания дифференциальный диагноз считается вообще нереальным. В более поздние сроки при внепеченочном холестазе преобладают воспалительная реакция и структурные изменения паренхимы, что несколько облегчает гистологический диагноз.

Признаками, позволяющими с большей долей вероятности диагностировать внепеченочный холестаз, являются: расширение междольковых протоков, уплощение их эпителия и желчные тромбы в них; холангиты с нейтрофильной инфильтрацией стенки протоков; перидуктальный пластинчатый фиброз; «желчные озера».

К признакам, имеющим меньшее диагностическое значение, отнесены: отек портальных трактов; инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами; пролиферация дуктул; псевдоксантомные клетки; тяжелая степень холестаза; «перистая» дистрофия гепатоцитов.

В гистологической дифференциальной диагностике внутрипеченочных холестазов помогают некоторые особенности их при ряде заболеваний. Так при остром гепатите с холестазом наблюдается резко выраженная пролиферация звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, которая не встречается при холестазах другого происхождения. Для медикаментозных и стероидных холестазов характерно отсутствие повреждения гепатоцитов, для алкогольных — наличие жировой дистрофии, телец Мэллори, гемосидероза.

### ***Функциональные методы исследования и нагрузочные пробы***

*Проба с нагрузкой галактозой (по Bauer).* Проба основана на способности печени превращать перед полимеризацией в гликоген один из моносахаридов — галактозу. Накануне вечером больной получает лишенную углеводов пищу. После опорожнения мочевого пузыря в 8 часов вечера ему дают выпить 40 г галактозы, растворенной в 400 мл чая. Мочу собирают в течение последующих 12 ч, т.е. до 8 часов утра. Перед исследованием мочи, с помощью ниландеровской пробы устанавливают, имеется ли в данном случае выделение сахара. При наличии положительного результата проводят поляриметрическое определение количества выделенного сахара. При градуировке поляриметра для декстрозы следует умножить полученные величины на 0,62, так как галактоза является более сильным правовращающим изомером, чем декстроза. Оценка: выделение с мочой за 12 ч после приема свыше 3 г галактозы расценивается как патологическое. При механических желтухах проба отрицательная, при гепатитах положительная. По количеству выделенной галактозы можно сделать выводы и об интенсивности поражения печени.

*Сокращенная водная проба (по Wollenheim).* Больной получает 6 раз подряд с часовыми промежутками по 150 мл чая (некрепкого), всего 900 мл. Перед каждым приемом полностью опорожняется мочевой пузырь и измеряется количество мочи. Во время исследования запрещается курение. В норме 900 мл жидкости выделяется за 6 ч. При гепатитах (исключая сердечную недостаточность, болезни почек, гипопроотеинемию, эндокринные нарушения) отмечается замедление выделения.

*Проба с нагрузкой витамином К (проба Коллера).* Проба ставится при исходном уровне протромбина ниже 70%. Внутривенно вводят 10 мг витамина К. Если повторное определение протромбина через 24 ч дает повышение не менее, чем на 30% (от 20 до 50%), то можно считать, что имеет место механическая желтуха. При тяжелых паренхиматозных гепатитах нарастание протромбина незначительное.

*Пирогеналовая проба.* У больных с желтушным синдромом при поступлении в стационар определяют уровень свободного (эндогенного) гепарина крови. Затем обследуемым внутримышечно однократно вводят бактериальный липополисахарид (пирогенал) в дозе 10 мкг. Через 1 ч после введения препарата у больных повторно исследуют содержание гепарина в крови: при вирусном гепатите отмечается повышение уровня гепарина на 5–40% от исходного, а при механических желтухах — более чем на 60%.

### ***Специфические методы исследования***

К ним в настоящее время следует отнести возможность обнаружения серологических маркеров возбудителей вирусных гепатитов, включая выявление РНК (ДНК) вирусов В, С и других методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);  $\alpha$ -фетопротеина (реакция Абелева — Татаринова), который указывает на наличие в организме эмбриоспецифических белков. Последняя реакция особенно ценна для диагностики первичного рака печени. Вместе с тем, к этим тестам нужно всегда относиться со значительной долей осторожности, так как при фульминантных формах гепатита В нередко не обнаруживается HBsAg, в то же время иногда может выявляться  $\alpha$ -фетопротеин. Наряду с этим, в последние годы отмечена заметная частота обнаружения маркеров вирусных гепатитов при циррозах печени и первичных гепатомах, что доказывает малигнизующее действие вируса гепатита при формировании онкозаболеваний печени. В свое время Е.М. Тареев указывал на связь цирроза и рака печени и подтвердил возможность переходной формы цирроз — рак. Таким образом, результаты этих исследований должны преломляться через призму клиники.

### ***Инструментальные и дополнительные методы исследования***

*Ультразвуковое исследование (УЗИ).* В основе дифференциальной диагностики паренхиматозных желтух при вирусных гепатитах с подпеченочными желтухами лежит выявление патологии со стороны желчевыводящих путей, органов портальной зоны, поджелудочной железы. Внедрение в клиническую практику ультрасонографии позволяет улучшить диагностику заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны.

При наличии желтухи у больного при ультрасонографическом исследовании важно решить вопрос, имеет ли место расширение внутри или внепеченочных протоков. Внутренний диаметр общего желчного протока составляет 4–6 мм. По данным литературы, верхним пределом нормы считается 8 мм. Превышение этого размера должно рассматриваться как патология, свидетельствующая в пользу механической желтухи. Ранним признаком расширения желчных протоков, является удвоение просвета. Диаметр общего желчного протока в норме значительно меньше диаметра портальной вены. При наличии расширенного внутрипеченочного «дерева» (внутрипеченочная билиарная гипертензия) можно думать о механическом характере желтухи. При этом сразу нужно попытаться увидеть общий желчный проток, что позволит определить уровень закупорки (высокий — у ворот печени или низкий — у места впадения протока в двенадцатиперстную кишку). По ходу протока можно проследить его до камня, опухоли головки поджелудочной железы или опухоли самого протока. Камни не всегда видны, но косвенно о их наличии свидетельствует желтуха при неизменной головке поджелудочной железы и резко увеличенном желчном пузыре. При отсутствии расширения общего желчного протока (высокий уровень обтурации) должен быть осмотрен желчный пузырь, раковое поражение которого с прорастанием в печеночные или общий желчный проток является наиболее частой причиной желтухи. Этот тип обтурации не исключает и воспалительного ее генеза. Косвенными признаками механической желтухи являются ультрасонографические признаки острого панкреатита или опухоли поджелудочной железы (локальное ее увеличение, нечеткость и неровность контуров, изменение ее структуры, расширение протока поджелудочной железы), а также признаки сдавления нижней полой вены, селезеночной, верхней брыжеечной и воротной вен, верхней брыжеечной артерии.

УЗИ позволяет четко выявлять опухолевые поражения печени. Основными их признаками являются множественные или единичные, округлой или неправильной формы очаги с четким или нечетким контуром. По эхоструктуре они являются ан-, гипо- или гиперэхогенными. У большинства больных отмечается гепатомегалия. При этом, отмечается расширение внутрипеченочных протоков (отдельных долей или сегментов печени) и их деформация.

Следует помнить, что УЗИ не относится к «абсолютным» методам исследования.

*Компьютерная томография (КТ).* Применение метода КТ позволило с большей степенью достоверности выявлять опухоли печени. При диагностике злокачественных поражений печени ведущее значение придают таким визуальным признакам как достаточно четкие края очага, множественность поражения и сниженная (в сравнении с неизменной паренхимой) плотность. Дифференцировать метастатические поражения от гепатомы методом КТ, также как и методом УЗИ, не представляется возможным. В сложных случаях может применяться методика усиления с использованием внутривенных контрастных веществ.

Метод контрастирования при КТ используется при исследовании состояния внутрипеченочных желчевыводящих протоков. Внепеченочные протоки без контрастирования визуализируются у половины больных.

При нарушении оттока желчи, с помощью КТ выявляется расширение внутри- и внепеченочных желчных путей. Изменения в этом случае фиксируются без введения контрастного вещества, что особенно важно при механической желтухе. При этом удается определить место обтурации, а в части наблюдений дифференцировать причину — холедохолитиаз, опухоль головки поджелудочной железы, увеличение лимфоузлов ворот печени и др. По уровню стаза КТ позволяет дифференцировать непроходимость терминального отдела общего желчного протока и супрадуоденальной его части, а также печеночного протока.

В целом можно заключить, что КТ — весьма надежный метод исследования, применение которого в общем диагностическом алгоритме ускоряет установление правильного диагноза.

*Реогепаатография* — наиболее физиологический бескровный метод изучения печеночного кровотока путем регистрации электрического сопротивления сосудов, меняющегося при колебаниях кровенаполнения во время сердечного цикла. Исследования проведены на аппарате отечественного производства РГ4–01. Расчитывались основные показатели, а также учитывалась форма (конфигурация) кривой реограммы (см. табл. 5).

Для печеночного холестаза более характерны микроциркуляторные нарушения, замедление венозного оттока крови и скорости максимального кровенаполнения. При подпеченочном холестазе отмечено уменьшение скорости распространения пульсовой волны, увеличение периода быстрого кровенаполнения. Более заметные нарушения гемодинамики наблюдались при метастатическом раке печени.

*Гемодинамические показатели при печеночном  
и подпеченочном холестазазах*

<b>Тесты реограммы</b>	<b>Печеночный холестазаз</b>	<b>Подпеченочный холестазаз</b>
Скорость распространения пульсовой волны	ускорена при тяжелых формах	замедлена значительно
Период быстрого наполнения	уменьшен при средне-тяжелых и тяжелых формах	увеличен при метастазах
Период активного венозного оттока	уменьшен при тяжелых формах	уменьшен при метастазах
Период полного венозного оттока	увеличен значительно	в норме
Период пассивного венозного оттока	увеличен при средне-тяжелых и тяжелых формах	в норме
Амплитуда диастолической волны	уменьшена	в норме
Реографический индекс	уменьшен	в норме
Максимальная скорость кровенаполнения	замедлена значительно	замедлена при метастазах

*Холецистохолангиография* — метод рентгенологического исследования желчевыводящей системы печени и желчного пузыря, их функционального состояния. При синдроме желтухи она не имеет большого диагностического значения, т.к. при содержании в сыворотке крови более 25,65 мкмоль/л (1,5 мг%) билирубина проведение пероральной, внутривенной и инфузионной холеграфии ограничено из-за нарушения функции гепатоцитов переводить из крови в желчь йодорганические контрастные вещества.

*Гипотоническая дуоденография* — рентгенологическое исследование состояния двенадцатиперстной кишки в условиях гипотонии (атропином). Для опухоли головки поджелудочной железы характерны развернутость петли двенадцатиперстной кишки, сужение ее просвета, появление на ограниченном участке двойного контура (феномен кулис), симптомы деструкции. При раке фатерова соска образуется дефект наполнения в зоне дуоденального соска размером 1–2 см и больше.

*Фиброгастродуоденоскопия* — эндоскопический метод, проводимый с помощью фиброскопов отечественного и зарубежного производства, снабженных волокнистой оптикой. Является лучшим способом углубленного исследования верхнего отдела пищеварительного тракта (желудок, начальные отделы двенадцатиперстной кишки) с гастробиопсией и цитологической диагностикой. При подозрении на желтуху, обусловленную метастазами рака в печень из указанных отделов желудочно-кишечного тракта, позволяет своевременно установить первичную локализацию опухоли.

*Лапароскопия* — эндоскопический метод исследования брюшной полости с помощью лапароскопа. При вирусном гепатите наблюдается увеличенная и плотная печень с закругленным краем. Поверхность капсулы гладкая, блестящая, красного цвета — «большая красная печень». При подпеченочном холестазе (механической желтухе) печень приобретает зеленую окраску, диффузную или в виде пятен и полос, которые появляются прежде всего на нижней поверхности и в области желчного пузыря (первичный рак печени, метастазы рака), нередко можно установить локализацию процесса, выбрать тактику для лечения.

*Сканирование печени (сцинтиграфия)* проводят используя коллоидные растворы золота, технеция и индия, а также бенгальскую розу. При оценке сканограммы обращают внимание на топографию, форму и размеры печени, характер распределения изотопа. При вирусном гепатите печень увеличена с равномерным распределением препарата, четкими контурами. При механической желтухе выявляется наличие «холодных» узлов — мест с явно не функционирующими участками паренхимы печени (метастазы рака). При раке панкреатодуоденальной зоны отмечается повышенное накопление изотопа в зоне опухоли за счет дополнительной васкуляризации.

*Пункционная биопсия* является методом прижизненного морфологического исследования печени. Пункционной биопсии принадлежит определенная роль в разграничении внутрипеченочного и внепеченочного холестаза. В ранний период (первые 2 недели желтухи) при холестатической форме вирусного гепатита наряду с признаками внутрипеченочного холестаза обнаруживаются и характерные диффузные изменения с вовлечением всех элементов печеночной ткани. В то же время при механической желтухе в ранние сроки полностью отсутствуют пролиферативная реакция ретикулоэндотелия и дистрофические изменения паренхимы, а имеются лишь признаки холестаза, правда, с трудом отличимые от внутрипеченочного. Дифференциально-диагностические морфологические признаки разных холестазов приведены ранее.

Проведение пункционной биопсии печени в условиях выраженного холестаза опасно из-за большой вероятности развития осложнений, возникающих при ее проведении (кровотечение под капсулу, брюшную или плевральную полости, гемобилия, желчный и гнойный перитониты и т.д.).

### **Прогнозирование холестаза**

Абсолютные предикторы внутрипеченочного холестаза отсутствуют. Среди относительных предикторов можно выделить клинические и лабораторные.

*Клиническими анамнестическими предикторами* являются: женский пол, период полового созревания и детородный возраст, избыточный вес, нарушения овуляционного цикла, болезни матки и придатков (фибромиома, поликистоз), регуляция овуляционного цикла (сохранение беременности, прием гормональных средств), применение пероральных противозачаточных средств, лечение анаболическими стероидами, работа с гепатотоксинами (производство, фармация, сельское хозяйство).

*Клиническими объективными предикторами* являются: жалобы на зуд кожных покровов, расчесы на коже (даже при отсутствии желтухи, в течение месяцев, нескольких лет), снижение веса, пигментация кожи, ксантомы и ксантелазмы, кровоточивость десен, из носа, синяки на коже без видимых причин, выпадение волос, ломкость ногтей, остеопороз, болезни печени и желчных путей у женщин (энзимопатии, холецистит, гепатит).

*Лабораторными предикторами* могут быть: повышение билирубина, снижение АЛАТ по мере роста билирубина («билиарные ножницы»), повышение уровня желчных кислот, ЩФ, Г-ГТП, холестерина, липидов, высокий уровень прогестерона, низкий уровень эстрадиола, определяемые в разгар болезни.

*Способ прогнозирования внутрипеченочного холестаза (оригинальный метод)*. Результаты обследования больных острым вирусным гепатитом женщин детородного возраста позволили разработать способ прогнозирования внутрипеченочного холестаза по результатам исследования уровня стероидных производных в зависимости от фазы овуляционного цикла и сроков начала болезни. Получены достоверные отличия в уровне стероидных гормонов в зависимости от фазы цикла и начала болезни. В случае совпадения начала острого вирусного гепатита с 1-й неделей фолликулиновой фазы и 2-й неделей лютеиновой фазы овуляционного цикла, а также наличием низкого уровня эстрадиола в разгар болезни, независимо от других клинико-лабораторных данных, включая нормальный уровень билирубина, прогнозируется развитие синдрома холестаза в желтушную (безжелтушную) фазу.

## **Лечение внутрипеченочного холестаза**

Диетические рекомендации включают адекватный прием белка и поддержание необходимой калорийности пищи. При выраженном холестазе с резким уменьшением поступления желчи в кишечник количество жира ограничивают до 40–50 г/сут, преимущественно в виде растительного масла. Эндогенный дефицит жирорастворимых витаминов компенсируется путем парентерального введения или приема внутрь. Витамин А (ретинол) вводят в дозе 100 000 МЕ 2 раза в месяц внутримышечно или внутрь из расчета 25 000 МЕ/сут. Витамин Д в виде эргокальциферола назначают по 3 000 МЕ/сут перорально (6 капель масляного раствора при содержании 25 000 МЕ в 1 мл). При остеомаляции эргокальциферол вводят внутримышечно в дозе 100 000 МЕ один раз в месяц. Витамин Е (токоферол) применяют внутрь в дозе 30 мг/сут в течение 30 дней. Витамин К (викасол) назначают внутримышечно по 10 мг 1–2 раза в сутки в течение 7–10 дней до ликвидации геморрагических проявлений, а в последующем вводят 10 мг один раз в месяц. Дефицит кальция восполняется путем назначения препаратов кальция внутрь, приемом обезжиренного молока, творога.

Специфическая лекарственная терапия внутрипеченочного холестаза в первую очередь предусматривает назначение *этиотропных средств* по отношению к основному заболеванию, послужившему причиной холестаза (инфекционная и неинфекционная этиология основного заболевания). Речь идет о применении противовирусных, антибактериальных, антипаразитарных, противогельминтных и других средств), об устранении влияния на печень токсических гепатотропных агентов, включая алкоголь, лекарства и другие гепатотоксины, способные вызывать холестаз.

К *патогенетическим средствам* лечения относятся лекарственные препараты, способные предупреждать формирование холестаза и устранять его клинико-лабораторные проявления. В этой связи можно выделить следующие группы препаратов:

*1. Адсорбенты желчных кислот:*

– холестирамин. Суточная доза — 12–16 г/сут (по одной чайной ложке или одному пакетику на стакан воды или сока 3 раза в день), за 40 мин до обеда. Длительность курса — от 1 мес. до года. Холестирамин и другие препараты принимаются отдельно;

– вазозан П — содержит в своем составе холестирамин, пектин, сахарозу, сорбиновую кислоту и вкусовые добавки. Принимают ежедневно в дозе 30 г в 2–3 приема между употреблением пищи и перед сном, предварительно смешивая с водой или фруктовыми соками. В последующем — 10–15 г в день в течение 1 мес.

– билигнин — препарат из активированного угля, тормозящий реабсорбцию желчных кислот в кишечнике и оказывающий аналогичное холестирамину противозудное действие. Назначают по 5–10 г 3 раза в сутки за 40 мин до еды в течение 1–3 мес.

*2. Препараты урсодезоксихолевой кислоты* — урсофальк, хенофальк (урсо-, хенодесоксихолевая кислота) — устраняют зуд кожи вследствие холеритического действия и уменьшения образования токсичных желчных кислот. Применяют в дозе 10–15 мг/кг в сутки один раз в день на ночь, перед отходом ко сну. Курс терапии зависит от причин холестаза, при билиарных болезнях печени — несколько лет.

*3. Непрямые антихолестатические средства (метаболическая терапия)*

– гептрал (S-адеметионин). Назначается внутримышечно или внутривенно по 5–10 мл (400–800 мг) в течение 8–10 дней с последующим переходом на прием внутрь в суточной дозе 800–1600 мг (по 1–2 таблетки 2 раза в день, между приемами пищи);

– хофитоль — желчегонный препарат растительного происхождения. Обладает холеретическим эффектом и оказывает гипохолестеринемическое и гепатопротекторное действие. Назначают внутривенно капельно по 5–10 мл на 5% растворе глюкозы 1–2 раза в сутки, 10–15 дней или внутрь по 2–3 таблетки 3 раза в день перед едой, в течение 14–20 дней;

– лактулоза. Способствует росту бактерий, расщепляющих лактозу, увеличивает образование растворимых соединений азота, тем самым уменьшается образование мочевины. Обладает послабляющим эффектом. Препарат используют в дозе 10–30 мл 3 раза в день для лечения субклинической формы печеночной энцефалопатии;

– лактитол (В-галактозидсорбитол) представляет собой второе поколение дисахаридов. Порошкообразный лактитол более удобен в употреблении, чем жидкая лактулоза и приятнее на вкус. Суточная доза составляет 30 г. Эффективен при лечении хронической портосистемной энцефалопатии проявляющейся на фоне холестаза;

– метронидазол изменяет метаболизм желчных кислот в кишечнике у больных с холестазаом. Назначают по 250 мг 3 раза в день в течение 7 дней. При возобновлении зуда через один-два месяца после отмены препарата возможно проведение повторного курса лечения метронидазолом.

4. *Гепатопротекторы (гиполипидемические и гипохолестеринемические средства)* — эссенциале, липостабил. Препараты эссенциальных фосфолипидов, содержащие полиненасыщенный фосфатидилхолин, обладают гепатопротективным и гиполипидемическим эффектом. При холестазах предпочтительнее назначать липостабил, при цитолизе — эссенциале. Применяют внутривенно по 5–10 мл (на крови, медленно), до 10 инъекций. Продолжают прием внутрь по 2 капсулы 3 раза в день, общий курс — до одного месяца.

5. *Энтеросорбенты* — активированный уголь, «Энтеросорб», «Белосорб», «Полифепан», «Энтеросгель» и др. Обладают способностью абсорбировать (связывать) токсические продукты метаболизма, некоторые желчные кислоты и, тем самым, уменьшать зуд. Принимают внутрь, длительно.

6. *Стимуляторы ферментов:*

– люминал (фенобарбитал) является активатором УДФ — ГТФ, стимулирует глюкуроконъюгацию, микросомальное окисление. Принимают внутрь по 25–30 мг 3 раза в день в течение 7–10 дней;

– кордиамин (диэтилникотинамид) — препарат никотиновой кислоты, обладающий аналогичным люминалу действием, лишен побочных эффектов. Принимают по 250 мг 3 раза внутрь в течение 10–14 дней.

7. *Спазмолитические препараты:*

– папаверина гидрохлорид — алколоид, обладающий сосудорасширяющим и спазмолитическим действием. Назначают внутримышечно по 1–2 мл 2% раствора или внутривенно капельно один раз в день в течение 5–7 дней;

– но-шпа. По строению и действию препарат близок к папаверину. Однако обладает несколько более сильной и продолжительной спазмолитической активностью. Назначают внутрь по 0,04–0,08 г 2–3 раза в день или внутримышечно по 2–4 мл 2% раствора;

– конвафлавин — препарат растительного происхождения, обладающий желчегонным и спазмолитическим действием. Назначают внутрь по 0,02 г 3 раза в день в течение 20–30 дней. Курсы лечения при необходимости повторяют.

*8. Желчегонные:*

– аллохол — комбинированный препарат обладающий холеретическим действием. Принимают внутрь после еды по 1–2 таблетки 3 раза в день. Курс лечения составляет 20–30 дней. Курсы лечения аллохолом можно повторять 2–3 раза с перерывами 3 мес.;

– холагол оказывает желчегонное, спазмолитическое и послабляющее действие. Назначают по 5–10 капель 3 раза в день за 30 мин до еды на кусочек сахара;

– холагогум — комбинированный препарат растительного происхождения. Стимулирует секрецию желчи и улучшает ее отток, оказывает местное противомикробное действие. В первую неделю назначают по 2 капсулы 3 раза в день, затем по одной капсуле 3 раза в день во время еды или после еды, запивая небольшим количеством жидкости;

– гепатофальк планта — комбинированный растительный препарат обладающий гепатопротекторным действием, оказывает желчегонное и спазмолитическое действие. Назначают внутрь по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 недель. Для поддерживающей терапии принимают по одной капсуле 3 раза в день в течение 1–3 мес.;

– холензим обладает желчегонной активностью и в связи с содержанием ферментов (трипсина и амилазы) улучшает процессы пищеварения. Назначают внутрь по одной таблетке 3 раза в день после еды;

– лиобил — препарат содержащий 0,2 г лиофилизированной бычьей желчи. Способствует образованию и оттоку желчи, усилению секреции поджелудочной железы, расщеплению и всасыванию жиров в кишечнике, усилению перистальтики кишечника. Назначают внутрь по 1–3 таблетки 3 раза в день после еды. Курс лечения составляет 1–2 мес. При необходимости курсы лечения повторяют.

*9. Антигистаминные препараты* используются благодаря их седативному действию.

*10. Оригинальный способ лечения (комбинированное лечение):* инфузии препаратов, ультразвук, массаж печени.

Вначале больному проводят инфузию 5% раствора глюкозы (500 мл), содержащего 5–6 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты, 4–6 мл 2% раствора папаверина и 0,5 мл 1% раствора димедрола. В середине инфузии (введение 250 мл глюкозы) на печень воздействуют ультразвуком (подреберье, межреберье). Режим непрерывный, интенсивность 0,2–0,4 Вт/см<sup>2</sup>. Продолжительность — 5 мин. Завершают введение глюкозы и продолжают инфузию 400 мл раствора реополиглюкина, содержащего 5 000–10 000 ЕД гепарина. В середине инфузии декстраногепариновой смеси (введение 200 мл), на печень повторно воздействуют ультразвуком в той же дозе. После окончания капельной инфузии через ту же иглу в вену струйно вводят 10 мл липостабила. После инфузии выполняется щадящий массаж печени, до 5 мин. Курс лечения — 5–10 процедур, ежедневно. Комбинированное использование ультразвука с лекарственными средствами позволяет усилить и пролонгировать действие каждого из компонентов, составляющих программу лечения (Литвяков А.М., 1979; Новикова И.А., Чиркин А.А., 1982).

*11. Экстракорпоральная детоксикация:*

– гемо- и лимфосорбцию применяют с паллиативной целью и как патогенетический метод лечения для связывания иммунных комплексов;

– плазмоферез используется при рефрактерном зуде. Процедура дает временный эффект, является дорогостоящей и трудоемкой. Эти методы показаны на ранних стадиях болезни, когда удастся достигнуть улучшения функционального состояния печени.

*12. Трансплантация печени может оказаться единственным эффективным средством лечения некоторых больных со стойким зудом кожи и может быть осуществлена в возрасте не старше 55 лет. Как правило, к ней прибегают при прогрессирующем первичном билиарном циррозе печени с признаками печеночной недостаточности.*

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Фрагментарное изучение функций и патологии печени в ряде медико-биологических (нормальная физиология, патологическая физиология, биохимия, патологическая анатомия) и клинических (терапия, инфекционные болезни) дисциплин ВУЗов затрудняет формирование единого взгляда на проблему клинической гепатологии. Выделение гепатологии в самостоятельное направление практического здравоохранения и медицинской науки требует изменения представления материала с учетом уже имеющейся информации и наложения на нее новых знаний и сведений. Разобщенность сведений в различных монографических изданиях последних лет затрудняет доступ практического врача к специальной литературе по гепатологии. Будущая практическая деятельность врача требует знания той патологии, которая, как правило, объединяется в один клинико-патогенетический синдром, например, холестаза. Настоящее пособие касается некоторых аспектов данного синдрома, с которым прежде всего возникают трудности у инфекционистов, хирургов, гастроэнтерологов на этапах диагностики и лечения. Как показано в представленном материале, практически каждый из рассмотренных тестов приобретает дифференциальное значение при динамическом изучении, в течение первых дней пребывания больных в стационаре. Совокупность клинических данных и результатов проведенного первичного и повторного обследования оцениваются по отношению к той или иной нозологической единице. Использование представленного методического подхода прежде всего упорядочит план обследования и даст в руки молодого начинающего врача надежную информацию о диагнозе и лечебной тактике.

В течение последних лет на базе Республиканского гепатологического центра были апробированы все перечисленные методы исследования, на основании чего сделана практическая оценка их значимости и определены методические подходы в дифференциальном диагнозе холестаза различного генеза. Все это позволило нам за последние годы в значительной степени ускорить процесс дифференцирования и тем самым улучшить качество диагностики и лечения.