

Патогенетические подходы к терапии внутрипеченочного холестаза

| № | Механизмы холестаза | Этиология | Препараты первого выбора |
|---|--|---|--|
| 1 | Снижение текучести (проницаемости) базолатеральной и (или) каналькулярной мембраны гепатоцитов | Алкогольные и лекарственные поражения печени, беременность | Гептрал (адеметионин 1,4-бутан-дисульфонат) |
| 2 | Ингибирование Na ⁺ -K ⁺ -АТФазы и других мембранных переносчиков | Лекарственные поражения печени, бактериальные инфекции (эндотоксины) | Гептрал |
| 3 | Разрушение цитоскелета гепатоцитов, нарушение везикулярного транспорта | Гепатиты вирусные, алкогольные, лекарственные, циррозы печени, эндотоксемии, сепсис | Гептрал |
| 4 | Нарушение формирования мицелл желчи, изменение состава желчных кислот | Идиопатические холестазаы. Заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением состава нормальной микрофлоры, парентеральное питание | УДХК |
| 5 | Нарушение целостности канальцев (мембран, микрофиламентов, клеточных соединений) | Лекарственные средства, пероральные контрацептивы, бактериальные инфекции | Гептрал |
| 6 | Нарушение целостности эпителия протоков и их проходимости | ПБЦ, ПСХ, вторичный склерозирующий холангит, состояние после пересадки печени, идиопатическая дуктопения, билиарная атрезия, болезнь Ходжкина | УДХК, можно в сочетании с гептралом |

Биохимические показатели в дифференциальной диагностике холестатического синдрома

| | | | | | |
|-----------------------------------|---|--|---|---|--------------------------------|
| Профили биохимических показателей | ЩФ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | ГГТП | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Холестерин | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Конъюгированный билирубин | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> или N | N |
| | Трансаминазы | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> > 2,5 раза | N |
| | γ-глобулины | N | <input type="checkbox"/> | N | N или <input type="checkbox"/> |
| Клиническая интерпретация | Обструкция подпеченочных желчных протоков (механическая желтуха); врожденная атрезия желчных протоков | Аутоиммунная деструкция желчных протоков (ПЦБ*, склерозирующий холангит и др.), развернутая стадия заболевания | Внутриклеточный холестаз с нарушением цитоскелета и некрозом гепатоцитов (гепатиты различной этиологии, сепсис и другие бактериальные инфекции) | Холестаз отсутствует. Иметь в виду заболевание костей, гипертиреоз, злокачественные опухоли, сердечную недостаточность, беременность, растущий организм и др. | |

Механизмы действия УДХК (1)

холеретический эффект:

- вытеснение пула токсичных гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке;
- стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Ca-зависимой протеинкиназы, вызывающая уменьшение концентрации гидрофобных желчных кислот; α-
- индукция бикарбонатного холереза, усиливающая выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник;

цитопротективный эффект: встраивание УДХК в фосфолипидный слой клеточной мембраны, что ведет к стабилизации последней и повышению устойчивости к повреждающим факторам;

Механизмы действия УДХК (2)

антиапоптотический эффект: снижение концентрации ионизированного Са в клетках, предотвращающее выход цитохрома С из митохондрий

иммуномодулирующий эффект: уменьшение экспрессии молекул HLA 1-го класса на гепатоцитах и HLA 2-го класса на холангиоцитах, снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН-γ);

гипохолестеринемический эффект: снижение всасывания холестерина в кишечнике; синтеза холестерина в печени и экскреции холестерина в желчь;

литолитический эффект: снижение литогенности желчи

Средства, применяемые для лечения кожного зуда

- ❖ **Холестирамин** уменьшает зуд у 90% больных. Суточная доза, составляющая 12 г, делится на 3 приема. Можно использовать также препарат со сходным механизмом действия - гидрохлорид колестипола (смола аммония).
- ❖ **УДХК** помимо симптоматического эффекта на кожный зуд является средством патогенетического лечения
- ❖ **Другие препараты:** фенобарбитал, преднизолон, рифампицин, налоксон, антигистаминные - оказывают умеренный клинический эффект.
 - ❖ **Плазмаферез**

Лечение хронического холестаза

Устранение причины

удаление камня
резекция опухоли
отмена лекарства
абстиненция
дегельминтизация и т.д.

Восстановление дренажа желчи

хирургическое
эндоскопическое

Диета

ограничение нейтральных жиров (до **40** г/сут при наличии стеатореи)
триглицериды со средней длиной цепи (до **40** г/сут)
ферментные препараты
ультрафиолетовый свет
кальций - **1 - 1,5** г/сут

Жирорастворимые витамины

внутрь

К 10 мг/сут

А 25 000 МЕ/сут

D 400 - 4000 ед/сут

внутримышечно

К 10 мг в месяц

А 100 000 МЕ **3** раза в месяц

D 100 000 МЕ в месяц

Формирование желчи и транспорт в гепатоците

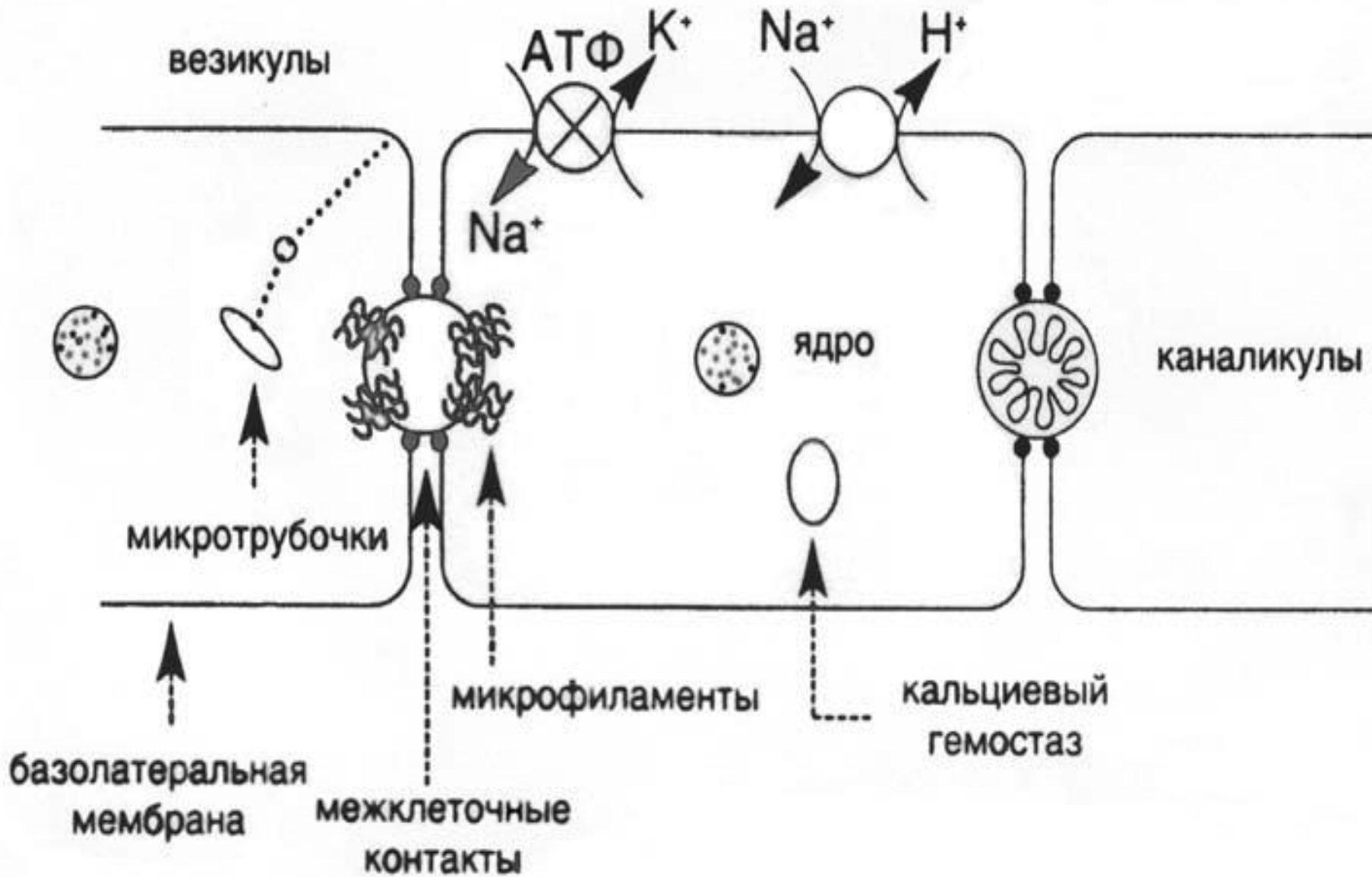
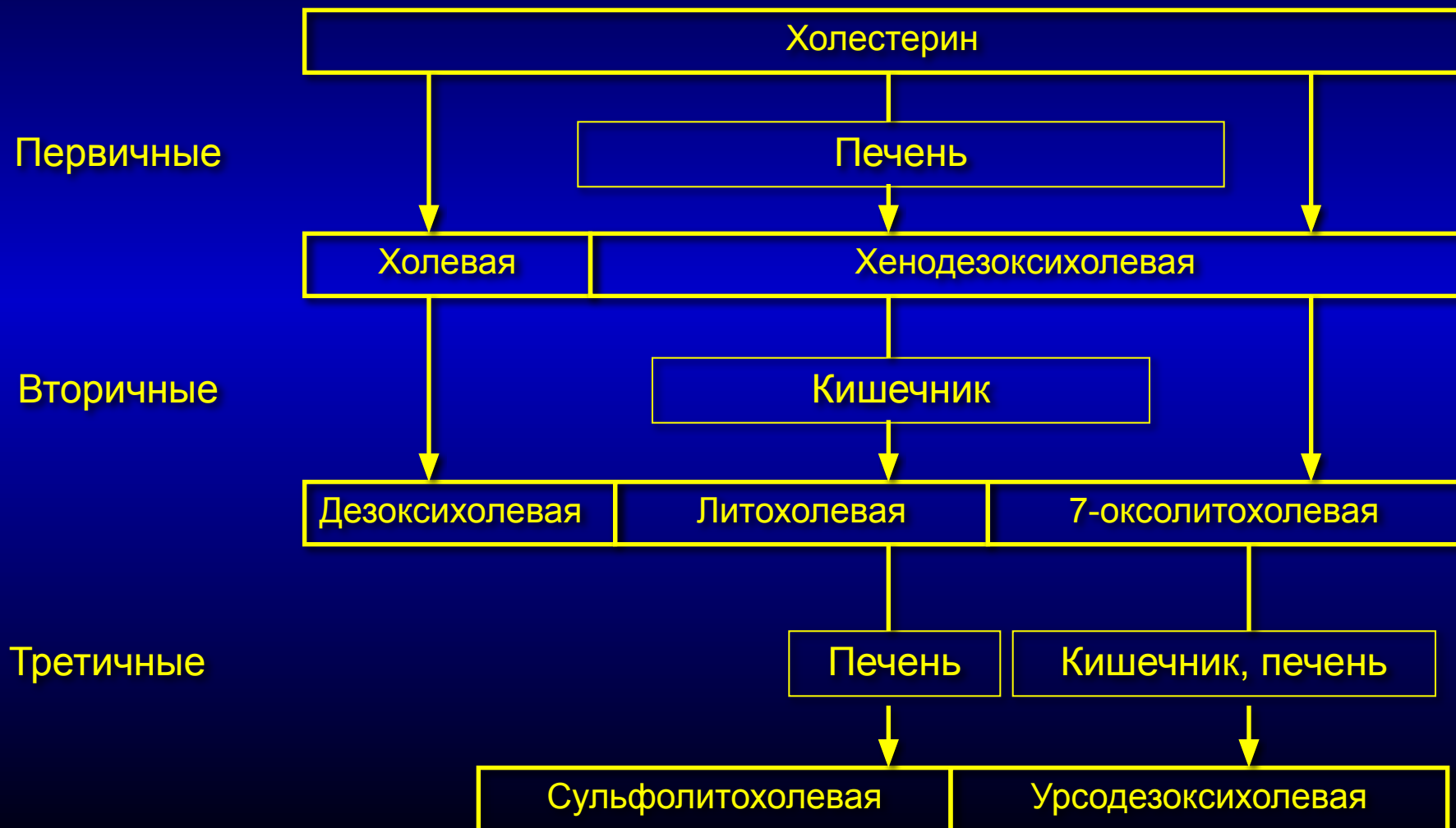


Схема образования желчных кислот в организме человека

Желчные кислоты



Опорные пункты в диагностике внутрипеченочного холестаза (1)

Гепатоцеллюлярный холестаз

| | |
|---|--|
| Вирусный гепатит | Факторы риска заражения вирусами; продромальный период (при остром гепатите); маркеры вирусов гепатита (А, В, С, G), Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, биопсия печени |
| Алкогольный гепатит | Злоупотребление алкоголем; «алкогольный орнамент», большие размеры печени; биопсия печени |
| Лекарственный холестаз | Связь холестаза с приемом лекарства (в течение 6 нед); улучшение после отмены лекарства (не всегда), биопсия печени |
| Доброкачественный рецидивирующий холестаз | Раннее начало, рецидивы холестаза; межрецидивные периоды, отсутствие изменений при холангиографии и биопсии печени в межрецидивный период, наследственный анамнез |
| Наследственные метаболические нарушения | Раннее начало, наследственный анамнез, нормальный уровень ГГТ, атипичные желчные кислоты в моче |

Опорные пункты в диагностике внутрипеченочного холестаза (2)

Поражение желчных протоков

| | |
|----------------|--|
| Атрезия | Раннее начало, наследственный анамнез; биопсия печени |
| ПБЦ | Преобладают женщины; в начале заболевания зуд; большие размеры печени, антимитохондриальные антитела; иммуноглобулин класса М; биопсия печени |
| ПСХ | Сочетание с неспецифическим язвенным колитом; холангиография (ЭРХГ), биопсия печени |

Заболевания, составляющие синдром «исчезающих желчных протоков»

- ★ аутоиммунный холангит (соответствующий по морфологическим, клиническим проявлениям первичному билиарному циррозу)
- ★ хроническая реакция отторжения трансплантата
- ★ саркоидоз
- ★ холангит известной этиологии (при цитомегаловирусной инфекции, криптоспориidioзе на фоне иммунодефицитных состояний)
- ★ рецидивирующий бактериальный холангит при инфицировании кист внутрипеченочных протоков (болезни *Кароли*),
- ★ формы холестаза, которые наблюдаются преимущественно у детей (атрезия или гипоплазия желчевыводящих путей и муковисцидоз)

ПРИЧИНЫ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА

Метаболические нарушения

Дефицит ферментов синтеза желчных кислот

3 β C₂₇-гидроксистероид-дегидрогеназы
D4-3-оксостероид-5 β -редуктазы

Прогрессирующий внутрипеченочный семейный холестаз (болезнь/синдром *Байлера*)

Доброкачественный семейный рецидивирующий холестаз (синдром *Саммерскилла*)

Доброкачественный холестаз беременных

Лекарственный холестаз (пероральные контрацептивы, анаболические стероиды)

Клинические признаки холестаза:

- желтуха
- ахоличный стул
- зуд кожи
- нарушение всасывания жиров
 - стеаторея
 - похудание
 - гиповитаминоз
 - A ("куриная слепота")
 - D (остеопороз, остеомаляция, кифоз, переломы)
 - E (мышечная слабость, поражение нервной системы - дети)
 - K (геморрагический синдром)
- ксантомы
- гиперпигментация кожи
- холелитиаз
- билиарный цирроз (портальная гипертензия, печеночная недостаточность)

Морфологические признаки холестаза:

депозиты билирубина в канальцах, гепатоцитах,
макрофагах

Изменения:

- желчных протоков (пролиферация, десквамация эпителия, фиброз)
- портальных трактов (склероз)
- долек
"перистая дегенерация" гепатоцитов, фокальные и ступенчатые некрозы, лимфогистиоцитарные инфильтраты, депозиты меди

Лабораторные показатели холестаза:

- ЩФ
- ГГТ
- лейцинаминопептидаза
 - 5-нуклеотидаза
- билирубин (прямой)
 - холестерин
- липопротеиды (X)
- желчные кислоты

Диагностический алгоритм при холестазе



Холесцинтиграфия ($Tc^{99}HIDA$)

Эндоскопическое УЗИ

Магнитно-резонансная холангиография

Причины внепеченочного холестаза

Камни

Поражение поджелудочной железы

- опухоль
- панкреатит
- киста
- абсцесс

Стриктуры

- локальные
- склерозирующий холангит

Опухоли протоков

- первичные (холангиокарцинома, дуоденального сосочка)
- метастатические

Кисты протоков

Инфекции

- паразитарные (описторхоз, фасциолез, аскаридоз, клонорхоз, эхинококкоз)
- грибы

Редкие причины

- гемобилия
- лимфаденопатия узлов в воротах печени
- поражение двенадцатиперстной кишки

Группа болезней, протекающих с прогрессирующей деструкцией междольковых желчных протоков

- 1) первичный билиарный цирроз;
- 2) первичный склерозирующий холангит;
- 3) саркоидоз;
- 4) холангит, вызванный бактериями, вирусами (цитомегаловирус), простейшими (криптоспоридии), лекарствами (5-фторурацил, тиабендазол);
- 5) гистиоцитоз X;
- 6) муковисцидоз;
- 7) идиопатическая дуктопения взрослых;
- 8) реакция отторжения трансплантата;
- 9) болезнь "трансплантат против хозяина";
- 10) холангиокарцинома.

Причины внутрипеченочного холестаза (1)

Синдром "исчезающих желчных протоков" (дуктопения)

Атрезия (гипоплазия)

внепеченочных протоков

внутрипеченочных протоков

синдромная (Аладжилля)

несиндромная

ПБЦ

ПСХ

Саркоидоз

Холангит

инфекции

бактерии (кисты протоков)

вирусы (цитомегаловирус)

простейшие (криптоспоридии)

лекарства (тиабендазол)

Причины внутрипеченочного холестаза (2)

Гистиоцитоз Х

Муковисцидоз

Реакция отторжения трансплантата

Болезнь "трансплантат против хозяина"

Идиопатическая дуктопения взрослых

Холангиокарцинома

Гепатит (острый, хронический)

вирусный

алкогольный

лекарственный

аутоиммунный

дефицит α_1 -антитрипсина (новорожденные)

Амилоидоз

Нарушения кровообращения

застойная печень

тромбоз печеночных вен

Наиболее распространенные заболевания печени и состояния, сопровождающиеся синдромом внутрипеченочного холестаза

Тип нарушений

| Нарушение образования желчи | Нарушение тока желчи |
|---------------------------------------|--|
| Острый и хронический вирусный гепатит | Первичный билиарный цирроз |
| Алкогольная болезнь печени | Первичный склерозирующий холангит |
| Лекарственное поражение печени | Структурные аномалии билиарного дерева у детей |

Критерии диагностики ПСХ

- типичные изменения желчных протоков при холангиографии;
- клинические признаки (НЯК или БК в анамнезе, симптомы холестаза);
- биохимические признаки (трехкратное повышение ферментов холестаза на протяжении не менее 6 мес);
- гистологические признаки (фиброзирующий перихолангит);
- исключение причин вторичного склерозирующего холангита:
 - опухоль желчных протоков (за исключением случаев предварительно установленного диагноза ПСХ);
 - хирургическое вмешательство на желчных протоках;
 - холедохолитиаз;
 - врожденные аномалии желчевыводящих путей;
 - холангиопатия при ВИЧ-инфекции;
 - ишемическая стриктура желчных протоков;
 - токсическая стриктура желчных протоков.

Сопутствующие заболевания при ПСХ

- Неспецифический язвенный колит
- Болезнь Крона
- Хронический панкреатит
- Целиакия
- Ревматоидный артрит
- Ретроперитонеальный фиброз
- Болезнь Пейрони
- Тиреоидит Риделя
- Бронхоэктатическая болезнь
- Синдром Шегрена
- Системная склеродермия
- Аутоиммунный гепатит
- Гломерулонефрит
- Системная красная волчанка
- Псевдоопухоль орбиты
- Узелковый периартериит
- Аутоиммунная гемолитическая анемия
- Аутоиммунная тромбоцитопения
- Ангиоиммунобластоидная лимфоаденопатия
- Гистиоцитоз Х
- Муковисцидоз
- Рак желчного пузыря
- Эозинофилия
- Абдоминальная лимфоаденопатия
- Саркоидоз
- Системный мастоцитоз
- Полимиозит
- Алопеция
- Гнойный стоматит
- Тимома
- Анкилозирующий спондилит

Дифференциальный диагноз ПБЦ

Внепеченочная билиарная обструкция:
конкременты
стриктуры
опухоли

Первичный склерозирующий холангит

Лекарственный гепатит

Аутоиммунный гепатит

Хронический гепатит С

Алкогольный гепатит

Саркоидоз

Осложнения ПБЦ, обусловленные холестазом

[K.D. Lindor, F.R. Dickson, 1999]

| Осложнение | Частота |
|-----------------------------------|---------|
| Зуд | 50% |
| Остеопороз | 35-50% |
| Гиперхолестеринемия | 85% |
| Дефицит жирорастворимых витаминов | 20% |
| Стеаторея | Редко |

ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ

Патогенез (1)

Снижение билиарной секреции желчных кислот

Недостаточное поступление желчных кислот в кишечник

Включение в биосинтез желчных кислот неспецифической Р-450 – зависимой монооксигеназы

Биосинтез гепатоцитом нефизиологических желчных кислот

Изменение соотношения холестерина, лецитина желчных кислот при нормальной секреции билирубина

Гипертрофия и вакуолизация эндоплазматического ретикулума

ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ

Патогенез (2)

Биосинтез гепатоцитом нефизиологических желчных кислот

Накопление в гепатоците желчных кислот

Нарушение структуры митохондрий

Образование антимитохондриальных антител (АМА)

Увеличение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови

Связывание аутоантител с эпителием желчных канальцев

Активация компонента C_3

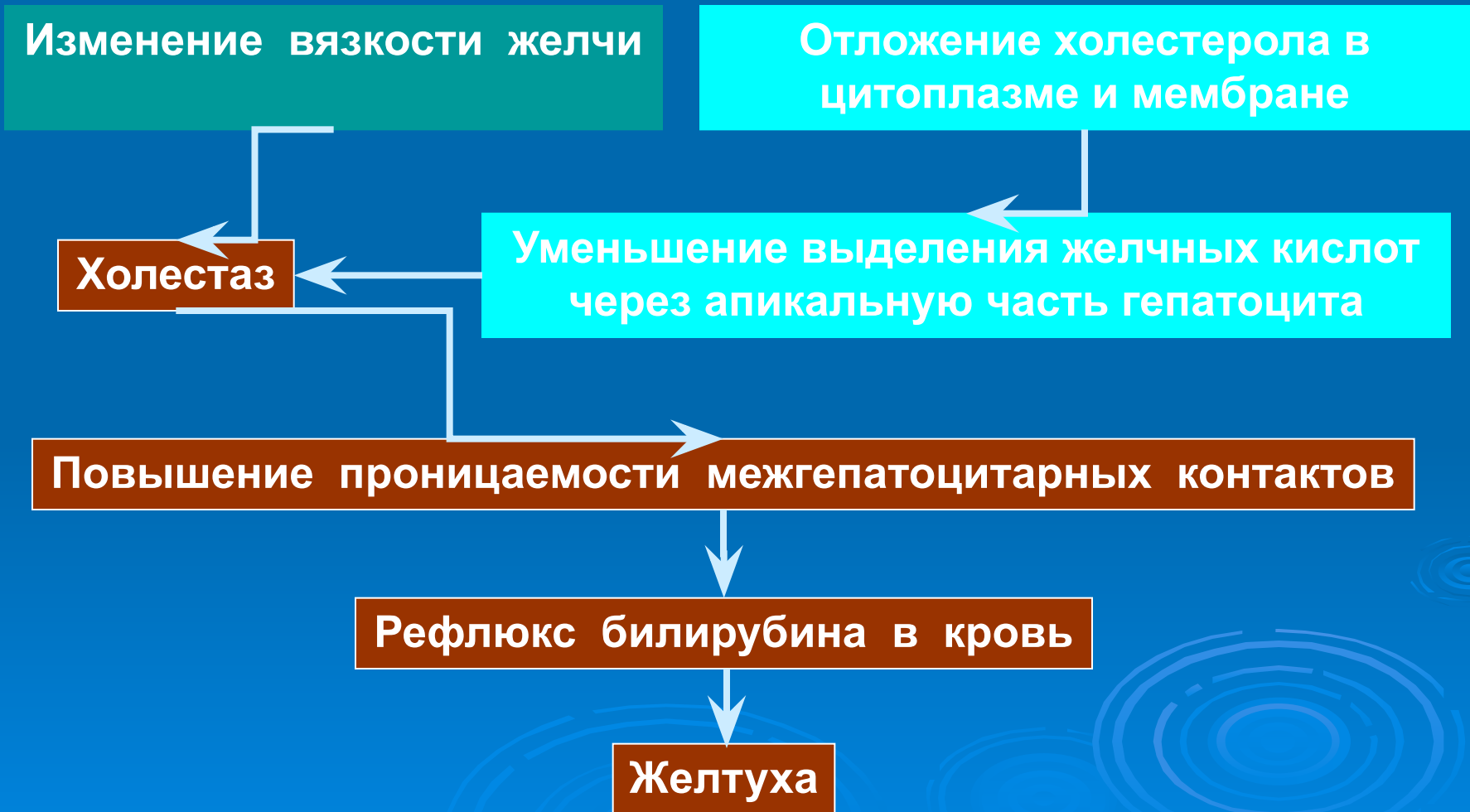
ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ

Патогенез (3)



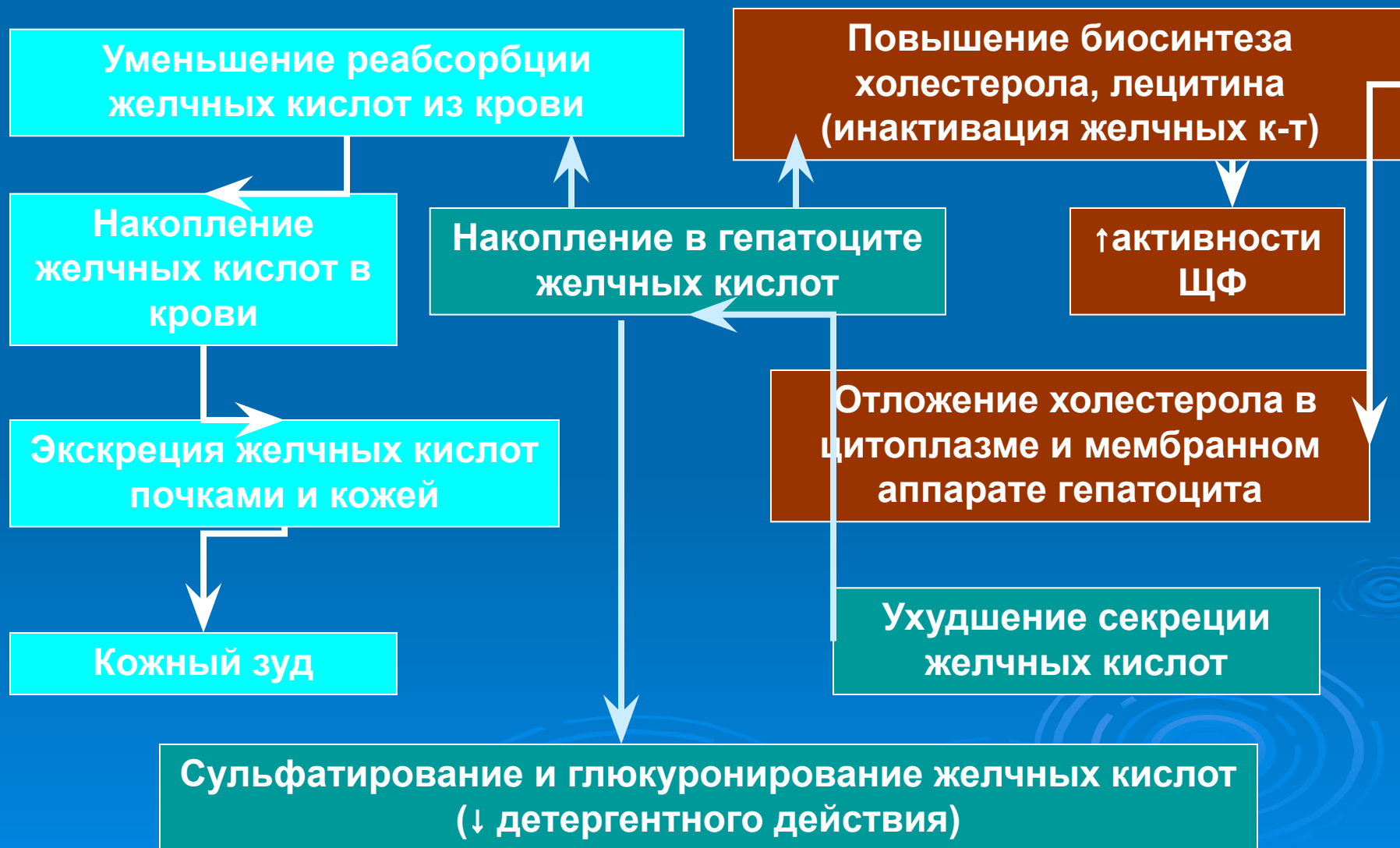
ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ

Патогенез (4)



ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ

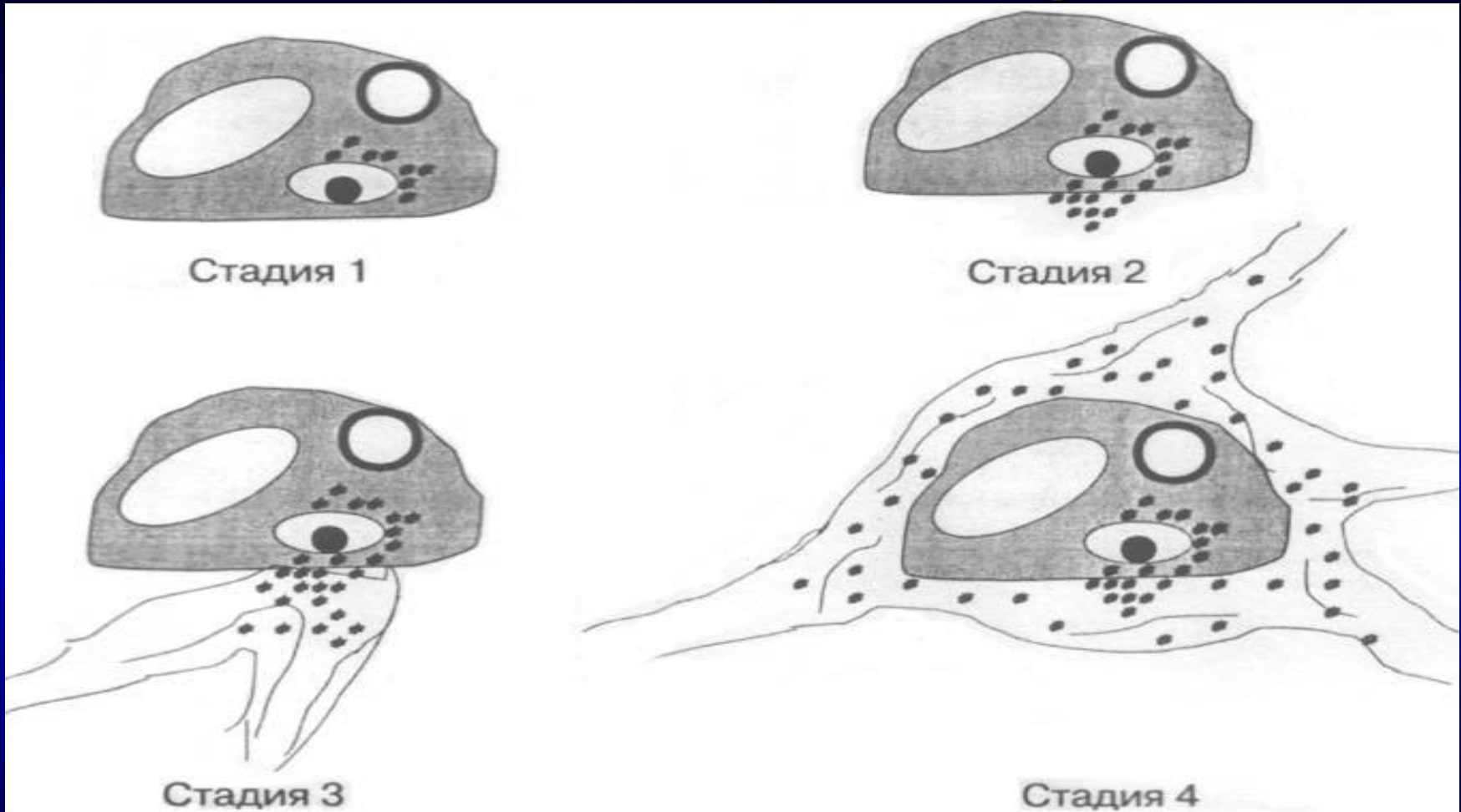
Патогенез (5)



Препараты для патогенетического лечения ПБЦ

| Препарат | Эффективность | Побочные эффекты |
|-----------------|---------------|------------------|
| Кортикостероиды | Вероятна | + |
| Азатиоприн | Минимальная | +/- |
| Циклоспорин | 0 | ++ |
| D-пеницилламин | 0 | ++ |
| Метотрексат | Изучается | + |
| Колхицин | Минимальная | 0 |
| Хлорамбуцил | Минимальная | ++ |
| Малотилат | 0 | 0 |
| Талидомид | 0 | ++ |
| УДХК | Доказана (?) | 0 |

Эволюция ПБЦ



Стадия 1 – портальное воспаление;

стадия 2 – распространение воспалительного инфильтрата на печеночную паренхиму;

стадия 3 – фиброз паренхимы; стадия 4 - цирроз

Стадии ПБЦ при естественном течении заболевания (К. Майер, 1999)

| Стадия ПБЦ | Продолжительность стадии |
|--|---|
| 1. Доклиническая (нормальные лабораторные показатели, наличие АМА в диагностическом титре) | Неизвестна (как минимум от 2 до 10 лет) |
| 2. Бессимптомная (измененные лабораторные показатели). | Неопределенная у некоторых больных, у других – от 2 до 20 лет |
| 3. Симптоматическая (измененные лабораторные показатели и клинические признаки поражения печени) | От 3 до 11 лет |
| 4. Терминальная (прогрессирующая печеночная недостаточность и портальная гипертензия) | 0-2 года |

Клинические симптомы первичного билиарного цирроза к моменту установления диагноза

| Симптомы | Процент |
|-----------------------|----------------|
| Бессимптомное течение | 25 |
| Слабость | 65 |
| Зуд | 55 |
| Гепатомегалия | 25 |
| Гиперпигментация | 25 |
| Спленомегалия | 15 |
| Желтуха | 10 |
| Ксантелазмы | 10 |

Диагностические критерии ПБЦ

1. Интенсивный кожный зуд, клиническое подозрение на основании наличия внепеченочных проявлений (сухой синдром, ревматоидный артрит и др.).
2. Повышение уровня ферментов холестаза в 2-3 раза по сравнению с нормой.
3. Нормальные внепеченочные желчные ходы при УЗИ.
4. Обнаружение антимитохондриальных антител в титре выше 1:40.
5. Повышение уровня IgM в сыворотке крови.
6. Характерные изменения в пунктате печени.
7. Женский пол, возраст 40-60 лет, генетическая предрасположенность

Диагноз ПБЦ ставят при наличии 4-го и 6-го критериев или 3-4 указанных признаков.

Диагностика амилоидоза

- ① Гепатомегалия
- ② Поражение других органов:
 - почек (протеинурия)
 - миокарда (кардиомегалия, сердечная недостаточность)
 - кишечника (понос, запор)
 - селезенки (спленомегалия)
 - поджелудочной железы и др.
- ③ Выявление амилоида при специальной окраске биоптатов десны, щеки, прямой кишки, подкожной клетчатки
- ④ Определение заболевания в семье или признаков гнойно-воспалительного, аутоиммунного, опухолевого процесса, гемобластоза при вторичном амилоидозе
- ⑤ Увеличение СОЭ, гамма-глобулинов, ЩФ, обнаружение парапротеинов

ДИАГНОСТИКА ГЕМОХРОМАТОЗА

- 1. Гепатомегалия**
- 2. Сахарный диабет**
- 3. Пигментация кожи (меланодермия)**
- 4. Кардиомегалия, сердечная недостаточность**
- 5. Повышение сывороточного железа, снижение ОЖСС**
- 6. Сидероз печени при биопсии**
- 7. Нарушение функции гипофиза: атрофия яичек, потеря либидо, уменьшение лобкового и подмышечного оволосения**
- 8. Симметричная полиартропатия**
- 9. Мужской пол 40-60 лет**

ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ГЕПАТИТА

- 1. Неблагоприятный эпиданамнез (ОГА) с инкубационным периодом 21-42 дня**
- 2. Отношение к одной из групп риска (парентеральные гепатиты)**
- 3. Продромальный период: боли в животе, анорексия, тошнота, рвота, слабость, лихорадка, артралгии за 1-2 недели до развития процесса**
- 4. Увеличение размеров печени, селезенки**
- 5. Обнаружение HAV , анти-HAV-IgM (в первые 2 недели), HBsAg (HBeAg), ДНК-HBV с первых дней, анти-HDV-IgM, РНК-HDV или РНК-HCV через 1-2 недели после инфицирования**
- 6. Увеличение АлАТ, АсАТ (реже ГГТ, щелочной фосфатазы), билирубина**

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА

- 1. Возможность заболевания у близких родственников**
- 2. Поражение печени (хронический гепатит, цирроз)**
- 3. Психоневрологические нарушения (тремор, гиперкинезы, дизартрия, нарушение координации, психики)**
- 4. Гемолитическая анемия на фоне нормальных печеночных тестов**
- 5. Кольцо Кайзера-Флейшера на периферии роговицы**
- 6. Концентрация церуллоплазмина сыворотки менее 20 мг/дл**
- 7. Повышенная концентрация меди в биопсийной ткани печени более 250 мкг/1 г**
- 8. Гиперкупрурия более 100 мкг/сут**
- 9. Повышение нецеруллоплазминовой меди**

Диагностика Хронических Вирусных Гепатитов

1. Длительность заболевания, превышающая 6 месяцев

2. Маркеры репликации вируса:

- для ХГ В: HBsAg, HBeAg, ДНК-HBV (ДНК-р, анти-HBc IgM)
- для ХГ С: анти-HCV, РНК-HCV
- для ХГ D: анти-HDV IgM, РНК-HDV при обязательном наличии HBsAg

3. Маркеры повреждения печени:

- увеличение активности АлАТ
- гистология печени, указывающая на наличие воспаления

ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ ОСТРОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА

- 1. Сведения о злоупотреблении алкоголем и употреблении его в большой дозе непосредственно перед заболеванием**
- 2. Боль в правом подреберье, увеличенная болезненная печень**
- 3. Лейкоцитоз, нейтрофилез с левым сдвигом, увеличение билирубина (прямого) АсАТ, ГГТ, щелочной фосфатазы**
- 4. Данные гистологического исследования: алкогольный гиалин, центролобулярный фиброз, жировая дистрофия гепатоцитов, воспалительная нейтрофильная инфильтрация**
- 5. Внешний облик алкоголика**
- 6. Висцеральные поражения, свойственные алкоголизму: калькулезный панкреатит, миокардиодистрофия, полинейропатия**
- 7. Увеличение среднего корпускулярного объема (диаметра) эритроцита, фолатдефицитная анемия**