

Ю.В. Белоусов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии, О.Ю. Белоусова, д.м.н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Синдром холестаза у детей

Одним из наиболее частых клинико-биохимических синдромов в практике врача-гастроэнтеролога является холестаз, характеризующийся уменьшением тока желчи и ее поступления в двенадцатиперстную кишку.

Различают внутрипеченочный холестаз, в основе которого лежит нарушение образования и/или экскреции желчи при отсутствии обструкции внепеченочного билиарного тракта, и внепеченочный холестаз, связанный с обструкцией или повреждением внепеченочных желчных путей. Оба варианта холестаза характеризуются значительным сходством клинических симптомов, что требует проведения тщательной дифференциальной диагностики. Диагностика внепеченочного холестаза, обусловленного обычно обструкцией внепеченочных желчных путей в результате аномалии развития, длительного спазма или наличия конкремента, не вызывает значительных затруднений, тогда как для выявления внутрипеченочного холестаза, патогенетически значительно более сложного, требуется проведение комплекса исследований.

Выделяют три основных варианта внутрипеченочного холестаза: гепатоцеллюлярный, обусловленный поражением гепатоцитов; каналикулярный, обусловленный поражением канальцев; дуктулярный, обусловленный поражением междольковых желчных протоков.

Увеличение частоты заболеваний печени и в ряде случаев утяжеление их клинического течения позволяют утверждать, что холестаз в настоящее время встречается чаще, чем диагностируется.

Диагностика холестаза

Диагностика холестаза наряду с оценкой клинических проявлений базируется на определении в сыворотке крови щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), общего билирубина и его фракций, а также уровня аминотрансфераз.

Характерным признаком холестаза является повышение уровня ЩФ в сыворотке крови. Однако это может наблюдаться и в норме в периоды усиленного роста ребенка, а также при заболеваниях костной ткани (например, при рахите) и эндокринной системы (при гипертиреозе). Нормальный или даже сниженный уровень ЩФ при наличии холестаза может иметь место при врожденной гипофосфатемии, дефиците магния и цинка, гипотиреозе.

Существенную роль в диагностике холестаза имеет определение уровня ГГТ. Основным стимулом для его выделения являются желчные кислоты, поэтому уровень ГГТ резко повышен при внепеченочном холестазе, незначительно и непостоянно повышен при внутрипеченочном холестазе, не связанном с нарушением синтеза или экскреции желчных кислот, и нормальный или снижен при нарушении синтеза или экскреции желчных кислот, когда последние не поступают во внутрипеченочную систему. При нормальном уровне ГГТ повышение ЩФ обычно связано с внепеченочными факторами или врожденным нарушением метаболизма желчных кислот.

Повышение уровня конъюгированного билирубина — характерный, но непостоянный признак, обычно свидетельствующий об обострении или тяжелом течении процесса. Сочетание конъюгированной гипербилирубинемии с повышением уровня ЩФ рассматривается как специфический признак внутрипеченочного холестаза.

Частым, но непостоянным признаком холестаза также является гиперхолестеринемия. В то же время низкий уровень холестерина при холестатических поражениях печени считается неблагоприятным прогностическим фактором и свидетельствует о выраженном поражении паренхимы печени или развитии цирроза.

Уровень аминотрансфераз определяется не наличием и степенью холестаза, а активностью воспалительного процесса, лежащего в его основе. Уровень трансфераз при внутрипеченочном холестазе обычно не превышает нормальные показатели более чем в 2-2,5 раза.

Основной задачей врача является дифференциальная диагностика внутри- и внепеченочного холестаза. Последний называют также «хирургическим», так как в ряде случаев (атрезия внепеченочных желчных протоков, киста, конкремент) он требует хирургического вмешательства.

Дифференциальная диагностика осуществляется на основании клинических, биохимических и инструментальных данных. Оцениваются стойкость ахолии стула, уровень ГГТ сыворотки крови и ультразвуковые параметры желчного пузыря и желчевыводящих путей. При внепеченочном холестазе ахолия носит более постоянный (в ряде случаев перемежающийся) характер, уровень ГГТ значительно повышен; при ультразвуковом исследовании (УЗИ) желчный пузырь не визуализируется и/или определяется надстенотическое расширение желчных путей. В сомнительных случаях прибегают к диагностическому тесту с назначением урсодезоксихолевой кислоты (УДХК): при внутрипеченочном холестазе отмечается постепенное улучшение состояния ребенка с появлением окрашенного кала; при внепеченочном холестазе сохраняется ахоличный стул. Особенно важна своевременная дифференциальная диагностика в периоде новорожденности, так как при атрезии внепеченочных желчных протоков, являющейся наиболее частой причиной внепеченочного холестаза в этом возрастном периоде, показано оперативное лечение в максимально ранние сроки.

Инструментальные методы исследования (УЗИ, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография — ЭРХПГ) необходимы главным образом для исключения внепеченочного холестаза.

Для дифференциальной диагностики интра- и экстрабiliary холестаза используют триаду клинико-лабораторных симптомов: так, непостоянная ахолия кала, умеренное повышение уровня ГГТ и визуализация желчного пузыря при УЗИ свидетельствуют в пользу экстрабiliary холестаза.

Ранняя диагностика вне- и внутрипеченочного холестаза необходима для своевременного начала терапии, направленной на профилактику и лечение осложнений длительно сохраняющегося синдрома холестаза и формирующегося цирроза печени.

Внепеченочный холестаз

Внепеченочный холестаз определяют как нарушение экскреторной функции гепатобилиарной системы, проявляющееся желтухой, ахолией кала, потемнением

мочи, увеличением размеров печени, кожным зудом с одновременным повышением прямой фракции билирубина, ЩФ, ГГТ, холестерина и желчных кислот. Внепеченочный холестаз может отмечаться как в раннем детском возрасте, так и у старших детей. Дифференциальная диагностика проводится как с другими вариантами холестаза (внутрипеченочным), так и между конкретными нозологическими формами внепеченочного холестаза. Трудности дифференциальной диагностики обусловлены сходством и даже общностью клинических вариантов и биохимических показателей вне- и внутрипеченочного холестаза и необходимостью быстрого принятия решения для своевременного назначения адекватной терапии. Кроме того, некоторые заболевания, обусловившие развитие холестаза, требуют хирургического вмешательства.

Убедившись во внепеченочном характере холестаза, следует очертить круг заболеваний, которые могли стать его первопричиной, и провести дифференциальную диагностику. Внепеченочный холестаз у детей раннего возраста чаще всего обусловлен атрезией внепеченочных желчных протоков, наличием кисты общего желчного протока или образований из желчных солей («желчных пробок») в желчевыводящих путях. В более старшем возрасте этот тип холестаза обычно связан с наличием желчных камней общего желчного протока.

Атрезия внепеченочных желчных протоков

Атрезия внепеченочных желчных протоков может отмечаться на ограниченном участке (атрезия дистальной части наружных желчных протоков, часто в сочетании с атрезией желчного пузыря) или носить диффузный характер с развитием фиброза. Клиническая картина различных вариантов атрезии (в том числе внутрипеченочной) сходна. Основным проявлением является желтуха, появляющаяся с первых дней жизни ребенка, иногда на 2-3-й неделе после рождения, и прогрессивно нарастающая. Характерен серовато-зеленый оттенок кожи, склер и слизистых оболочек, которые на высоте желтухи приобретают шафрановый оттенок. Первые порции мекония могут быть окрашенными, но со 2-3-го дня жизни появляется ахоличный стул. В дальнейшем ахолия может носить перемежающийся характер вследствие диффузии билирубина из кровеносных сосудов в кишечник. Иногда кал имеет светло-лимонный цвет в результате выделения незначительного количества желчных пигментов железами кишечника или жизнедеятельности кишечной микрофлоры.

Размеры печени постепенно увеличиваются, ее консистенция становится более плотной, край — заостренным; параллельно или несколько позже развивается спленомегалия. Появляются признаки портальной гипертензии: расширение вен на передней поверхности брюшной стенки, асцит, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, желудка и кишечника. В связи с парезом последнего увеличиваются размеры живота, развиваются метеоризм, рвота, диарея, гипотрофия. На 4-5-м месяце жизни появляются признаки печеночной недостаточности.



Ю.В. Белоусов

В крови снижается уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, а также протромбина и фибриногена; повышается содержание прямого, а в последующем и непрямого билирубина, ЩФ, ГГТ. В моче выявляются желчные пигменты при отсутствии уробилина.

С целью диагностики, кроме оценки характера стула (оценивается наличие ахолии) и уровня ГГТ сыворотки крови, проводятся УЗИ и внутривенная холангиохолецистография. При УЗИ желчный пузырь не визуализируется, отсутствуют дополнительные образования в области общего желчного протока (киста, «желчные пробки» или камни). Холангиохолецистография информативна лишь в тех случаях, когда уровень билирубина сыворотки крови не превышает 68,4 мкмоль/л. Для исключения диагноза атрезии желчных протоков недостаточно получить их изображение: необходимым условием является поступление контрастированной желчи в кишечник. Поэтому рентгенографию следует проводить через 3, 6 и даже 24 ч после введения контрастного вещества. Наиболее целесообразным в диагностическом отношении являются прямая холангиография, а в сомнительных случаях — лапароскопия.

Кроме внутрипеченочного холестаза, дифференциальную диагностику атрезии проводят с физиологической желтухой (исчезает в течение 2-3 нед жизни, окраска кала и мочи не меняется), гемолитической болезнью новорожденных (имеются сведения о несовместимости крови матери и плода по резус-фактору или системе АВ0, анемия, повышение уровня непрямого билирубина сыворотки крови, кал и моча интенсивно окрашены), синдромом стужения желчи или «желчными пробками» (эффективна желчегонная терапия).

При атрезии внепеченочных желчных протоков необходимо оперативное вмешательство, которое лучше проводить в возрасте 3-5 нед, максимум 11 нед, т. е. до развития цирроза печени. В этих случаях прогноз благоприятный.

Киста общего желчного протока

При значительном сужении дистального отдела желчного протока клинические проявления отмечаются уже в раннем возрасте, однако чаще симптомы заболевания развиваются у детей в возрасте 3-5 лет. Периодически отмечается приступообразная боль в животе, перемежающаяся желтуха, причем ее нарастание сопровождается усилением боли в животе, ослаблением окрашивания или обесцвечиванием кала, потемнением мочи. Старшие дети жалуются на ощущение дискомфорта, тяжести в эпигастриальной области. При пальпации живота у нижнего края печени выявляется опухолевидное образование эластической консистенции без четких контуров, размеры которого увеличиваются в периоде обострения.

Продолжение на стр. 52.

Ю.В. Белоусов, д.м.н., профессор, заведуючий кафедрою гастроентерології та нутриціології,
О.Ю. Белоусова, д.м.н., профессор, Харківська медична академія післядипломної освіти

Синдром холестаза у дітей

Продолжение. Начало на стр. 51.

Характерно періодичне змінення розмірів і еластичності образования. При обостренні запалювального процесу жєлчных протоков отмечаетсє по-вышение температуры тела; иногда воз-можен разрыв и перфорация кисты с раз-витием острого перитонита.

Для діагностики прибегають к УЗІ, ко-торое позволяет выявить полостное обра-зование в области общего желчного прото-ка, определить его размеры и связь с приле-гающими органами. При холангиографии (менее информативна при интенсивной желтухе) определяется расширение общего желчного протока (в норме у детей младше 7 лет – 0,46 см, у старших – 0,51 см). При дуоденальном зондировании харак-терно выделение большого количества темной желчи (порция «В») и значительное уменьшение размеров опухолевидного обра-зования после интрадуоденального вве-дения через зонд холекинетиков (сульфата магния, растительного масла). Возможно проведение радиоизотопного исследова-ния, позволяющего выявить накопление изотопа в расширенном протоке.

Дифференциальная диагностика про-водится с эхинококкозом, кистами пе-чени, брыжейки, сальника, опухолью Вильмса, правосторонним гидронефро-зом, ретроперитонеальными опухолями.

Лечение заключается в удалении кисты и восстановлении проходимости желче-выводящих путей. При отсутствии одно-временной атрезии внепеченочных желч-ных протоков прогноз, как правило, бла-гоприятный.

Желчные камни общего желчного протока

В последние годы камни в общем желч-ном протоке у детей, особенно школьно-го возраста, встречаются значительно ча-ше. Однако это не исключает наличие хо-лелитиаза в раннем возрасте в результате осложнений синдрома сгущения желчи. Камень может образоваться непосред-ственно в общем желчном протоке, но ча-ше, сформировавшись первоначально в желчном пузыре, из пузырного протока попадает в общий желчный проток, где в большинстве случаев не задерживается и проходит в кишечник. Но в 10-15% слу-чаев камень может длительное время на-ходиться в общем желчном протоке, при-чем клинические проявления зависят от места его расположения. Камень в супра-дуоденальном отрезке желчного протока будет «немым», поскольку при таком его расположении не возникает закупорки и застоя. Камень находится в желчи в со-стоянии зависания, особенно если проток расширен. Ущемление камней обычно происходит в конечном отрезке общего желчного протока. В таких случаях ка-мень может вызвать закупорку желчного протока с развитием характерной клини-ческой картины холестаза: колики, механи-ческой желтухи, часто перемежающейся, повышения температуры тела, увеличе-ния печени и болезненности при пальпа-ции правого подреберья. Кал становится ахоличным, наблюдается потемнение мо-чи, повышается уровень прямой фракции билирубина, ГГТ, ЩФ, холестерина. В более поздние сроки умеренно повыша-ются уровни аминотрансфераз. При УЗІ выявляют плотные включения, закрыва-ющие просвет общего желчного протока, и его расширение в предлежащем участке.

К хирургическому удалению камня прибегают при невозможности его про-хождения по общему желчному протоку

естественным путем. Перфорация общего желчного протока требует неотложного хирургического вмешательства.

«Желчные пробки»

Это осложнение синдрома сгущения желчи наблюдается при внепеченочной перинатальной патологии, однако воз-можно формирование «желчных пробок» и в более позднем возрасте с развитием нарушений пассажа желчи. Клиническая и эхографическая симптоматика напоми-нает таковую при холелитиазе общего желч-ного протока, однако не имеет столь вы-раженного и упорного характера. При на-личии «желчных пробок» проводится желчегонная терапия с использованием УДХК, 25% раствора (в раннем возрасте – 12,5% раствора) магния сульфата пер-орально или интрадуоденально, через зонд), адеметионина, малых растворите-лей, которая в большинстве случаев по-зволяет достичь необходимого эффекта.

Успех лечения больных с внепеченоч-ным холестазом определяется своевре-менной диагностикой заболевания, выяв-лением ведущего механизма его развития и адекватно подобранной терапией.

Внутрипеченочный экстралобулярный холестаз

Внутрипеченочный холестаз может развиться на уровне гепатоцитов (интрало-булярный) или внутрипеченочных желч-ных протоков (экстралобулярный).

Экстралобулярный холестаз связан с поражением эпителия внутрипеченоч-ных желчных междольковых протоков и нарушением их проходимости. Экстра-лобулярные желчные протоки, соединя-ясь между собой, образуют долевые про-токи, а затем общий желчный проток. В протоках окончательно формируется состав желчи.

Многофакторность этиологии и патоген-еза интралобулярного холестаза обусло-вила его связь с гепатитами различной этиологии (чаще вирусными) и их по-следствиями (циррозом печени). Однако в основе холестаза при этих заболеваниях лежат в основном интралобулярные меха-низмы. Значительно меньше внимания уделяется заболеваниям, в основе которых лежит экстралобулярный холестаз: атрезия внутрипеченочных желчных протоков, ги-поплазия внутрипеченочных междолько-вых желчных протоков (синдром Алажи-ля), несиндромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, множественные кистозные расширения внутрипеченочных желчных протоков (бо-лезнь Кароли), прогрессирующий семей-ный внутрипеченочный холестаз III типа, дефицит α_1 -антитрипсина, поражение пе-чени при муковисцидозе, манифестирую-щие в детском возрасте. Реже в педиатри-ческой практике встречаются первичный билиарный цирроз (ПБЦ) печени и пер-вичный склерозирующий холангит, одним из основных клинических проявлений ко-торых является желтуха, обусловленная дуктулярным холестазом.

Поскольку клинические проявления холестаза неспецифичны независимо от механизма его развития, задачей практи-ческого врача является прежде всего ис-ключение внепеченочного («хирургичес-кого») холестаза, который длительное время может протекать под маской «тера-певтического» внутрипеченочного. С дифференциально-диагностической точки зрения играют роль стойкость ахо-лии (непостоянна при внутрипеченочном холестазе), уровень ГГТ (резко повышен

при внепеченочном холестазе), надстено-тическое расширение желчных протоков по данным УЗІ, что является веским признаком механической (внепеченоч-ной) блокады желчных путей. Кроме того, при внепеченочном холестазе желчный пузырь не визуализируется или визуализи-руется недостаточно. Более информативна ЭРХПГ, проведение которой возможно в специализированных учреждениях. В сомнительных случаях при неодно-значной оценке перечисленных показате-лей или невозможности проведения инструментальных исследований прибе-гают к диагностическому тесту с назначе-нием УДХК. Применение УДХК в тече-ние 2 нед способствует окрашиванию сту-ла и уменьшению степени выраженности холестаза у больных с внутрипеченочным холестазом. При внепеченочном холеста-зе сохраняется ахолия стула.

После исключения внепеченочного хо-лестаза необходимо дифференцировать интра- и экстралобулярный холестаз, что представляет собой трудную задачу в силу неспецифичности клинических призна-ков и параклинических показателей раз-личных вариантов внутрипеченочного холестаза. При проведении дифференци-альной диагностики, на наш взгляд, необ-ходимо достаточно четко ориентировать-ся в клинике заболеваний, обусловивших развитие холестаза, в данном случае экс-тралобулярного.

ПБЦ

ПБЦ представляет собой хроническое холестатическое гранулематозное де-структивное воспалительное заболевание междольковых и септальных желчных протоков, предположительно обуслов-ленное аутоиммунными реакциями и способное прогрессировать до цирроза или ассоциирующееся с ним. При созда-нии классификации хронических гепати-тов обсуждался вопрос о целесообразности включения ПБЦ (также как и первичного склерозирующего холангита) в рубрику «Хронический гепатит». Основанием для этого стало то, что оба заболевания проте-кают хронически и при морфологическом исследовании биоптатов нередко выяв-ляются признаки, характерные для ауто-иммунного гепатита или хронического вирусного гепатита. Вместе с тем в случае ПБЦ и первичного склерозирующего хо-лангита поражается преимущественно билиарная система, а не паренхима пе-чени, что и послужило аргументом против включения их в рубрику «Хронический гепатит».

К ранним признакам ПБЦ, который в детском возрасте встречается относи-тельно редко, относятся кожный зуд с желтухой или без нее, боль в правом подреберье, умеренная гепатомегалия. По мере развития заболевания состояние больного прогрессивно ухудшается: появ-ляются сосудистые звездочки, ксантомы, «печеночные» ладони; повышается тем-пература тела; развивается синдром маль-абсорбции, приводящий к постепенной потере массы тела.

Печень резко увеличивается, занимает значительную часть брюшной полости, из-за чего не всегда удается пропальпи-ровать увеличенную селезенку. Появля-ются полиартралгии, признаки порталь-ной гипертензии. Одним из достоверных дифференциально-диагностических признаков является повышение титра ан-тимитохондриальных антител (1:20 и вы-ше). Однако решающее диагностическое значение имеют лапароскопия и исследо-вание биоптатов печени, позволяющие исключить очаговое поражение печени, заболевания желчного пузыря и внепече-ночных желчных путей и выявить при-знаки ПБЦ.

Первичный склерозирующий холангит

Заболевание представляет собой хро-ническое прогрессирующее фиброзирую-щее воспаление желчных протоков, обычно распространяющееся как на вне-, так и на внутрипеченочную систему желч-ных протоков, приводящее к билиарному циррозу и печеночной недостаточности. Причина болезни в настоящее время не известна.

По клиническим и лабораторным дан-ным первичный склерозирующий холан-гит трудно дифференцировать от ПБЦ. В отличие от взрослых, у которых начало заболевания часто бывает бессимпто-ным, у детей, особенно раннего возраста, отмечаются выраженные симптомы бо-лезни: желтуха, гепатомегалия, ахолия стула, темный цвет мочи, кожный зуд. Решающее значение в диагностике имеет лапароскопия с гистологическим иссле-дованием прицельного биоптата: отмеча-ется пролиферация желчных канальцев, отложение меди и ступенчатые некрозы. Для оценки состояния желчных протоков могут проводиться УЗІ и радиоизотоп-ное исследование. При ЭРХПГ обнару-живаются участки неравномерного суже-ния и расширения (четкообразность) внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков.

Атрезия внутрипеченочных желчных протоков

Это наиболее тяжелый вариант атрезии желчевыводящих путей, плохо поддаю-щийся хирургическому лечению. Основ-ным клиническим проявлением является желтуха, развивающаяся с первых дней жизни ребенка, иногда на 2-4-й неделе, и прогрессивно нарастающая. Печень по-степенно увеличивается в объеме, ее кон-систенция становится плотной, край заост-ренным; параллельно или несколько поз-же развивается спленомегалия. Появляют-ся признаки портальной гипертензии. В связи с парезом кишечника наблюдаю-тся вздутие живота, метеоризм, рвота и по-нос с постепенным развитием гипотрофии.

Для диагностики используется внутри-венная холангиохолецистография, при-чем для исключения диагноза атрезии желчных протоков недостаточно полу-чить их изображение: необходимо про-следить за поступлением контрастиро-ванной желчи в кишечник, поэтому рен-тгенографию следует проводить в дина-мике – через 3, 6, а иногда и 24 ч после введения контрастного вещества. Наибо-лее целесообразным в диагностическом отношении являются прямая холангио-графия, лапароскопия и биопсия печени.

Гипоплазия междольковых внутрипеченочных желчных протоков

Эта патология желчных протоков встречается чаще, чем атрезия. Выделяют синдромную и изолированную формы за-болевания, которые можно определить по результатам морфологического исследо-вания значительного количества порталь-ных пространств.

Синдромная канальцевая гипоплазия (синдром Алажиля) имеет аутосомно-до-минантный тип наследования и встреча-ется с частотой 1:70 000 новорожденных, ха-рактеризуется анатомическими измене-ниями внутрипеченочных желчных путей и часто сочетается с другими аномалиями развития (челюстно-лицевой области, сер-дечно-сосудистой системы, опорно-двига-тельного аппарата). Явления холестаза обычно развиваются в первые 3 мес жизни ребенка и характеризуются желтухой и ахолией кала, к которым позднее присо-единяется кожный зуд, степень выражен-ности которого остается стабильной даже при рецидивирующем течении желтухи.

Увеличивается печень, преимущественно за счет левой доли, которая при пальпации обычно безболезненна, с гладкой поверхностью, мягкой эластической или плотной консистенции, с закругленным краем. Часто увеличивается селезенка. У некоторых детей появляются ксантомы (внутрикожные бляшки желтого цвета) на кистях, в области локтевых и коленных суставов, задней поверхности шеи, подколенных ямок, в паховой области, вокруг ануса, что свидетельствует о тяжести процесса и длительности холестаза.

С первых месяцев жизни выявляются характерные изменения лица: выпуклый лоб, глубоко расположенные глазные яблоки, умеренно выраженный гипертелоризм, иногда — западение корня носа при прямом профиле; подбородок уменьшен в размерах, заострен, приподнят и направлен вверх. Часто выслушивается систолический шум над областью крупных сосудов, обусловленный гипоплазией или стенозом легочной артерии или коарктацией аорты. У большинства больных выявляются аномалии позвонков: отсутствие сращения передних дужек одного или нескольких позвонков без возникновения сколиоза; сращение латеральных отделов тел позвонков. Изменения со стороны глаз характеризуются появлением кольцевидного помутнения и утолщения линии Швальбе на латеральной границе радужной оболочки. Возможно отставание в физическом, умственном и половом развитии.

При морфологическом исследовании биоптата печени выявляется гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков. Диагностика синдрома Алажиля в настоящее время основывается на сочетании данных биопсии печени и не менее трех из пяти основных признаков: хронического холестаза, сердечно-сосудистых дефектов, аномалий развития позвоночника, дефектов глаз, характерных черепно-лицевых признаков.

Течение синдрома рецидивирующее, причем инфекционные заболевания способствуют его обострению.

Изолированная (несиндромальная) канальцевая гипоплазия характеризуется внутрипеченочным холестазом, возникающим на фоне нарушений анатомического строения внутрипеченочных желчных путей, но при отсутствии характерных для синдрома Алажиля аномалий или пороков развития, и встречается у мальчиков, родившихся с массой тела менее 3000 г. При этой форме гипоплазии симптомы менее отчетливы, степень выраженности желтухи и ахолии стула, появляющихся в первые месяцы жизни, изменяется в динамике наблюдения. В возрасте 5 мес часто появляется кожный зуд. В последующем развивается гепатомегалия, затем спленомегалия, остеопороз; возможно появление ксантом, стеатореи. Течение изолированной канальцевой гипоплазии зависит от степени выраженности симптомов, нередко формирование цирроза печени с неблагоприятным исходом.

Болезнь Кароли (множественные кистозные расширения внутрипеченочных желчных протоков)

Различают изолированные кистозные расширения и сочетающиеся с врожденным фиброзом печени. Характерны симптомы рецидивирующего холангита, иногда обнаруживаются конкременты в расширенных протоках при отсутствии синдрома портальной гипертензии. В периоде обострения заболевания отмечаются нерезко выраженная желтуха, кожный зуд, увеличенная и болезненная при пальпации печень, анорексия. При эхосоннографическом исследовании обнаруживаются множественные уплотнения в паренхиме печени.

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз III типа (дефицит гена MDR3)


При этой патологии фосфолипиды, в норме соединяющиеся с желчными кислотами в мицеллы, что предотвращает токсическое действие желчных кислот на эпителиальные клетки внутрипеченочных желчных протоков, не поступают во внутрипеченочную желчную систему. Это приводит к разрушению желчных протоков под действием свободных желчных кислот. Деструкция желчных канальцев обуславливает развитие синдрома холестаза, проявляющегося желтухой и кожным зудом.

Дефицит α_1 -антитрипсина

Дефицит α_1 -антитрипсина печени, как правило, сопряжен или вызывается наследственно обусловленными нарушениями белкового обмена. Тип наследования аутосомно-рецессивный. У детей недостаточность α_1 -антитрипсина может ассоциироваться с асимптомной малочисленностью внутрипеченочных желчных протоков или неонатальным гепатитом. Наряду с повреждением печени, как правило, уже в раннем возрасте отмечается поражение легких, нередко с развитием эмфиземы. Снижение уровня α_1 -антитрипсина в сыворотке крови или даже его отсутствие устанавливается путем иммуноэлектрофореза или методом иммунодиффузии.

Муковисцидоз

Поражение печени при муковисцидозе — заболевании, наследуемом по аутосомно-рецессивному типу, — развивается у 20% больных. Механизм повреждающего действия связан со сгущением желчи и закупоркой внутрипеченочных желчных протоков. Наиболее типичным клиническим проявлением поражения печени при муковисцидозе является неонатальный холестаз в сочетании с меконияльным илеусом. При благоприятном течении заболевания неонатальный холестаз постепенно уменьшается, что замедляет формирование цирроза печени, но нередко развивается холелитиаз и склерозирующий холангит. При тяжелом течении достаточно быстро развиваются портальная гипертензия и цирроз печени. При гистологическом исследовании отмечаются участки билиарного фиброза, пролиферация желчных протоков, формирование фиброза по ходу портальных трактов, признаки поражения гепатоцитов. Диагностика муковисцидоза основывается на характерных морфологических признаках и определении уровня хлора и натрия в потовой жидкости. При развитии цирроза единственным методом лечения является трансплантация печени.

 Таким образом, клинические проявления экстралобулярного холестаза, как и внутрипеченочного холестаза в целом, определяются тремя основными факторами: избыточным поступлением элементов желчи в кровь, уменьшением количества или отсутствием желчи в кишечнике и воздействием компонентов желчи на печеночные клетки и канальцы.

Кожный зуд, желтуха, потемнение мочи, ксантомы, являющиеся постоянными спутниками внутрипеченочного холестаза, обусловлены регургитацией желчи в кровь. Возникновение кожного зуда связано с раздражением нервных окончаний дермы и эпидермиса желчными кислотами и, возможно, действием пруритогена и эндогенных опиатов, которые при холестазе избыточно синтезируются печенью, проникают через гематоэнцефалический

барьер и раздражают опиоидные рецепторы центральной нервной системы.

Синдром мальабсорбции с преобладанием стеатореи, печеночная остеодистрофия и остеопороз, нарушение минерализации костей, дефицит жирорастворимых витаминов являются следствием недостаточного поступления или отсутствия желчи в кишечнике.

Развитие печеночноклеточной недостаточности обусловлено воздействием компонентов желчи на печеночные клетки и канальцы. В большинстве случаев дуктулярный холестаз за короткое время (не более 3-5 лет) прогрессирует до цирроза печени, единственным методом лечения которого является трансплантация печени. Это обуславливает особую значимость ранней диагностики заболевания.

Внутрипеченочный интралобулярный холестаз

Внутрипеченочный холестаз может развиваться на различном уровне, в связи с чем выделяют экстралобулярный (дуктулярный), обусловленный поражением внутрипеченочных желчных внутридольковых протоков, и интралобулярный (гепатоцеллюлярный и каналикулярный) его типы. При этом гепатоцеллюлярный холестаз вызван непосредственно поражением гепатоцитов, а каналикулярный связан с поражением канальцев. Однако в изолированном виде тот или иной вариант интралобулярного холестаза встречается редко, в большинстве случаев имеют место сочетанные нарушения со стороны гепатоцитов и канальцев: снижение текучести базолатеральной и каналикулярной мембран гепатоцитов, ингибирование Na^+/K^+ -АТФазы и других мембранных переносчиков, перемещение переносчиков с билиарного на синусоидальный полюс гепатоцита, повреждение скелета гепатоцита, нарушение целостности канальцев и их функционального состояния.

Интралобулярный холестаз чаще развивается на фоне вирусных, лекарственных или токсических поражений печени в связи с разрушением цитоскелета гепатоцитов, снижением проницаемости базолатеральной и/или каналикулярной мембраны и нарушением везикулярного транспорта, но может быть обусловлен нарушениями синтеза или экскреции желчных кислот (прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз I или 2 типов — болезнь и синдром Байлера, доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, нарушение синтеза желчных кислот вследствие ферментопатии, пероксисомальная недостаточность).

Под влиянием вирусных, лекарственных или токсических воздействий снижается активность фермента S-аденозилметилсинтетазы, что ведет к нарушению продукции S-адметионина. В результате этого нарушаются процессы трансметилирования и транссульфирования в гепатоците, в гепатоцеллюлярных мембранах снижается содержание фосфолипидов, уменьшается активность Na^+/K^+ -АТФазы и других белков-переносчиков, что нарушает текучесть (проницаемость) мембран, а также захват и выведение компонентов желчи. Уменьшаются клеточные запасы тиолов и сульфатов, обладающих выраженным антиоксидантным эффектом и являющихся основными детоксикационными субстанциями по отношению к экзо- и эндогенным агентам, в том числе желчным кислотам. В результате происходит цитолиз гепатоцитов.

Избыточная концентрация желчных кислот, свою очередь, приводит к поражению клеточных мембран, блокаде синтеза АТФ, активации лизосомных гидролаз и некрозу гепатоцитов. Еще одним механизмом

гепатотоксичности, вызванной желчными кислотами, является апоптоз с активацией ядерных протеаз (эндонуклеаз) и последующей дегенерацией ДНК.

Среди причин внутрипеченочного холестаза выделяют заболевания, обусловленные исключительно нарушениями синтеза или экскреции желчных кислот. Эти заболевания встречаются преимущественно в детском (особенно раннем детском) возрасте, в связи с чем заслуживают более детального рассмотрения.

Выявление у больного непостоянной ахолии стула, незначительно повышенного уровня ГГТ в сочетании с визуализацией желчного пузыря по данным УЗИ свидетельствует о наличии внутрипеченочного холестаза, не связанного с нарушением синтеза и экскреции желчных кислот.

Непостоянная ахолия стула, низкий уровень ГГТ сыворотки крови и визуализация желчного пузыря свидетельствуют о внутрипеченочном холестазе, обусловленном нарушением синтеза или экскреции желчных кислот. Желчные кислоты поступают в гепатоциты из плазмы крови (из пространства Диссе) через базолатеральную мембрану гепатоцитов. Транспортные белки перемещают компоненты желчи из цитоплазмы в просвет канальцев против градиента концентрации. Из канальцев желчь через промежуточные канальцы Геринга поступает в экстралобулярные желчные протоки, которые соединяются между собой и образуют долевые протоки.

О нарушении экскреции желчных кислот свидетельствуют значительное повышение преимущественно первичных желчных кислот в сыворотке крови при отсутствии таковых в желчи и выраженный кожный зуд. Нарушение синтеза желчных кислот обуславливается двумя принципиально разными причинами: дефицитом фермента, ответственного за синтез желчных кислот, и пероксисомальными нарушениями. Для последних характерны патологические изменения ЦНС и почек, а также повышение уровня длинноцепочечных (C22) жирных кислот, что не характерно для ферментопатий.

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз I типа

Заболевание обусловлено дефицитом ферментов, играющих ключевую роль в транспорте жирорастворимых соединений, в том числе желчных кислот, через каналикулярную мембрану гепатоцита. Вследствие этого первичные желчные кислоты накапливаются в клетках печени, способствуя их разрушению и являясь фактором апоптоза. Кроме того, первичные желчные кислоты не поступают в кишечник, что приводит к нарушению процессов всасывания, в том числе жирорастворимых витаминов — А, D, E, K.

Заболевание обычно проявляется на первом году жизни ребенка, чаще в периоде новорожденности. На фоне умеренно выраженной гепатомегалии отмечается перемежающаяся желтуха с непостоянной ахолией стула и потемнением мочи. Вскоре появляется наиболее характерный симптом заболевания — кожный зуд, степень выраженности которого значительна и не коррелирует с другими симптомами холестаза. Постепенно развиваются признаки витаминной недостаточности — рахитические изменения, нарушения зрения, петехиальная сыпь, повышенная кровоточивость. В крови отмечается низкий уровень ГГТ и холестерина при одновременном повышении прямой фракции билирубина, ЩФ и трансфераз. Уровни желчных кислот в крови и моче значительно повышены, тогда как в дуоденальном содержимом они отсутствуют или их концентрация незначительна.

Продолжение на стр. 54.

Ю.В. Белоусов, д.м.н., профессор, заведуючий кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии,
О.Ю. Белоусова, д.м.н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Синдром холестаза у дітей

Продолжение. Начало на стр. 51.

Для верификации диагноза возможно молекулярно-генетическое тестирование. Лечение хирургическое (трансплантация печени), в противном случае неизбежно формирование цирроза печени.

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз II типа (синдром Байлера)

Этот тип холестаза обусловлен нарушением экскреции преимущественно хенодезоксихолевой кислоты через каналикулярную мембрану гепатоцита, связанным с отсутствием на поверхности мембраны П-гликопротеина. Течение заболевания напоминает таковое при I типе, однако, поскольку нарушена экскреция лишь хенодезоксихолевой кислоты, менее тяжелое. Тем не менее при отсутствии оперативного вмешательства прогноз заболевания неблагоприятный.

Доброкачественный рецидивирующий семейный холестаз

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу; проявляется чередованием периодов холестаза с умеренно выраженной желтухой и кожным зудом на фоне гепатомегалии и бессимптомных периодов в течение месяцев и даже лет. В периоде обострения на фоне нормального уровня ГГТ в крови повышены уровни прямого билирубина, ЩФ, общего холестерина и желчных кислот. Лечение направлено на устранение кожного зуда и стеатореи, требуется проведение заместительной терапии жирорастворимыми витаминами.

Заболевания, обусловленные нарушением синтеза желчных кислот, связаны с ферментопатиями либо пероксисомальной недостаточностью.

Ферментопатии

Среди ферментопатий различают несколько основных синдромов, обусловленных дефицитом того или иного фермента: 7- α -гидроксилазы, 5- β -редуктазы и др.

Дефицит одного из этих ферментов, принимающих участие в синтезе желчных кислот, приводит к накоплению промежуточных продуктов синтеза моногидроксилированных кислот, которые поступают в кровь, оказывая токсическое действие. Кроме того, первичные желчные кислоты не поступают в кишечник, вызывая нарушение процессов всасывания жирорастворимых витаминов. Клинически отмечаются желтуха, непостоянная ахолия и потемнение мочи на фоне умеренной гепатомегалии, признаки дефицита жирорастворимых витаминов. Характерно отсутствие кожного зуда, что отличает ферментопатии от доброкачественного рецидивирующего семейного холестаза. В крови отмечается низкий уровень ГГТ и холестерина на фоне повышения конъюгированной фракции билирубина, ЩФ и трансфераз. В крови и моче отсутствуют типичные желчные кислоты. Своевременная диагностика ферментопатии позволяет провести эффективную коррекцию холевой и хенодезоксихолевой кислотами, которые назначаются длительно из расчета 10-15 мг/кг массы тела в сутки.

Пероксисомальная недостаточность

Пероксисомальная недостаточность связана со структурными и функциональными нарушениями пероксисом — клеточных органелл, принимающих участие в процессах обмена веществ. Наиболее изученным заболеванием этой группы

является синдром Цельвегера с аутосомно-рецессивным типом наследования. Клиническая картина характеризуется признаками внутриутробной гипотрофии в сочетании с патологией черепа, центральной нервной системы (мышечная гипотония, умственная отсталость), почек (множественные мелкие кисты) и синдромом холестаза. Диагностическое значение имеет уровень длинноцепочечных жирных кислот в сыворотке крови. Этиопатогенетическое лечение синдрома Цельвегера отсутствует. Прогноз неблагоприятный.

Выявление из группы больных с внутрипеченочным интрабулярным холестазом заболеваний, обусловленных нарушением синтеза или экскреции желчных кислот, имеет важное практическое значение. Так, например, ферментопатии при условии своевременной диагностики и адекватной терапии имеют благоприятный прогноз.

Лечение

Консервативная терапия внутрипеченочного холестаза назначается с обязательным учетом этиологии. В большинстве случаев лечение является симптоматическим, на отдельные звенья патогенеза холестаза воздействуют адеметионин и УДХК.

Симптоматическая терапия проводится на фоне диетических рекомендаций. Так, при наличии стеатореи ограничивают содержание в рационе животных жиров за счет увеличения количества растительных, для улучшения переваривания пищи применяют ферментные препараты, не содержащие желчных кислот, но с высоким уровнем липазы. Обязательно назначают витамины А, D, К в профилактических дозах, а при клинических признаках гиповитаминоза — в лечебных. Для купирования кожного зуда используют препараты, уменьшающие поступление желчных кислот в энтерогепатическую циркуляцию, холестирамин 12-16 г/сут или препараты, содержащие гидроксид алюминия.

Патогенетическая терапия. Препаратом выбора при внутрипеченочном холестазе является УДХК — нетоксичная третичная желчная кислота, образующаяся в кишечнике и печени. Механизм ее действия связан с вытеснением токсичных желчных кислот из энтерогепатической циркуляции путем конкурентного ингибирования всасывания в подвздошной кишке. УДХК всасывается в базолатеральную мембрану гепатоцита и оказывает цитопротекторный и иммуномодулирующий эффекты, изменяя свойства мембран и препятствуя развитию аутоиммунных реакций. УДХК может применяться в любом возрасте; чаще назначается УДХК из расчета 10-15 мг/кг массы тела в сутки (однократно вечером) в течение длительного времени. Нежелательно совмещать прием холестирамина и УДХК из-за блокирования всасывания последней.

Адеметионин — биологически активное вещество — восстанавливает проницаемость клеточных мембран, повышает активность Na^+/K^+ -АТФазы, усиливает захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и выделение в каналцы. Назначается перорально, внутримышечно или внутривенно из расчета 20-25 мг/кг массы тела в сутки ежедневно курсом 4-8 нед.

Успех лечения внутрипеченочного холестаза во многом определяется своевременностью диагностики, применением дифференциального подхода, а также использованием препаратов первого выбора (УДХК, адеметионина) с учетом ведущего механизма холестаза.

Новости медицины

Инфекция *Helicobacter pylori* снижает риск развития бронхиальной астмы

По заключению группы иммунологов из Цюрихского университета (Швейцария), у пациентов, инфицированных *H. pylori*, риск развития бронхиальной астмы (БА) снижен.

В исследовании ученых, проведенном совместно с аллергологами из Майнцского университета Иоганна Гутенберга (University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Германия), были получены подтверждения гипотезы о том, что риск развития аллергических заболеваний сопряжен с наличием в организме человека определенных микроорганизмов.

В настоящее время заболеваемость БА оценивается некоторыми экспертами как эпидемия. Стремительное увеличение количества пациентов с БА объясняется воздействием следующих факторов: загрязнения окружающей среды, курения, частым и необоснованным назначением антибиотиков. Согласно одной из гипотез, уменьшение контакта с бактериальными антигенами в раннем детстве и недостаток иммунной нагрузки приводят к повышенному риску развития аллергий и аутоиммунных заболеваний.

Исследователи предполагают, что увеличение заболеваемости БА может быть связано с эрадикацией *H. pylori* у жителей развитых западных стран. В большинстве случаев эти бактерии не вызывают нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, однако при определенных условиях, в частности при снижении защитных функций иммунной системы, инфекция может спровоцировать развитие гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, рака желудка, в связи с чем врачи часто назначают профилактический курс антибиотиков для эрадикации *H. pylori* даже тем пациентам, у которых жалобы отсутствуют.

В ходе эксперимента на животных было показано, что инфицирование *H. pylori* в раннем возрасте снижает риск развития БА. У подопытных мышей, инфицированных бактериями через несколько дней после рождения, были отмечены иммунологическая толерантность к *H. pylori* и практически полное отсутствие реакции на аллергены, вызывающие БА. У животных, которые в раннем возрасте не были заражены *H. pylori*, риск развития аллергических заболеваний был значительно выше.

Нормализация состава микрофлоры кишечника может предотвратить развитие ожирения

В исследовании на крысах, проведенном в Лундском университете (Lund University, Швеция), было выявлено, что ежедневное употребление молочнокислых бактерий, которые получили название *Lactobacillus Plantarum* HEAL19, предположительно снижает риск развития ожирения.

«Масса тела крыс, получавших этот штамм молочнокислых бактерий, с пренатального периода и до взрослого возраста была значительно ниже таковой других грызунов, хотя обе группы получали сопоставимое количество высококалорийной пищи», — комментирует Кэролайн Карлссон (Caroline Karlsson), исследователь в области гигиены питания Лундского университета. У животных, которые получали молочнокислые бактерии, качественный состав микрофлоры кишечника был значительно разнообразнее.

Крысы 3-й группы получали питьевую воду, содержащую микроорганизмы, вызывающие воспалительный процесс (в частности, кишечную палочку), и высококалорийную пищу. У грызунов этой группы наблюдались изменения в составе кишечной микрофлоры и увеличение количества жира в организме. Полученные результаты были опубликованы в *British Journal of Nutrition* и являются частью докторской диссертации Кэролайн Карлссон.

В другом испытании исследователи изучили состав содержимого первого стула 79 детей, появившихся в результате естественных родов. Плод живет в стерильных условиях, поэтому его кишечник не заселен микроорганизмами. Однако во время родов в организм ребенка могут попасть лактобактерии, находящиеся во влагалище его матери.

«У всех новорожденных, появившихся в результате естественных родов, в составе микрофлоры кишечника уже через 2 дня после рождения выявлялись лактобактерии», — акцентирует внимание Каролин Карлссон. Кроме того, обнаружено, что у младенцев с повышенной массой тела при рождении количество микроорганизмов, способных вызывать воспаление (в частности, кишечной палочки), превышало таковое у новорожденных с нормальным весом.

Нормализация состава микрофлоры кишечника в раннем возрасте положительно влияет на состояние здоровья детей в дальнейшем.

Физические нагрузки контролируют массу тела, оказывая влияние на выделение кишечных гормонов

Исследователи, выступившие на конференции Общества по изучению пищевого поведения (Society for the Study of Ingestive Behavior), состоявшейся в июле в США, предположили, что физические нагрузки нормализуют массу тела путем воздействия на уровень кишечных гормонов, выделяемых до и после приема пищи.

Более ранние исследования доказали, что активные упражнения, например бег, повышают чувствительность организма к лептину — гормону, который синтезируется жировой тканью и снижает аппетит.

По заявлению ученых из Университета Джонса Хопкинса (Johns Hopkins University, г. Балтимор, США) в ходе нынешнего исследования им удалось объяснить ранее неизвестные механизмы, путем которых физическая активность влияет на массу тела.

В ходе опытов на крысах ученые оценивали уровень кишечных гормонов, выделяемых у животных натощак и после приема пищи, а также до и после занятий на беговом колесе.

У грызунов после занятий на беговом колесе был отмечен более высокий уровень амилина — гормона, подавляющего аппетит.

После приема пищи в крови тех же крыс было отмечено более резкое снижение уровня стимулирующего аппетит гормона грелина, который секретируется желудком и поджелудочной железой. Уровень грелина обычно повышается перед приемом пищи и снижается после еды.

Введение гормона холецистокинина, снижающего аппетит, оказывало более выраженное положительное влияние на животных, подвергавшихся физической нагрузке.

По словам доктора Ну-Чу Лян (Nu-Chu Liang), одного из руководителей исследования, предположительно физические упражнения контролируют массу тела путем воздействия на уровень выделения гормонов во время еды и повышения чувствительности организма к их действию.

По материалам www.gastrosite.ru

Ответы на вопросы со стр. 15

- Быстрая потеря массы тела снижает уровень лептина в крови.
- Снижение лептина в крови повышает аппетит.
- Жирные кислоты.
- Тиреоидные гормоны.
- Тирозин.
- L-карнитин осуществляет транспорт жирных кислот через митохондриальную мембрану.
- Пожизненная.
- Углеводы и жиры.
- Содержание белка животного происхождения.
- С целью предотвращения чувства голода и увеличения мышечной массы.
- К гиперлипидемии, повышению коагуляционных свойств крови и риску тромбозов.
- Аминокислоты.
- Мальтоза.
- Продукты с высоким гликемическим индексом вызывают гиперинсулинемию, что усиливает липогенез.
- 3-4 раза.
- Стимулирующее действие.
- После основного приема пищи.
- Бег, т. к. более интенсивное поступление кислорода вызывает усиление окисления жирных кислот.
- Гранат.
- Фасоль.