



# Современные возможности ведения пациентов с внутрипеченочным холестазом



С О В Е Т  
Г Е П А Т О Л О Г О В

**В зависимости от механизма развития различают внутрипеченочную и внепеченочную формы холестаза. Развитие внепеченочного холестаза происходит при закупорке желчных протоков, расположенных вне печени. Внутрипеченочный холестаз развивается на уровне клеток печени или желчевыводящих канальцев.**

## Клинический случай

**А.В. Мангуш, Донецкая городская клиническая больница № 5**

Пациентка Н. 43 лет обратилась к участковому терапевту с жалобами на кожный зуд, периодическое появление тупой, ноющей боли в правом подреберье, иррадиирующей в правую ключицу, лопатку, склонность к запору, подавленность, бессонницу.

**Анамнез заболевания.** Пациентка считает себя больной на протяжении 15 лет, когда впервые появилось чувство тяжести и давления в правом подреберье, а при лабораторно-инструментальном обследовании был диагностирован хронический некалькулезный холецистит. В 2011 г. возник приступ желчной колики, сопровождавшийся кожным зудом, иктеричностью кожных покровов. В ходе лабораторно-инструментального исследования отмечено повышение уровня ЩФ до 4700 нмоль/сл, общего билирубина – до 30 мкмоль/л за счет прямой фракции; также выявлены мелкие конкременты (0,2-0,3 см) в шейке желчного пузыря.

На основании полученных данных пациентке установлен диагноз желчнокаменной болезни (ЖКБ), холециститита, желчной колики.

В связи с неэффективностью кратковременной консервативной терапии (спазмолитиками, противовоспалительными препаратами) проведено оперативное вмешательство – лапароскопическое удаление желчного пузыря. Последнее ухудшение самочувствия отмечалось через 2-4 нед после проведения оперативного вмешательства.

**Объективный осмотр.** Общее состояние удовлетворительное; пациентка гиперстенического типа; наблюдается иктеричность склер, мягкого неба; при пальпации живота отмечена болезненность в правом подреберье, гепатомегалия (нижний край печени выступает из-под края правой реберной дуги на 2-2,5 см).

**Результаты лабораторно-инструментальных исследований.** Клинический анализ крови, мочи – без патологических изменений.

Биохимический анализ крови: общий билирубин – 32 мкмоль/л, непрямой билирубин – 28 мкмоль/л, АСТ – 134 ед/л, АЛТ – 62 ед/л, ГГТП – 42 ед/л, ЩФ – 3700 нмоль/сл, общий холестерин – 7,2 ммоль/л, амилаза – 78 ммоль/л, общий белок и белковый спектр – без изменений. Маркеры инфицирования вирусными гепатитами (В, С, D) не обнаружены.

Результаты УЗИ: печень увеличена, толщина правой доли – 13,5 см, левой – 4,0 см, эхогенность паренхимы повышена, структура однородная, сосудистый рисунок не изменен. Портальная вена – 1,0 см, печеночная вена – 0,6 см. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены, стенки их уплотнены, по ходу внутрипеченочных желчных протоков конкрементов не выявлено. Ложе желчного пузыря склерозировано. Общий желчный проток расширен до 12 мм, конкрементов в нем не выявлено. Поджелудочная железа не увеличена (головка – 3,0 см, тело – 1,5 см, хвост – 3,0 см), эхогенность ее паренхимы не изменена, структура однородная, протоковая система не расширена – 1,0 мм. Размеры селезенки, ее структура и эхогенность – без изменений, селезеночная вена не увеличена. Свободная жидкость в брюшной полости не обнаружена.

В этой клинической ситуации возникло несколько вопросов.

### Какой диагноз можно установить данной больной?

Учитывая особенности анамнеза заболевания (ЖКБ, удаление желчного пузыря), характерные клинические проявления (типичная билиарная боль по типу желчной колики, появление иктеричности кожных покровов и слизистых оболочек, гепатомегалия, кожный зуд), данные лабораторного исследования (двукратное повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ), результаты УЗИ, можно установить предположительный диагноз: постхолецистэктомический синдром, билиарный тип дисфункции сфинктера Одди (определенный), состояние после перенесенной лапароскопической холецистэктомии по поводу ЖКБ (2011). Холестатический гепатит (?) неуточненной этиологии.

### Какие дополнительные исследования необходимо провести в этом случае?

Для исключения манифестации первичного билиарного цирроза важно определить уровень антимитохондриальных и антинуклеарных антител, исключить острый вирусный гепатит – HBeAg, анти-HBc IgM, ДНК HBV, анти-HCV IgM, РНК HCV. Пациентке также может быть рекомендовано проведение компьютерной томографии органов брюшной полости с контрастированием, эндоскопическое УЗИ для оценки состояния дистальных отделов билиарного тракта. Выполнение ЭРХПГ и биопсии печени является следующим диагностическим шагом в уточнении генеза синдрома холестаза.

### Что целесообразно назначить такой пациентке?

Консервативная терапия в таком случае должна начинаться только после исключения наличия конкрементов в желчных ходах (УЗИ-признаки). Первоначально пациентке могут быть рекомендованы гепатопротекторы, спазмолитики, сорбенты и седативные препараты. В данной ситуации целесообразно отдать предпочтение тем гепатопротекторам, которые не только способны нормализовать отток желчи, защитить гепатоциты от токсического действия компонентов желчи, но и оказывают детоксикационное действие. Этими свойствами обладают адemetионин (Гептрал) и УДХК.

**Лечение.** Было назначено Гептрал (400 мг 2 раза, № 14, затем по 1 табл. 2 р/день курсом 1-2 нед), УДХК по 2 капсулы перед сном курсом 1-3 мес.

**Повторный осмотр.** Через 7-8 дней состояние пациентки улучшилось, исчезли иктеричность склер и кожный зуд. Нижний край печени находится на 1,5 см ниже края правой реберной дуги.



**И.Н. Скрыпник, д.м.н., профессор,**  
Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Этиология и механизмы развития внутрипеченочного холестаза многофакторны. Так, гепатоцеллюлярный холестаз чаще всего обусловлен вирусным, алкогольным, лекарственным или токсическим поражением печени, дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина (у новорожденных), тромбозом печеночных вен и др.

**Несмотря на обилие этиологических факторов, в 80% случаев внутрипеченочный холестаз является следствием токсического действия лекарств (эстрогенов, антибактериальных препаратов, анаболических стероидов, противотуберкулезных и противоопухолевых препаратов, цитостатиков, фитопрепаратов – всего более 1000 наименований) или вирусов (Czaja, 1998).**

### В целом результатом холестаза являются:

- пролиферация желчных протоков
- десквамация желчного эпителия
- фиброз желчных протоков и портальных трактов
- ступенчатые и фокальные некрозы билиарного типа
- билиарный цирроз печени

Диагностика холестаза осуществляется на основе осмотра больного, а также анализа данных лабораторных и инструментальных методов исследования. При осмотре отмечаются желтушность кожных покровов и склер, следы расчесов (вследствие зуда), участки сухости кожи, увеличение печени.

Появление мучительного кожного зуда связано с избыточным накоплением в крови токсичных желчных кислот и раздражением чувствительных нервных окончаний в коже. Однако интенсивность кожного зуда, как правило, не коррелирует с содержанием желчных кислот в крови.

После осмотра больному в первую очередь выполняется ультразвуковое исследование. При выявлении расширения протоков (>6 мм) показана эндоскопическая ретроградная холангиография или чрескожная чреспеченочная холангиография.

Биопсия печени может быть выполнена только после исключения обструктивного внепеченочного холестаза (во избежание развития желчного перитонита).

### В сыворотке крови отмечается повышение маркеров холестаза:

- уровня желчных кислот
- щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы
- лейцинаминопептидазы
- 5-нуклеотидазы

В Украине чаще всего в качестве маркеров используются только щелочная фосфатаза и  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, однако специфичность их недостаточна.

**Лечебная тактика предполагает прежде всего выявление и устранение этиологического фактора развития холестаза. Наиболее перспективными препаратами, воздействующими на основные звенья патогенеза внутрипеченочного холестаза, с доказанной эффективностью и высоким профилем безопасности являются адemetионин (Гептрал) и урсодезоксихолевая кислота (УДХК).**

УДХК способствует частичному торможению всасывания желчных кислот в кишечнике, следствием чего является формирование гидроксильного (нетоксичного) их пула. УДХК является препаратом выбора при лечении больных с первичным билиарным циррозом печени, поскольку устраняет холестаз и связанный с ним симптом кожного зуда. УДХК в дозе 1525 мг/кг/сут при длительном приеме уменьшает зуд кожи вследствие холеретического действия или уменьшения образования токсических желчных кислот.

Адеметионин (Гептрал) – это природное вещество, которое присутствует в тканях печени и принимает участие в наиболее важных метаболических процессах – трансметилировании (восстановление мембран гепатоцитов), транссульфурировании (синтезе глутатиона, восстановление антиоксидантной системы печени), трансаминировании (синтезе полиаминов, белков), обмене оксида азота и цитокинов. В результате лечения Гептралом нормализуется захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и выделение в канальцы. В клетках увеличивается синтез и содержание тиолов (глутатиона, таурина, сульфатов), которые обладают защитным эффектом в отношении цитотоксического действия свободных радикалов, желчных кислот и других токсических компонентов.

Дополнительным фармакодинамическим эффектом адemetионина является антидепрессивное действие.

Гептрал применяют при холестатических заболеваниях печени в суточной дозе 800-1600 мг внутривенно, внутримышечно или перорально. Длительность приема определяется индивидуально и составляет от 1 мес. Таблетки Гептрала следует глотать, не разжевывая.

**Для лучшего всасывания активного вещества и для полного терапевтического эффекта таблетки следует применять между приемами пищи.**