

# Синдром холестаза.



# Актуальность темы

Под холестазом понимают уменьшение или полное прекращение оттока желчи вследствие нарушения ее образования, экскреции и/или выведения. Патологический процесс может локализоваться на любом участке от синусоидальной мембраны гепатоцита до дуоденального сосочка.

# Анатомо-физиологические основы холестаза

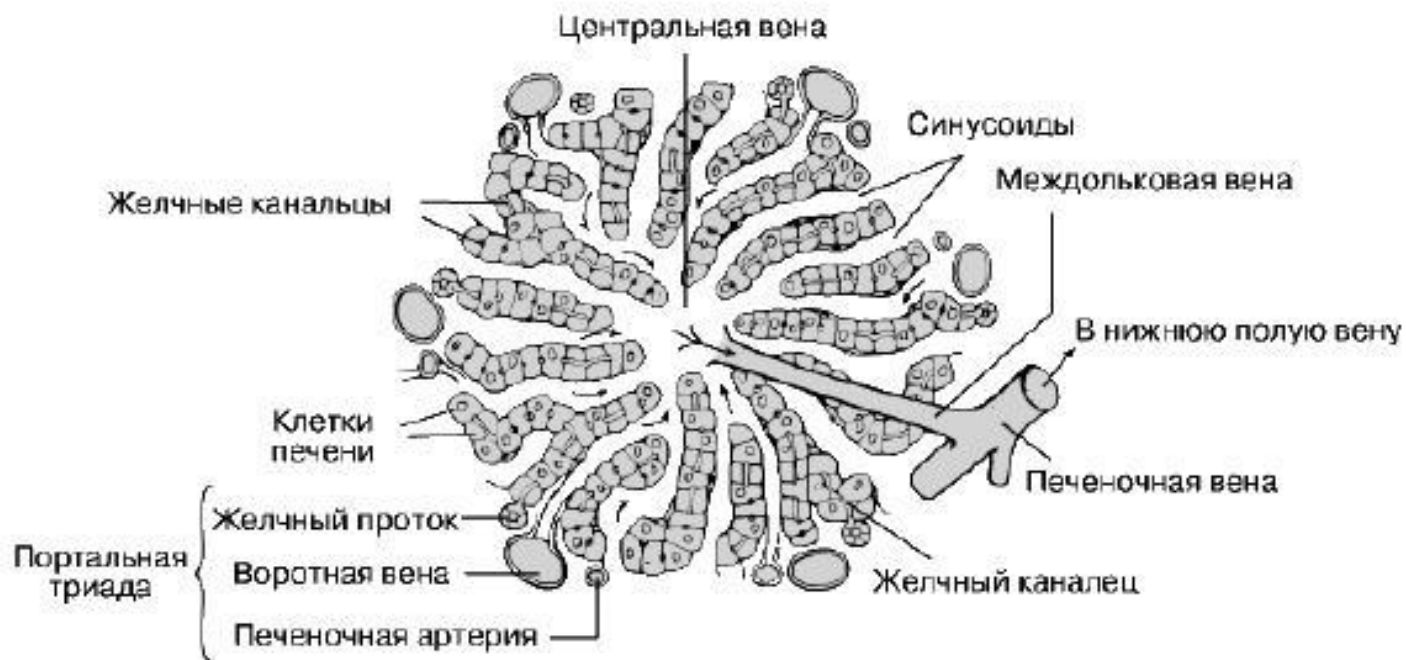
Несомненно, очень важным в понимании большого количества патологических процессов, протекающих с синдромом холестаза, является знание его анатомо-физиологических основ.

# Анатомическое строение печени и желчевыводящих путей

Паренхима печени дольчатая. Основу ее структуры составляет *печеночная долька*. Центр печеночной дольки – печеночная вена; радиально от нее располагаются гепатоциты, образуя балки. На периферии дольки, примыкая к ней, находятся портальные тракты с разветвлениями воротной вены, печеночной артерии и желчного протока. Также рассматривают ацинарно-зональное деление печени. В центре *ацинуса* находится так называемая портальная триада: ветви воротной вены, печеночной артерии и желчного протока.

# Анатомическое строение печени и желчевыводящих путей

Рисунок Строение печеночной дольки



# Анатомическое строение печени и желчевыводящих путей

Кровоснабжение в печени двойное. 70-80% поступающей в печень крови приходят через воротную вену. Поочередно разделяется на долевые, сегментарные, междольковые и вокругдольковые до капилляров. Ветви печеночной артерии и воротной вены идут в составе триад вместе с желчными протоками.

Печеночные клетки, разделяющие синусоидные капилляры, образуют так называемые печеночные балки (двойные ряды клеток), имеющие радиальное направление от центральной вены.

# Анатомическое строение печени и желчевыводящих путей

*Гепатоциты* – полярные клетки. Боковыми поверхностями прилегают друг к другу. Одна из апикальных поверхностей обращена в сторону синусоида, а другая – в желчный каналец. Таким образом, кроме синусоидального полюса, различают билиарный полюс, образующий желчный каналец (капилляр).

На поверхности мембраны гепатоцита, обращенной в сторону синусоидов, имеется также множество микроворсинок, поверхность которых образует гликокаликс. За счет микроворсинок и гликокаликса многократно увеличивается поверхность обмена различных веществ между гепатоцитом и кровью СИНУСОИДОВ.





# Анатомическое строение печени и желчевыводящих путей

*Желчные капилляры* начинаются слепо в центральной части печеночной дольки. Билиарный полюс гепатоцита имеет микроворсины, здесь происходит односторонний перенос компонентов из гепатоцита в желчь. Компоненты желчи и крови не смешиваются, благодаря наличию плотных контактов между гепатоцитами печеночной балки. Ток желчи происходит в направлении, противоположном току крови.

На периферии дольки желчные капилляры переходят в желчные протоки (холангиолы), идущие в составе триад.

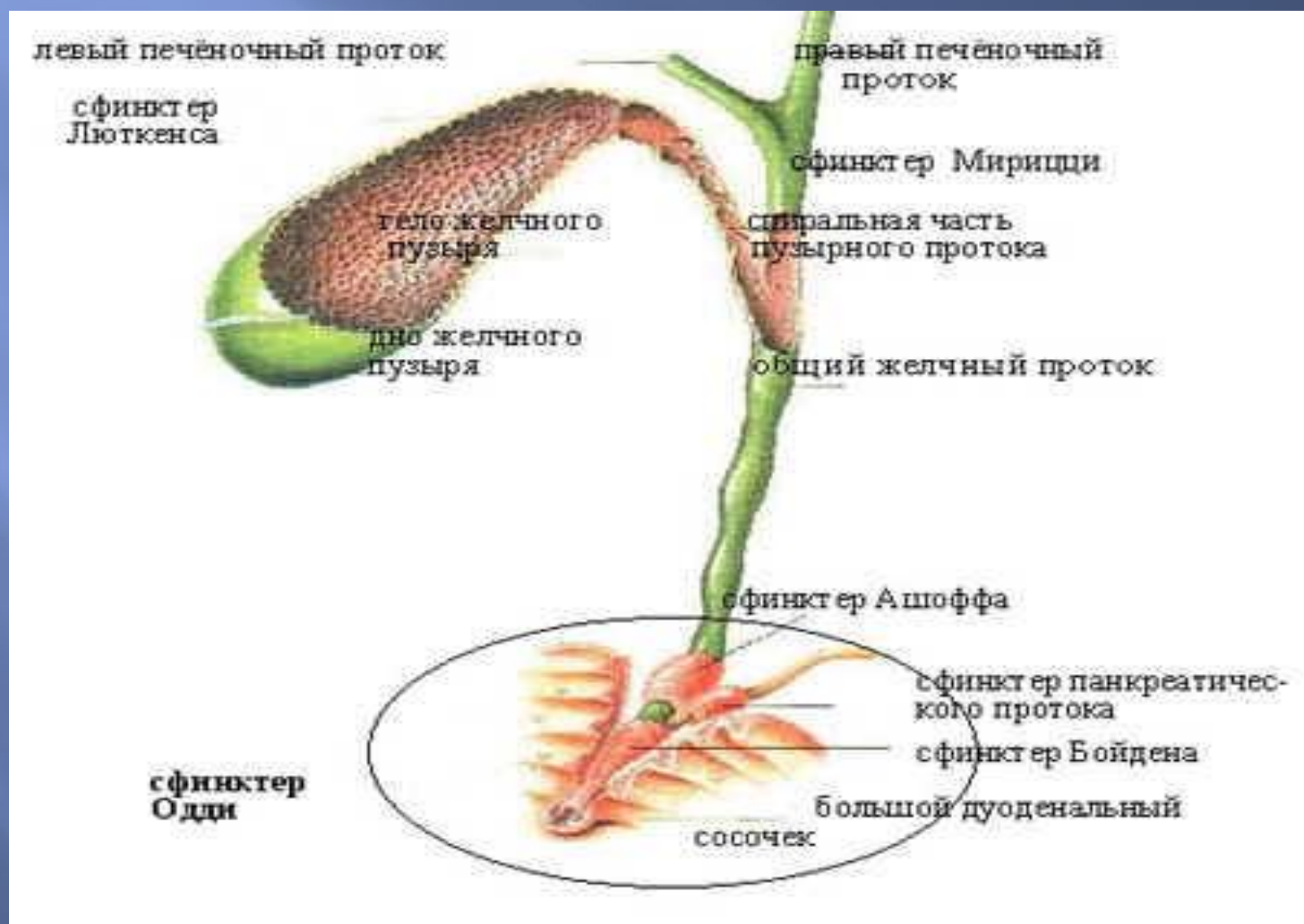
Стенка желчных протоков включает однослойный эпителий и тонкий слой рыхлой соединительной

# Анатомическое строение печени и желчевыводящих путей

Из канальцев желчь собирается в междольковые протоки, которые затем образуют сегментарные и далее 2 долевых протока. Правый и левый печеночные протоки выходят из печени и соединяются в воротах, образуя общий печеночный проток (*ductus hepaticus communis*). В месте их соединения располагается один из сфинктеров желчных протоков – *сфинктер Мирицци*. Далее общий печеночный проток и пузырный проток образуют общий желчный проток, который проходит через стенку двенадцатиперстной кишки и заканчивается *большим дуоденальным сосочком* (Фатеров сосочек).

В большом дуоденальном сосочке различают три сфинктера: собственного протока (*Aschoff*), сфинктера соска Бойдена (*Boydén*) и сфинктер панкреатического протока. Все они объединены в один сфинктер (сфинктер Одди).

# Анатомическое строение печени и желчевыводящих путей



# Анатомическое строение печени и желчевыводящих путей

*Желчный пузырь* – полый орган, имеющий в длину 10см и являющийся резервуаром печеночной желчи. В нем различают дно, тело, воронку и шейку. Шейка представляет собой узкий сегмент желчного пузыря, продолжением которого является пузырный проток (*ductus cysticus*). Стенка желчного пузыря состоит из нескольких слоев гладких мышц и способна к сокращению. В желчном пузыре происходит всасывание воды и выделение в желчь муцина в составе секрета слизистых желез. Таким образом, в пристеночном слое слизи осуществляется концентрационная функция желчного пузыря.

Движение желчи по желчевыводящим путям обусловлено разностью давления в его частях и в двенадцатиперстной кишке, а также состоянием желчного пузыря и сфинктеров внепеченочных желчных путей.

# Анатомическое строение печени и желчевыводящих путей

Желчь – является важнейшим секретом, участвующим в пищеварении. Она представляет собой преимущественно продукт деятельности гепатоцитов. Желчь имеет сложный состав. Ее основными компонентами являются желчные соли, холестерин и фосфолипиды и билирубин глюкуронид. В печени человека образуются холевая и хенодезоксихолевая кислоты (первичные), которые в кишечнике под влиянием ферментов преобразуются в несколько вторичных желчных кислот. Основное количество желчных кислот и их солей содержится в желчи в виде соединений с глюкуроном и таурином.

Желчь способствует нейтрализации кислого желудочного содержимого, поступающего в двенадцатиперстную кишку, эмульгирует жиры, растворяет продукты их гидролиза, активирует панкреатическую липазу. Желчь стимулирует желчеобразование, желчевыделение, моторную и секреторную деятельность тонкой кишки, обладает бактериостатическими свойствами, способствует всасыванию из кишечника жирорастворимых витаминов, холестерина и аминокислот.

# Состав желчи

- Белки, липиды, углеводы, витамины, минеральные соли, микроэлементы
- Белковый спектр – глобулины
- Липиды – фосфолипиды, холестерин, нейтральные жиры, жирные кислоты
- Фосфор, магний, йод, железо, медь

# Соотношение основных компонентов желчи

- Желчные кислоты – 67% (более 1/2 холевая и дезоксихолевая кислоты)
- Фосфолипиды – 22%
- Белки – 4,5%
- Холестерин – 4%
- Билирубин -0,3%

# Анатомическое строение печени и желчевыводящих путей

Желчеобразование – осмотически активный процесс, в результате которого происходит транспорт компонентов желчи в желчные канальцы по градиенту концентрации.

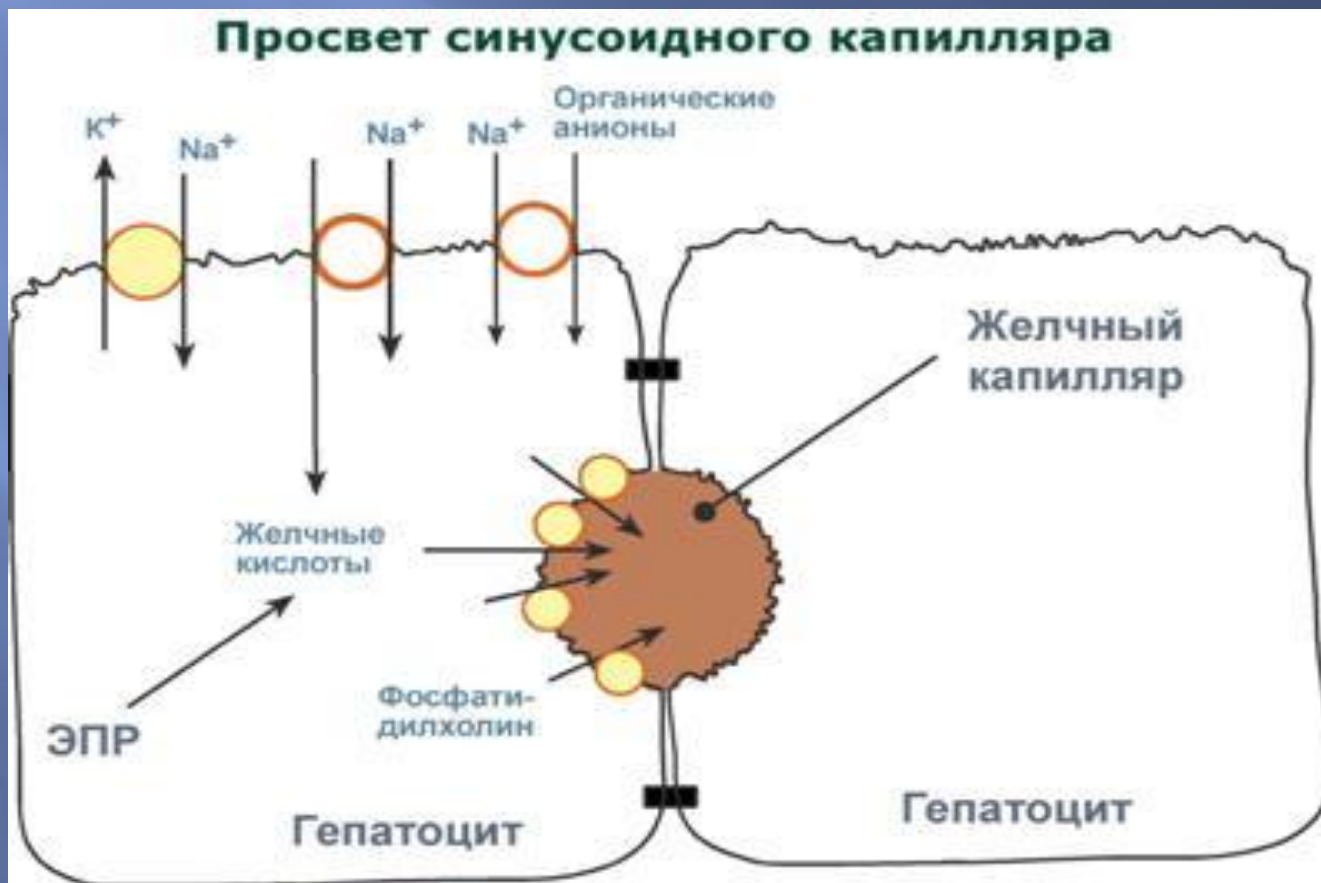
Формирование желчи происходит в несколько этапов:

- захват из крови ряда ее компонентов (желчные кислоты, билирубин, холестерин и др.) на уровне базолатеральной мембраны гепатоцитов; метаболизм, а также синтез новых составляющих и их транспорт в цитоплазме гепатоцитов;
- выделение желчи через каналикулярную (билиарную) мембрану гепатоцитов в желчные канальцы;
- дальнейшее формирование желчи в желчевыводящих путях, а, в конечном счете, и в кишечнике.

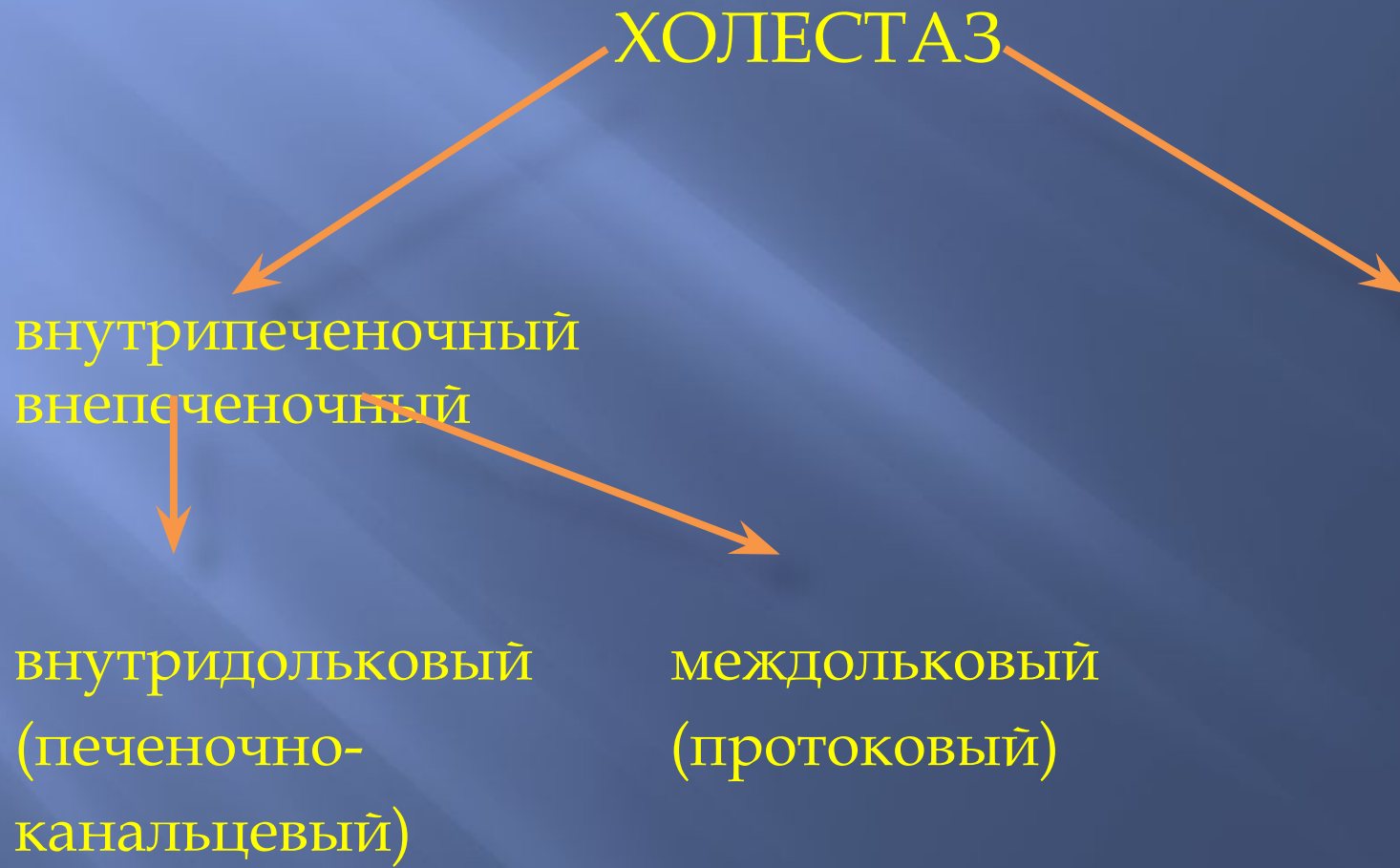


# Анатомическое строение печени и желчевыводящих путей

*Схема захвата и секреции желчных кислот в гепатоците*



# Классификация холестаза



# Классификация холестаза

При *внепеченочном холестазе* речь идет о механической желтухе, при которой происходит обструкция и/или механическое повреждение внепеченочных желчных протоков.

*Внутрипеченочный холестаз* обусловлен нарушением образования и транспорта желчи в гепатоцитах или повреждением внутрипеченочных желчных протоков. Внутрипеченочный холестаз подразделяется на *интралобулярный* (внутридольковый), обусловленный поражением гепатоцитов (гепатоцеллюлярный) и канальцев (каналикулярный), обозначаемый в литературе также как *печеночно-канальцевый холестаз* и *экстралобулярный* (дуктулярный или междольковый), связанный с поражением внутрипеченочных желчных протоков.

# Этиология и патогенез холестаза

Внепеченочный холестаз	Внутрипеченочный холестаз	
	Печеночно-канальцевый	Протоковый
<p>Холелитиаз. Холангиокарцинома. Холангит, перихолангит. Панкреатит, кисты, абсцесс поджелудочной железы. Паратифозные инфекции: фасциолез, аскаридоз, клонорхоз, описторхоз, эхинококкоз. Кисты общего желчного протока. Дивертикулы 12-перстной кишки. Аневризма печеночной артерии. Атрезия желчных протоков. Первичный склерозирующий холангит.</p>	<p>Лекарственный . Сепсис, эндотоксемия-индуцированный холестаз. Вирусные гепатиты. Алкогольный и неалкогольный гепатит. Холестаз при длительном парентеральном питании. Генетические нарушения. Амилоидоз, саркаидоз. Цирроз печени.</p>	<p>Лекарственный. Первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, синдромы их перекреста с аутоимунным гепатитом. Идеопатическая дуктопения. Вторичный склерозирующий холангит.</p>

# Патогенез холестаза

В функциональном отношении холестаз означает снижение канальцевого тока желчи, печеночной экскреции воды и органических анионов (билирубина, желчных кислот). При выраженном холестазе может происходить «обратное отступление» в гепатоцит (а в большинстве случаев в кровь) веществ, которые должны выделяться с желчью. В результате желчь накапливается в гепатоцитах и гипертрофированных клетках Купфера (так называемый клеточный билирубиностаз), а также в расширенных каналикулах (каналикулярный билирубиностаз). При внепеченочном холестазе желчь находится в расширенных междольковых желчных протоках (дуктулярный билирубиностаз) и паренхиме печени в виде «желчных озер».

# Патогенез холестаза

Патогенез внутрипеченочного холестаза носит многофакторный характер:

- 1) нарушение функций базолатеральной, синусоидальной и каналикулярной мембран, в основе которых лежат нарушения гепатобилиарного транспорта;
- 2) изменение состава и текучести плазматических мембран гепатоцитов оказывают влияние на активность ферментов и рецепторов. Мембранная текучесть определяется соотношением фосфолипидов к холестерину;
- 3) нарушение цитоскелета гепатоцитов, которые приводят к исчезновению микроворсинок на апикальной поверхности гепатоцитов, снижению сократимости каналикулярной мембраны, а также могут служить причиной повышенной проницаемости межклеточных плотных контактов и приводят к обратному току желчи в синусоиды

# Клинические проявления холестаза

Они обусловлены следующими факторами:

- 1) уменьшением количества желчи в кишечнике;
- 2) избыточным поступлением элементов желчи в кровь;
- 3) воздействие компонентов желчи на печеночные клетки и каналы

Основными клиническими симптомами являются:

- кожный зуд;
- желтушность кожных покровов и слизистых;
- потемнение мочи и изменение окраски кала;
- сухость и гиперпигментация кожи (при длительном холестазе);
- ксантомы и ксантелазмы (при длительном холестазе);
- дефицит жирорастворимых витаминов

# ДИАГНОСТИКА ХОЛЕСТАЗА

## Лабораторная диагностика

Одним из ведущих лабораторных признаков холестаза является *повышение уровня желчных кислот в сыворотке крови*.

*Щелочная фосфатаза* – один из важных энзиматических маркеров холестаза. Однако нормальный уровень ЩФ не исключает наличие холестаза. Увеличение ЩФ может быть не только при патологии гепатобилиарной системы. ЩФ попадает в кровь из четырех источников: печени, костной ткани, кишечника и плаценты.

*Лейцинаминопептидаза (ЛАП)* – является протеолитическим ферментом, гидролизующим аминокислоты, имеется во многих тканях, но наибольшее количество содержится в печени, в желчном эпителии.

*γ-глутамилтранспептидаза (ГГТП)* – высокочувствительный фермент, отражающий холестаз.

*5-Нуклеотидаза* располагается преимущественно в желчных капиллярах, мембранах органелл гепатоцитов и мембранах синусоидов.

*Билирубин* – желчный пигмент красно-коричневого цвета; является продуктом катаболизма гемоглобина.

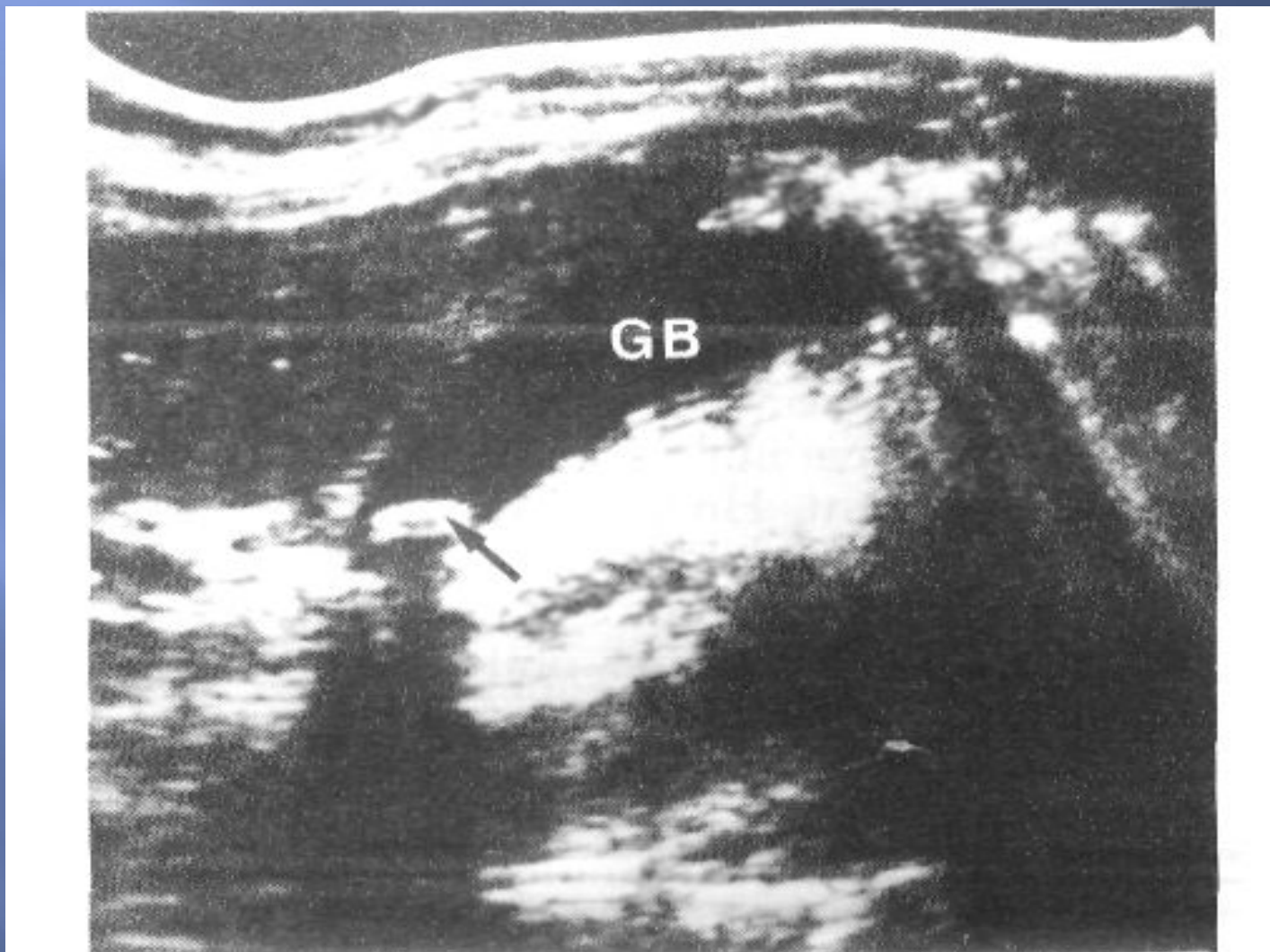


# ДИАГНОСТИКА ХОЛЕСТАЗА

## Инструментальная диагностика

- Ультразвуковое исследование
- Компьютерная томография
- Магниторезонансная томография
- Билиосцинтиграфия
- Холангиография (прямая и непрямая)
- Ретроградная холангиопанкреатография (РПХГ)

# УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (КОНКРЕМЕНТ В ЖЕЛЧНОМ ПУЗЫРЕ)



# ДИАГНОСТИКА ХОЛЕСТАЗА



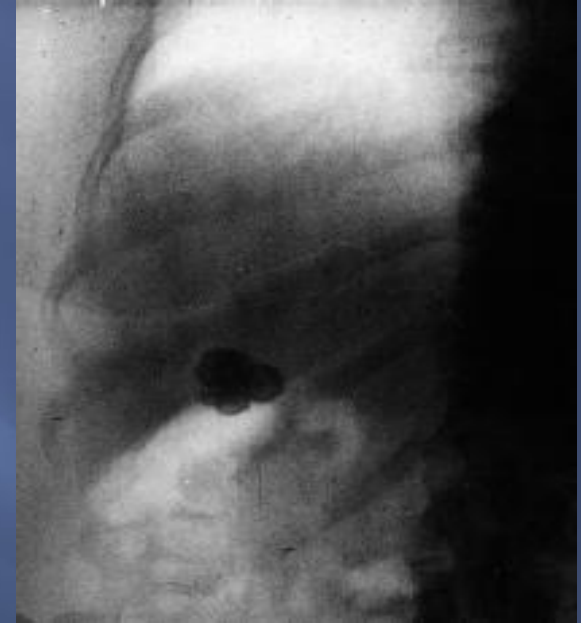
## Ультразвуковое исследование

Обеспечивает высокую точность выявления конкрементов, позволяет судить о размерах и форме желчного пузыря, толщине его стенок, характере внутреннего контура. Точность УЗ-диагностики составляет 91-98,9%.

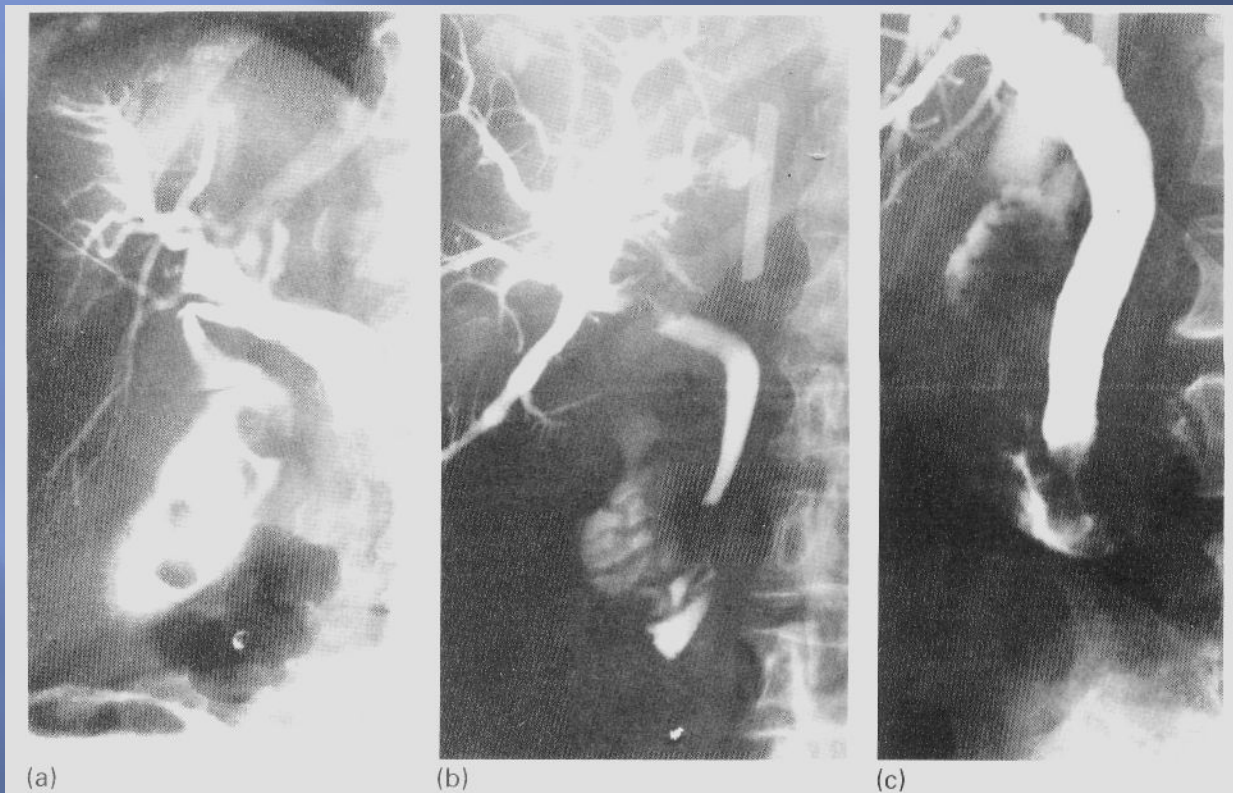
# ДИАГНОСТИКА ХОЛЕСТАЗА

## Обзорная рентгенография органов брюшной полости

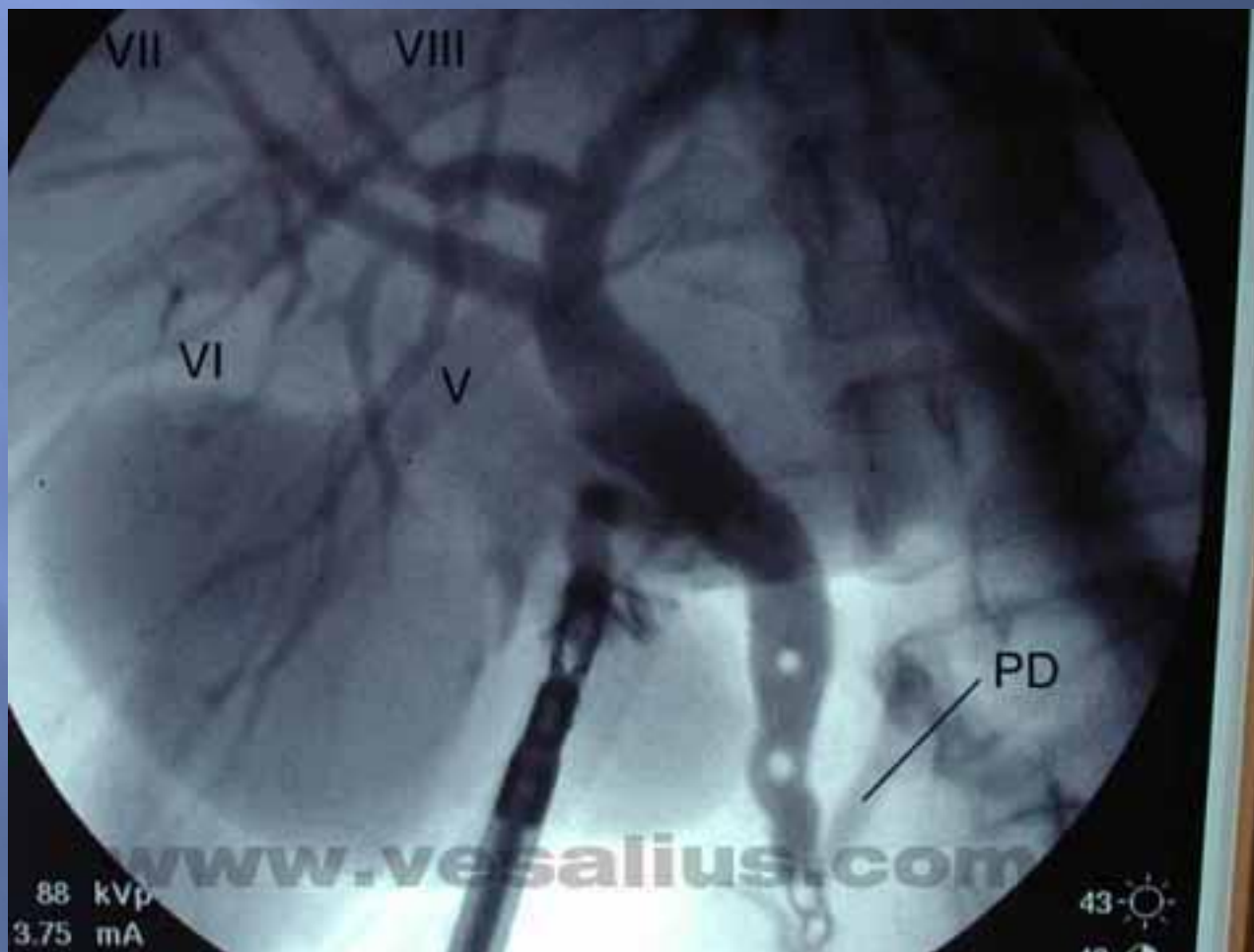
На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости в прямой проекции можно увидеть в области проекции желчного пузыря рентгенконтрастные конкременты.



# Непрямая холангиография



# ПРЯМАЯ ХОЛАНГИОГРАФИЯ



# ЭРПХГ: ВКОЛОЧЕННЫЙ В БДС КОНКРЕМЕНТ

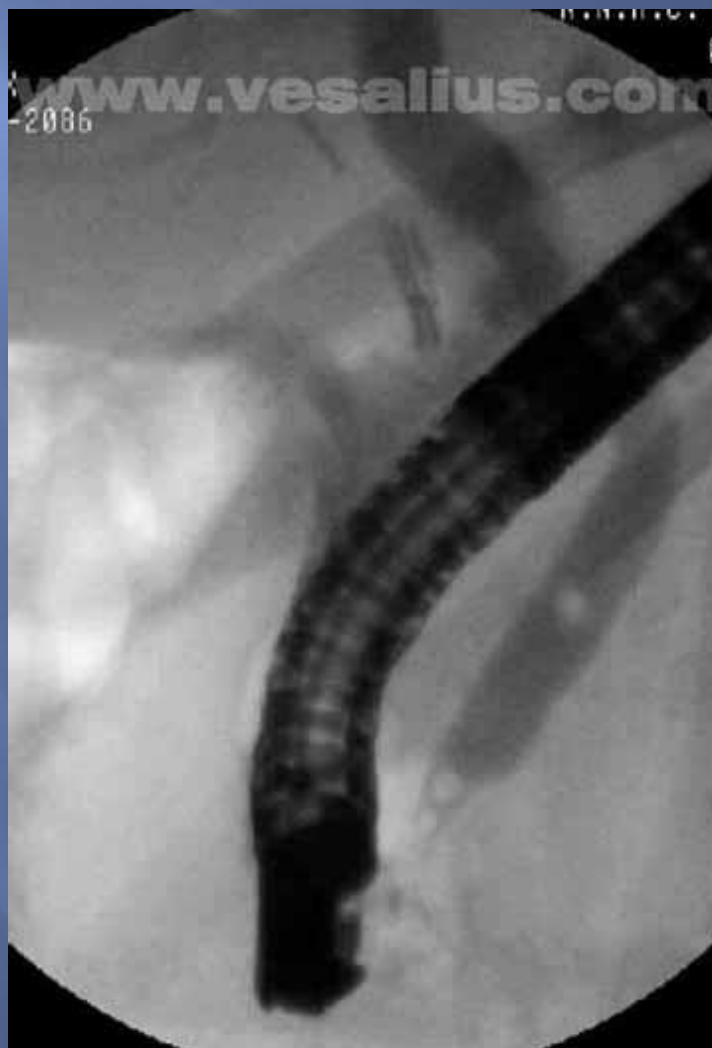


# ЭРПХГ: КАНЮЛЯЦИЯ БДС





# ЭРПХГ: РЕНТГЕНОГРАММА



# ЛЕЧЕНИЕ

## Диетотерапия.

- белок – соответствует обычным потребностям;
- энергоемкость рациона – соответствует обычным потребностям;
- жиры – ограничение жиров до 40 г/сут. При необходимости – восполнение энтеральными смесями, содержащими среднецепочечные триглицериды;
- обогащение пищи жирорастворимыми витаминами (при необходимости парентеральное дополнение);
- обогащение пищи кальцием;
- ограничение потребления меди (спорное мнение, связано с накоплением в ткани печени меди при холестазах)

# ЛЕЧЕНИЕ

## Билиарная декомпрессия.

Хирургический вариант холестаза – это механическая желтуха, состояние, возникающее при обструкции магистральных желчных протоков. Чаще всего это общий желчный проток, главные правый или левый желчные протоки. Лечение механической желтухи заключается в восстановлении пассажа желчи.

### Виды оперативных методов:

- ретроградный – эндоскопический трансдуоденальный;
- антеградный – чрескожный-чреспеченочный;
- лапароскопический;
- лапаротомический

# ЛЕЧЕНИЕ

## Медикаментозное лечение холестаза.

*Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)* – является единственным общепринятым препаратом для лечения большинства хронических холестатических заболеваний.

### Эффекты УДХК:

- холеретический;
- цитопротективный;
- антиапоптотический;
- иммуномодулирующий;
- иммуносупрессивный;
- антифибротический;
- гипохолестеринемический;
- литолитический

# ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозное лечение холестаза.

*S*-аденозил-*L*-метионин (*SAMe*) применяется при ряде заболеваний печени в качестве антихолестатического средства.

Эффекты *SAMe*:

- антиоксидантный
- детоксикационный
- холеретический
- холекинетический
- регенераторный
- мембраностабилизирующий
- антидепрессивный
- нейропротективный

# ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозное лечение холестаза.

*Глюкокортикостероиды (ГКС)* снижают уровень билирубина при печеночно-клеточной желтухе (преднизолоновая проба).

*Антагонисты ядерных рецепторов.* Этот новый, только разрабатываемый класс препаратов наиболее вероятный кандидат на место нового эффективного препарата в лечении первичного билиарного цирроза и других холестатических заболеваний.