

Дифференциальная диагностика синдрома холестаза в амбулаторно-поликлинической практике

Е.Г. Бурдина¹, Е.А. Сергеева², С.В. Юринова², А.Н. Вахлаков²,
Грибунов Ю.П.³, Полубояринова Л.Т.², О.Н. Минушкин³

¹ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ, ²ФГБУ «Поликлиника №2» УД Президента РФ,

³ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В работе представлены результаты дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с синдромом холестаза, в поликлинической практике. Выявлено значительное преобладание необструктивного холестаза - 76,3%, в структуре которого ведущее место занимают гепатиты различной этиологии (87,8%). Анализ причин обструктивного холестаза показал, что в большинстве случаев - это желчнокаменная болезнь и постхолецистэктомический синдром (83%). Причину холестаза установить не удалось в 6% случаев в связи с трудностью диагностики в амбулаторных условиях, что потребовало стационарного обследования. Установление причин холестаза в поликлинических условиях необходимо для составления программы обследования, лечения и профилактики осложнений.

Ключевые слова: обструктивный холестаз, необструктивный холестаз.

The present work discusses findings of differential diagnostics in patients with cholestasis syndrome who come to consult a doctor to a polyclinic unit. Nonobstructive cholestasis is met in the majority of patients (76.3%); a leading place in this group belongs to hepatitis of various etiology (87.8%). While analyzing the course of obstructive cholestasis it has been found out that cholelithiasis and postcholecystectomy syndrome are seen in the majority of cases (83%). In 6% of patients the course of cholestasis was not found. It took place because of not sufficient diagnostic tools in the polyclinic unit and in such cases patients were hospitalized. To find out the course of cholestasis in the polyclinic unit is an important step for further examination plans, treatment and complication prophylactics.

Key words: obstructive cholestasis, nonobstructive cholestasis.

По современным представлениям, под холестазом понимают нарушение синтеза, секреции и оттока желчи [15]. В зависимости от степени холестаза может происходить «обратное поступление» в печень (а в большинстве случаев — и в кровь) веществ, которые должны поступать с желчью в кишечник.

Функционально обструктивный холестаз означает снижение секреции, канальцевого тока желчи, печеночной экскреции воды и органических анионов (билирубина, желчных кислот). Морфологически холестаз характеризуется накоплением желчи в гепатоцитах (внутрипеченочный холестаз) или желчных путях (внепеченочный холестаз).

По механизму развития холестаз подразделяют на внутрипеченочный и внепеченочный, по срокам развития — на острый и хронический, клинически — на желтушный и безжелтушный [15]. Внепеченочный холестаз развивается при механической обструкции магистральных внепеченочных или внутрипеченочных протоков. Наиболее частой причиной внепеченочного холестаза являются камни общего желчного протока.

Внутрипеченочный холестаз развивается при отсутствии обструкции магистральных желчных протоков и является следствием нарушения метаболизма желчных кислот при таких заболеваниях, как гепатит, первичный билиарный цирроз и др. По данным ЦНИИ гастроэнтерологии, при хронических заболеваниях печени другой этиологии наибольшая частота развития внутрипеченочного холестаза выявляется при лекарственном гепатите — 78,1%, наименьшая — при неалкогольном стеатогепатите — 17,9% [4]. При проведении дифференциальной диагностики следует помнить, что холестаз может встречаться при многих заболеваниях (табл. 1).

Любой патологический процесс в печени (с поражение гепатоцитов и/или желчных канальцев) может сопровождаться холестазом (гепатоцеллюлярным или

Таблица 1

Дифференциальная диагностика холестаза
(по W. Gerok, H.E. Blum, 2009; с изменениями)

Обструктивный холестаз	Необструктивный холестаз
Внепеченочная обструкция - Холелитиаз - Холангиокарцинома - Сдавление желчных путей (лимфатические узлы, опухоли поджелудочной железы) - Холангит, перихолангит	Первичные холестатические поражения - Вирусные гепатиты - Лекарственные гепатиты
Более редкие - Панкреатит, кисты поджелудочной железы - Паразитарные инфекции - Кисты общего желчного протока - Дивертикулы двенадцатиперстной кишки - Атрезия желчных протоков	Более редкие - Идиопатический холестаз беременных - Наследственно обусловленные формы холестаза (синдром Байлера, синдром Аладжиля, синдром ТНСА, синдром Дабина-Джонсона, синдром Ротора)
Внутрипеченочная обструкция - Внутрипеченочные опухоли или метастазы - Гепатолитиаз	Вторичные холестатические поражения - Первичный билиарный цирроз - Другие формы цирроза
Более редкие - Первичный склерозирующий холангит - Воспаление и фиброз в области портальных полей	Более редкие - Правожелудочковая сердечная недостаточность - Протопорфиринурия - Полное парентеральное питание - Сепсис - Болезни накопления - Инфильтративные поражения печени (саркоидоз, злокачественные опухоли)

канальцевым) и иметь различную степень выраженности [24].

Основными клиническими проявлениями холестаза являются зуд кожи, желтуха и нарушение пищеварения. Зуд кожи, желтуха наблюдаются при значительном нарушении функции гепатоцитов ($\geq 80\%$) и не всегда являются ранними признаками. Маркерами хронического холестаза являются ксантомы (локализуются вокруг глаз, в ладонных складках, под молочными железами, на шее, груди или спине). Туберозные ксантомы обнаруживаются на разгибательных поверхностях крупных суставов, ягодицах, местах, подвергающихся трению, в рубцах. Недостаточное содержание желчных кислот в просвете кишечника сопровождается нарушением всасывания жиров, развитием стеатореи, похуданием, дефицитом жирорастворимых витаминов (А, D, К, Е) и соответствующими клиническими симптомами [24].

Дефицит витамина D является одним из звеньев печеночной остеодистрофии (при хроническом холестазе) и проявляется остеопорозом, остеомалацией, кифозами, переломами. Проявлением дефицита витамина К (необходимого для синтеза в печени факторов свертывания) служит геморрагический синдром. При недостатке витамина А возможно нарушение темновой адаптации. Дефицит желчи приводит к нарушению пищеварения и абсорбции жиров. У больного появляется метеоризм, снижение аппетита, непереносимость жирной пищи, тошнота, рвота. Стеаторея характеризуется значительным увеличением объема каловых масс (200 г) и увеличением экскреции жира (≥ 7 г/сут). Это состояние коррелирует с тяжестью холестаза. Стеаторея и диарея приводят к развитию мальабсорбции и последующему снижению массы тела [9].

Лабораторными маркерами холестаза являются: повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), билирубина, лейцинаминопептидазы и 5-нуклеотидазы. При хроническом холестазе может повышаться уровень липидов, в основном за счет фракции низкой плотности. Билирубин сыворотки (конъюгированный) повышается в течение первых 3 нед холестаза, затем колеблется, сохраняя тенденцию к увеличению. При разрешении холестаза уровень билирубина постепенно снижается.

Инструментальная диагностика:

- **ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости** — выявляет ряд признаков, объединенных в понятие эхографического синдрома «билиарной гипертензии». К ним относятся: расширение общего желчного протока (более 8 мм), расширение внутрипеченочных желчных протоков в виде звездчатых структур, «желчных озер» [16];
- **рентгенологические методы исследования** — позволяют установить такие характерные признаки, как разворот подковы двенадцатиперстной кишки, деформация контуров кишки и пилорического отдела желудка, симптом Фростберга (дефект в нисходящем отделе двенадцатиперстной кишки в форме буквы Е), сужение просвета кишки и замедленную эвакуацию желудочного содержимого при раке поджелудочной железы, а также возможны выявление парафатеральных дивертикулов, оценка их размеров. Компьютерная томография (КТ) проводится в случае недостаточной информативно-

сти УЗИ. КТ визуализирует расширение желчных протоков и протока поджелудочной железы, метастазы в печень и внепеченочное распространение первичной опухоли. В настоящее время применяются более современные методики, позволяющие получать более четкое изображение опухоли (спиральная КТ, динамическая КТ с высоким разрешением), обладающие 74–96% чувствительностью и 90–94% специфичностью в диагностике холестаза [19]. В сложных случаях выполняется магнитно-резонансная томография (МРТ);

- **эндоскопическое исследование** — верифицирует патологию фатерова соска и парафатеральной зоны;
- **эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)** — достаточно информативный метод диагностики изменений желчных протоков и протока поджелудочной железы (стриктуры холедоха, стеноз большого дуоденального соска, холедохолитиаз и др.). Важно отметить, что ЭРХПГ из диагностической процедуры может быть трансформирована в лечебную (эндоскопическая папиллосфинктеротомия, супрапапиллярная холедоходуоденостомия, экстракция и дробление камней, назобилиарное дренирование при желчной гипертензии и др.)
- **пункционная биопсия печени** проводится с целью морфологического, гистохимического и других методов изучения биоптатов.

Важнейшая задача при холестазе — разграничить внутри- и внепеченочные формы этого состояния, и в этом отношении выявление билиарной гипертензии является решающим. Все остальные исследования дают возможность уточнить конкретную причину холестаза.

Таблица 2
Анамнестические, клинические и лабораторные критерии дифференциальной диагностики обструктивной и необструктивной форм холестаза (по W. Gerok, H.E. Blum, 2009; с изменениями)

Необструктивный холестаз	Обструктивный холестаз
Анамнез: • Прием алкоголя и лекарственных препаратов • Хроническое заболевание печени • Желтуха после поездок • Профессиональный контакт с инфекционными агентами, экзотоксинами • Случаи желтухи в семье или среди окружающих • Возраст моложе 40 лет	Анамнез: • Боли по типу желчной колики • Потеря массы тела • Наличие желчных камней в анамнезе или их оперативное лечение • Опухоли желчных протоков в анамнезе или их оперативное лечение • Возраст старше 40 лет
Данные обследования: • Кожные «печеночные знаки» (телеангиоэктазии) • Признаки портальной гипертензии (спленомегалия, асцит)	Данные обследования: • Увеличение печени и ее бугристая поверхность • Пальпируемый желчный пузырь • Пальпируемая опухоль в верхней половине живота • Лимфома
Лабораторные данные: • Значительное повышение уровня АСТ, АЛТ (≥ 300 ЕД/л)	Лабораторные данные: • Значительное увеличение уровня билирубина и активности ЩФ при незначительно повышенных уровнях АЛТ и АСТ (≥ 200 ЕД/л)

Поздно выявленный и не леченный внепеченочный холестаз нередко приводит к развитию вторичного билиарного цирроза печени, а если холестаз обусловлен неопластическим процессом — к генерализации последнего [20]. Если известен причинный фактор, возможно этиологическое лечение: удаление камня, резекция опухоли, своевременная отмена лекарства, абстиненция, дегельминтизация. При наличии обструкции билиарного тракта и невозможности радикального лечения необходимо восстановление дренажа желчи (баллонная дилатация стриктур, эндопротезирование, билиодигестивные анастомозы).

Разнообразие поражений печени, которые сопровождаются синдромом холестаза, его осложнения ставят перед врачом сложную задачу правильной диагностики заболеваний и определения дальнейшей тактики лечения. Знание и использование в повседневной поликлинической практике рациональной методики диагностики холестаза позволит избежать диагностических ошибок, эффективнее проводить лечение и профилактику осложнений. Это послужило авторам основанием для анализа собственных исследований.

Цель исследования — изучить причины и особенности диагностики холестаза в поликлинической практике.

Материалы и методы

В исследование включено 300 больных (142 мужчины, 158 женщин, в соотношении 1:1,02, средний возраст $58,9 \pm 9,3$ года). Критериями включения в исследование были наличие маркеров холестаза по результатам биохимического анализа крови (увеличение значений ГГТП и ЩФ в 1,5 раза и более по сравнению с нормой). Клиническое обследование включало: анализ жалоб и анамнеза, физикальные данные, общий и биохимический анализы крови (липидный профиль, протромбин, глюкоза, белок, электрофорез белков, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ и др.), общий анализ мочи, кала, определение маркеров вирусных гепатитов А, В, С, D, ТТВ, G, EB, CMV методами иммуноферментного анализа и/или ПЦР; спектра аутоиммунных антител — антинуклеарных (ANA), к гладкой мускулатуре (SMA), антимитохондриальных (AMA), печеночно-почечных (LKM) микросомальных, онкомаркеров.

Из инструментальных методов использовались ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), фиброколоноскопия, эхокардиография (при наличии отягощенного кардиологического анамнеза), по показаниям — КТ или МРТ брюшной полости, МР-холангиография, рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта, пункционная биопсия печени и ЭРХПГ (в стационаре).

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования, как видно из представленных данных (рис. 1), у подавляющего большинства больных был диагностирован необструктивный холестаз — 76,3% ($n=229$), удельный вес обструктивного холестаза составил 17,7% ($n=53$). У 6% ($n=18$) больных на поликлиническом этапе причины холестаза установить не удалось, что обусловлено трудностью диагностики в амбулаторных условиях, отказом больных от госпитализации с целью проведения пункционной биопсии печени для уточнения диагноза.

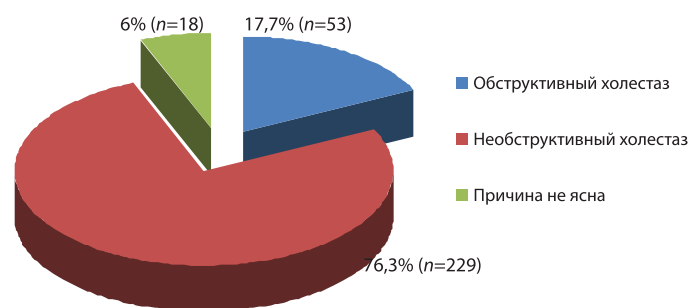


Рис. 1. Результаты анализа форм холестаза.

Независимо от причины, вызвавшей холестаз, клинические и биохимические проявления внутри- и внепеченочного холестаза во многом были идентичны. Однако имелись некоторые отличия. Так, клиническим признаком внутрипеченочного холестаза, помимо желтухи у 4,4% ($n=10$) больных, был кожный зуд, который возник у 10% ($n=23$) больных до появления желтухи и имел постоянный характер. При внепеченочном холестазе кожный зуд часто носил преходящий характер — у 13,2% ($n=7$), нередко вообще отсутствовал — у 81,1% ($n=43$), а если появлялся, то уже на фоне имеющейся желтухи — у 5,7% ($n=3$), а не предвещал ее, как это имело место при внутрипеченочном холестазе. Биохимические исследования, направленные на выявление холестаза и повреждения паренхимы печени, проводились неоднократно, поскольку в начальных стадиях, в частности при механической желтухе, эти тесты были в пределах нормы в 9,4% ($n=5$), что не противоречит данным литературы [20].

Анализ причин возникновения обструктивного холестаза показал, что у подавляющего большинства преобладали желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и постхолецистэктомический синдром (ПХЭС). Структура этиологических причин обструктивного холестаза представлена в табл. 3.

ЖКБ — одно из самых распространенных заболеваний органов пищеварения. Распространенность среди взрослого населения в Европе составляет 15–18%. По эпидемиологическим данным, в России ЖКБ выявляется у 13–20 % населения, что соответствует распространенности заболевания в развитых странах мира [17, 18]. Одним

Таблица 3

Этиологические причины обструктивного холестаза ($n=53$)

Этиологический фактор	Количество больных	
	Абс.	%
ЖКБ и ПХЭС	43	81,3
Опухоли поджелудочной железы	2	3,7
Эхинококковая киста печени	1	1,9
Кисты печени	1	1,9
Опухоли фатерова соска	2	3,7
Парафатеральный дивертикул	2	3,7
Первичный склерозирующий холангит	1	1,9
Абсцесс печени	1	1,9

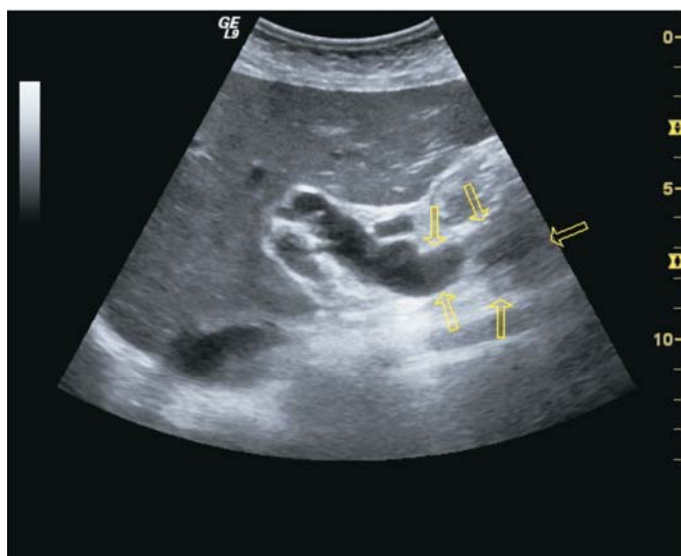


Рис. 2. Рак головки поджелудочной железы. Больной П., 73 лет. УЗИ органов брюшной полости: расширение вне- и внутрипеченочных желчных протоков.



Рис. 4. КТ органов брюшной полости. Больной М., 78 лет. Кисты печени.



Рис. 3. Рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта. Больной С., 63 лет. На медиальной стенке нисходящей петли двенадцатиперстной кишки определяется дивертикул размером до 20 мм (показано стрелкой).

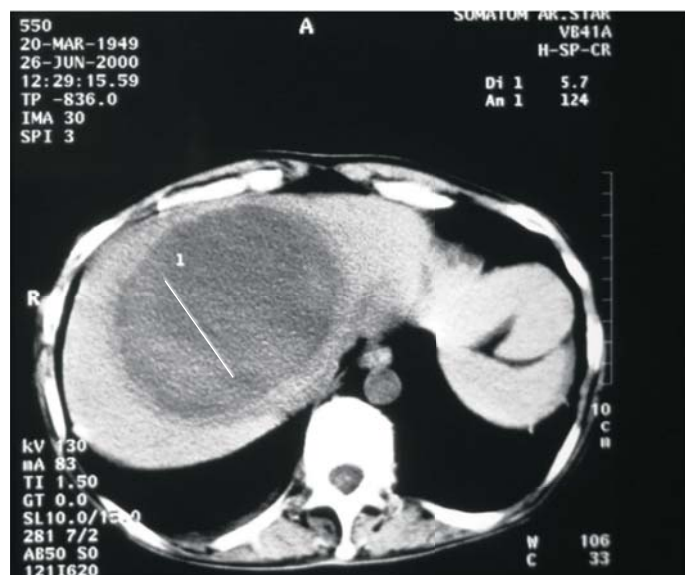


Рис. 5. КТ органов брюшной полости. Больной Н., 51 год. Абсцесс печени.

из традиционных методов лечения ЖКБ, особенно при обострении хронического калькулезного холецистита, является холецистэктомия. В абдоминальной хирургической практике России по распространенности эта операция занимает 2-е место после аппендэктомии [12]. Так как холецистэктомия не устраняет важных патогенетических механизмов ЖКБ (дисхолию, избыточный синтез холестерина, дефицит желчных кислот, дисфункцию сфинктерного аппарата желчных путей), то и всевозможные клинические проявления билиарной гипертензии на фоне внутрипеченочного и в ряде случаев внепеченочного холестаза беспокоят таких больных, значительно снижая их качество жизни [17, 21]. ПХЭС — это совокупность функциональных и/или органических изменений, связанных с патологией протоковой системы и сфинктеров, усугубленных холецистэктомией или развившихся самостоятельно в результате технических погрешностей ее выпол-

нения [6]. В нашем исследовании ПХЭС был установлен у 11 (20,6%) из 53 больных с обструктивным холестазом.

Желтушный вариант ПХЭС, характеризующийся периодически возникающей субиктеричностью кожных покровов и склер, болью в правом подреберье, был зарегистрирован у 4 больных (7,5%); клинически асимптомный вариант с отсутствием жалоб и наличием изменений в биохимических показателях крови (повышение уровня билирубина, ГГТП, ЩФ, панкреатической амилазы, липазы) и дилатацией общего желчного протока более 1 мм — у 7 (13,2%) больных.

Учитывая преобладающую долю ЖКБ в развитии обструктивного холестаза, необходима своевременная диагностика и коррекция холестаза, которая позволяет предотвратить его осложнения.

Другая патология, вызывающая внепеченочный холестаз, по данным проведенного нами исследования: опухоли поджелудочной железы — 3,7%, опухоли фатерова соска — 3,7%, парафатеральный дивертикул — 3,7%,

Таблица 4

Причины необструктивного холестаза (n=229)

Этиологический фактор	Количество больных	
	Абс.	%
Гепатиты	201	87,8
Первичный билиарный цирроз (ПБЦ)	13	5,7
Цирроз печени	2	0,9
Синдром перекреста (ПБЦ/АИГ)	1	0,4
Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ)	3	1,3
Хроническая сердечная недостаточность	9	3,9

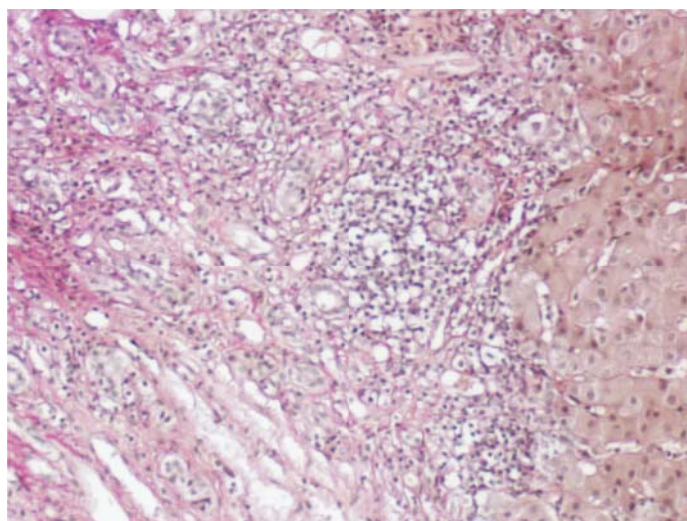


Рис. 6. Гистологическая картина ПСХ. Больной В., 53 лет. Деструктивная фаза. Окраска гематоксилином и эозином. x 200.

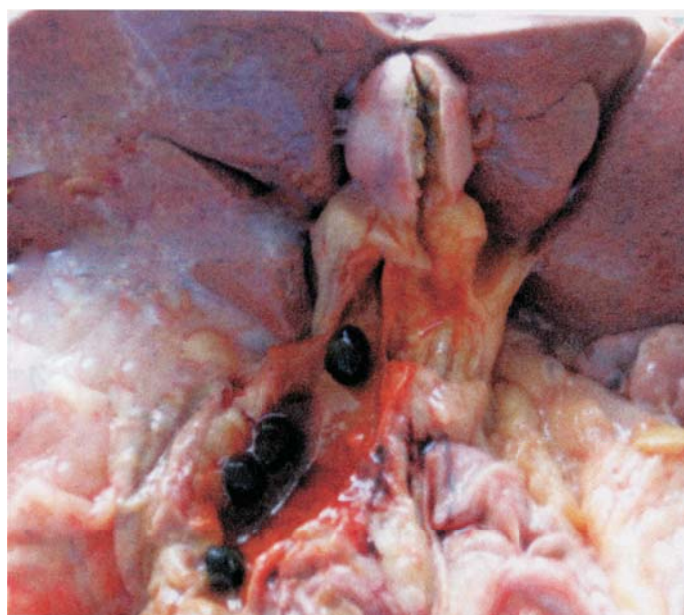


Рис. 7. Обструктивный холестаз. Больная С., 73 лет. ЖКБ, отключенный желчный пузырь, камни общего желчного протока.

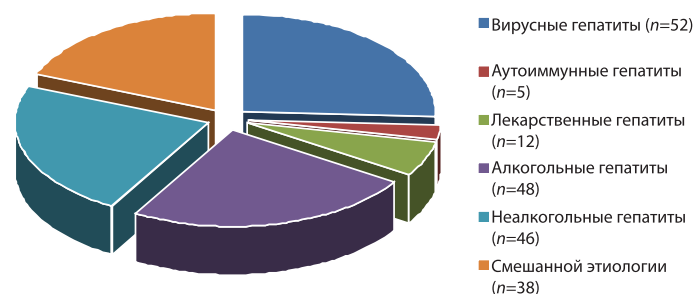


Рис. 8. Структура гепатитов с синдромом холестаза.

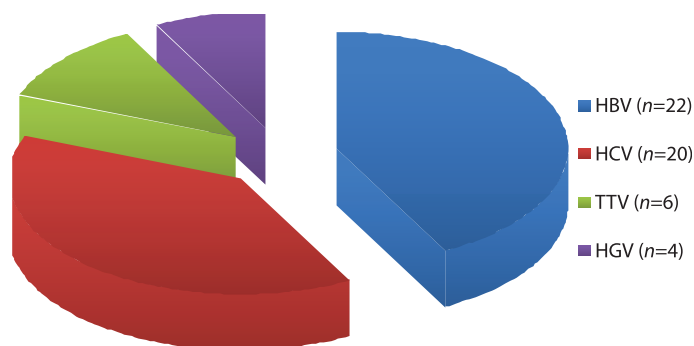


Рис. 9. Структура вирусных гепатитов с синдромом холестаза.

эхинококковая киста печени — 1,9%, первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — 1,9%, кисты печени — 1,9%, абсцесс печени — 1,9%.

В качестве иллюстраций приводим собственные наблюдения (рис. 2–7).

Анализ причин возникновения необструктивного холестаза показал, что ведущее место занимают гепатиты различного генеза — 87,8% случаев, остальные причины распределялись следующим образом: первичный билиарный цирроз — 5,7%, хроническая сердечная недостаточность — 3,9%, внутрипеченочный холестаз беременных — 1,3%, цирроз печени различной этиологии — 0,9%, синдром перекреста, вариант первичный билиарный цирроз/аутоиммунный гепатит (ПБЦ/АИГ) — 0,4% (табл. 4).

Структура гепатитов с синдромом холестаза представлена на рис. 8.

Как видно, большую часть составляют вирусные гепатиты 25,9% (n=52). Это связано с многолетним хроническим течением данных инфекций (рис. 9).

Центр тяжести современных вирусных гепатитов (частота, тяжесть, характер течения, исходы) сместился в сторону хронического гепатита С. Прогнозируется рост числа больных циррозом печени на 60%, гепатоцеллюлярной карциномой — на 8%, печеночной недостаточностью — на 28% и повышение уровня смертности от заболеваний печени в 2 раза [16]. При этом вирусные гепатиты, особенно хронические, тесно связаны с соматической патологией и могут оказаться в поле зрения врача любой специальности. Наличие синдрома холестаза, как правило, отягощает течение хронического гепатита: утяжеляет общее состояние больного, снижается эффективность обычно применяемых лекарственных препаратов. По результатам проведенного нами исследования хронический вирусный гепатит В сопровождался внутрипеченочным холестазом в 42,3% случаев, несколько меньше хронический вирусный гепатит С — в 38,4% случаев, TTV гепатит — в 11,5% и гепатит G — в 7,8%.

Лекарственные гепатиты с синдромом холестаза нами были выявлены в 5,9% (n=12) случаев, в том числе

с цитоллизом в 16,6% ($n=2$). Они были обусловлены использованием валтрекса у 1 больной с рецидивирующим генитальным герпесом; липримара у больных с гиперхолестеринемией; рифампицина в сочетании с изониазидом у больной туберкулезом легких; варфарина у пациента с тромбоэмболией поверхностных вен обеих голеней и пациента с пароксизмальной формой мерцательной аритмии; приемом эстрогенов у 2 больных по поводу аденомиоза и эндометриоза; тамоксифена у 1 пациентки после мастэктомии по поводу рака молочной железы, а также приемом антидепрессантов ($n=3$). Лекарственные гепатиты имеют большое значение в связи с возрастающей полипрагмазией. Врач практически любой специальности может столкнуться с лекарственным холестазом. Описаны гепатотоксические реакции практически на 2000 лекарственных препаратов и в 80% случаев лекарственные поражения печени проявляются либо изолированным холестазом, либо в сочетании с цитоллизом, что совпадает с результатами нашего исследования. Наиболее часто внутрипеченочный холестаз вызывают такие препараты, как эстрогены и анаболические стероиды, антибиотики, противотуберкулезные и противоопухолевые препараты, цитостатики.

Диагноз лекарственного поражения печени нами устанавливался при наличии в анамнезе указаний на прием любого препарата, при исключении других причин, и в первую очередь вирусных гепатитов, АИГ.

Лечение сводилось к отмене всех лекарственных препаратов, кроме тех, которые нужны по жизненным показаниям. Во многих случаях отменить лекарственный препарат, вызвавший лекарственное поражение печени, было невозможно. Рациональный подход в таких ситуациях — одновременное назначение препаратов гепатопротективного действия [2].

Причиной внутрипеченочного холестаза по данным исследования также стали: аутоиммунный гепатит — 2,5% ($n=5$), алкогольный гепатит — 23,9% ($n=48$), неалкогольный стеатогепатит — 22,9% ($n=46$) и гепатиты смешанной этиологии — 18,9% ($n=38$).

Аутоиммунный гепатит, сопровождающийся холестазом, выявлен в 2,5 % случаев. Все больные — женщины в возрасте от 45 до 55 лет. Диагноз АИГ установлен на основании высокого титра ($>1:80$) ANA и/или SMA, анти-LKM при исключении других причин хронического гепатита. У всех больных регистрировалось 3–10-кратное повышение трансаминаз.

Алкогольный гепатит — дегенеративные и воспалительные поражения печени, обусловленные приемом алкоголя и способные в большом числе случаев прогрессировать в цирроз печени [1]. По данным нашего исследования, алкогольный гепатит в 23,9% стал причиной холестаза, протекал с выраженным кожным зудом у 8,3% ($n=4$), желтухой, с обесцвечиванием кала и потемнением мочи у 18,7% ($n=9$), что потребовало дифференциальной диагностики с механической желтухой. Согласно данным литературы, холестатическая форма алкогольного гепатита встречается в 5 — 13% случаев [13]. Диагноз алкогольного гепатита основывался на данных анамнеза, выявлении характерных признаков злоупотребления алкоголем, лабораторных исследованиях и исключении других возможных причин поражения печени (инфицирование вирусами гепатита, лекарственное и токсическое поражение печени). При осмотре выявлялись

следующие признаки злоупотребления алкоголем (алкогольный «орнамент»): значительное увеличение размеров печени — 37,5% ($n=18$), гинекомастия — 6,2% ($n=3$), контрактура Дюпюитрена — 10,4% ($n=5$), «кожные телеангиоэктазии» — 14,5% ($n=7$), ринофима — 4,1% ($n=2$), инъекция сосудов склер — 47,9% ($n=23$), пальмарная эритема — 22,9% ($n=11$). Помощь в диагностике оказали и лабораторные маркеры злоупотребления алкоголем: повышение активности ГГТП в крови — 95,8% ($n=46$), повышение содержания в крови IgA — 16,6% ($n=8$), увеличение среднего объема эритроцита — 60,4% ($n=29$), активность АСТ, превышающая активность АЛТ (АСТ/АЛТ >2) — 68,7% ($n=33$), повышение содержания в крови углеводдефицитного трансферрина — 2% ($n=1$). Развитие выраженного холестаза при алкогольной болезни печени было показанием для назначения препаратов урсодезоксихолевой кислоты. Именно в начальной стадии (на стадии стеатоза), когда отсутствовали яркие клинические и лабораторные признаки заболевания, лечебные мероприятия были наиболее эффективными.

В последние годы особый интерес гепатологов во всем мире привлекает **неалкогольная жировая болезнь печени**. Неалкогольную «жировую печень» в качестве самостоятельной нозологической единицы впервые описал J. Ludwig в 1980 г., обнаружив в печени не злоупотреблявших алкоголем пациентов изменения, сходные с таковыми при алкогольном гепатите [19]. Данный диагноз правомочен в том случае, если более 5 — 10% массы печени составляет жир, причем преимущественно в виде триглицеридов [7, 8]. При сочетании с воспалительным процессом говорят о неалкогольном стеатогепатите (НАСГ). В проведенном нами исследовании внутрипеченочный холестаз при НАСГ выявлен в 22,9% случаев, что совпадает с данными других авторов, согласно которым внутрипеченочный холестаз при НАСГ диагностируется в 17,9% [4].

Выделяют первичный и вторичный НАСГ. Первичный подразумевает нарушение липидного и углеводного обмена в качестве основного этиологического фактора, в то время как развитие вторичного НАСГ связывают с приемом лекарственных препаратов, синдромом мальабсорбции, болезнями накопления [11].

Клиническая симптоматика в группе больных с НАСГ была скудна и неспецифична, часто заболевание протекало бессимптомно — у 82,6% ($n=38$). Биохимическая картина характеризовалась умеренно выраженным цитолитическим синдромом — повышением активности АЛТ и АСТ — 54,3% ($n=25$), повышение активности маркеров холестаза — ЩФ и ГГТП обычно не превышало 2–3 нормы.

Второй по значимости этиологической причиной необструктивного холестаза был ПБЦ — 5,7% ($n=13$). В 84,6% ($n=11$) случаев ПБЦ в исследовании был диагностирован у женщин преимущественно в возрасте 50–60 лет. Заболевание протекало в течение ряда лет (в среднем до 4 лет) с жалобами на слабость и снижение работоспособности. Первым, характерным для ПБЦ симптомом у 46,1% ($n=6$) был упорный кожный зуд разной интенсивности. Диагностика базировалась на основании выявления АМА типа М2 в сочетании со специфической морфологической картиной (пункционная биопсия печени проведена у 3 больных в условиях стационара). При проведении дифференциальной диагностики нами учитывалось, что АМА встречаются и при других заболеваниях

(например, коллагенозах, кардиомиопатиях) [14]. В таких случаях необходимо было дифференцировать антигена и их целевые антигены.

Особого внимания заслуживает внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ). Впервые о внутрипеченочном холестазе беременных упоминается в публикациях 1881 г., но лишь в 1952 г. скандинавские клиницисты выделили и подробно описали его. Количество случаев ВХБ на 10 000 беременностей определяется географическими и этническими различиями [25]. В нашем исследовании ВХБ составил 1,3%, что совпадает с данными литературы. Частота холестаза беременных в европейских странах составляет 0,1–1,5%. При этом выявлены существенные региональные различия в эпидемиологических показателях. Так, в скандинавских странах и странах Балтии ежегодная частота ВХБ достигает 9–16% [3]. Ключевую роль играют генетическая предрасположенность и гормональные факторы [22, 24]. ВХБ является причиной 20% всех гепатопатий во время беременности, развивается в III триместре беременности (70%), но может проявиться и во II (а иногда и в I) триместре (30%) [23]. Значение холестаза беременных для матери заключается в первую очередь, в снижении качества жизни из-за интенсивного и упорного зуда, у 20% беременных дополнительно обнаруживается ЖКБ. В 19–60% случаев происходят преждевременные роды, в 22–30% — отмечаются различные заболевания плода, в 1–2% — внутриутробная смерть плода.

Дифференциальный диагноз ВХБ проводили с заболеваниями кожи, аллергическими реакциями, абдоминальными стриями (в случае, когда зуд — единственное проявление), HELLP-синдромом, гестозом второй половины беременности, жировой дистрофией печени, острыми и хроническими гепатитами различной этиологии, наследственными заболеваниями печени (гемохроматозом, дефицитом α_1 -антитрипсина, болезнью Вильсона) [5].

Другими выявленными этиологическими причинами необструктивного холестаза были: хроническая сердечная недостаточность — 3,9% ($n=9$), цирроз печени — 0,9% ($n=2$), синдром перекреста (вариант ПБЦ/АИГ) — 0,4% ($n=1$).

Таким образом, установление причины синдрома холестаза в амбулаторных условиях — нелегкая задача. Данные поликлиники как многопрофильного лечебно-профилактического учреждения, обслуживающего относительно постоянный контингент, более точно отражают характер распределения причин холестаза в популяции по сравнению с материалами, полученными в специализированных центрах. Поэтому своевременная его диагностика в амбулаторных условиях имеет большое практическое значение для адекватной оценки состояния больного, прогнозирования риска осложнений и дифференцированного подхода к лечению.

На основании проведенного нами исследования диагностика лабораторно-клинического симптомокомплекса холестаза требует включения следующий программы дообследования:

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, по показаниям КТ, МРТ; МР-холангиография и др.;

эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта;

определение маркеров вирусных гепатитов, спектра аутоиммунных антител, онкомаркеров;

пункционная биопсия печени и ЭРХПГ (в стационаре).

Выводы

1. Основным методом диагностики синдрома холестаза является биохимическое исследование крови при обязательном включении тестов холестаза (ЩФ, ГГТП, билирубина).

2. В структуре синдрома холестаза необструктивный вариант составил 76,3%, обструктивный — 23,7%.

3. Лабораторно-инструментальный комплекс обеспечивает этиологическую и патогенетическую диагностику в 94% случаев; 6% больных подлежит стационарному обследованию для проведения пункционной биопсии с целью морфологического изучения биоптата.

4. Установление этиологической причины холестаза позволяет адекватно составить программу лечения и наблюдения больных.

Литература

1. Абдурахманов Д.Т. Алкогольный гепатит: клиническая характеристика, течение и прогноз. // Фарматека. — 2008. — №2. — С.28–29.
2. Буверов А.О. Возможности патогенетической терапии внутрипеченочного холестаза при лекарственных поражениях печени //Российские медицинские вести. — 2010. — №4 Том XV. — С.3–4.
3. Вольфган Герок, Хуберт Е. Блум. Заболевания печени и желчевыводительной системы //Прак. рук.: пер. с нем., под общ. ред. акад. РАМН В.Т. Ивашкина, проф. А.А. Шептулина. — М. МЕДпресс-информ. — 2009. — С.33–37.
4. Голованова Е.В. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени. //Дисс. ...д-ра мед. наук. — Москва — 2008. — С. 275.
5. Горшкова З.А. Внутрипеченочный холестаз беременных //Medicus Aticus. — 2008. — №5. — С.2–3.
6. Ильченко А.А. Тактика ведения больного с постхолецистэктомическим синдромом. //Гастроэнтерология, приложение consilium medicum — 2009. — №2. — С. 17.
7. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. //М.: Анахарсис, 2006.
8. Ильченко А.А., Орлова Ю.Н., Применение Гепабене у больных хроническим холециститом. //Материалы 3-го Российского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2001». Гастробюллетень. — 2001. — С.2–3; 39.
9. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. //М.: Медицина. — 2005.
10. Кан В.К. Диагностика и лечение больных с синдромом холестаза. //Русский медицинский журнал. — 1998. — №7. — С.460–472.
11. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Ковязина И.О., Шапошникова Н.А. Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольных стеатогепатитов. //Consilium Medicum. — 2007. — Том 09. — N 7. — С.24.

И др. авторы.