

XOLESTAZ SİNDROMU

İNTRAHEPATİK XOLESTAZLAR ƏSASƏN KONSERVATİV YOLLA, EKSTRAHEPATİK XOLESTAZLAR İSƏ ADƏTƏN CƏRRAHİ YOLLA MÜALİCƏ OLUNURLAR

TƏRİFİ

Xolestaz *geniş mənada* ödün bağırsağa tökülməsinin azalması, qaraciyərdə və öd yollarında durğunluğudur. *Funksional* baxımdan xolestaz bağırsaqda ödün azlığına, qanda isə artmasına-xolemiyaya səbəb olur.

PATOGENEZİ

Ödün bağırsağa tökülməsi ardıcıl proseslərin sayəsində həyata keçir – *sekresiya, kanalikulyar axın və öd yollarında axın*. Sekresiya və kanalikulyar axın proseslərini hepatositlərdəki üç mexanizm təmin edir: *hüceyrədaxili transport, membran keçiriciliyi və hüceyrələrin yığılması*. *Hüceyrədaxili transport zülalları* öd komponentlərini sitozoldan kanalikulyar membrana daşıyır. Membran körükləri bu maddələri öd kanalcıqlarına ötürürlər. Hepatositlərdə olan sitoskeletal aktin liflərinin yığılması sayəsində isə kanalcıqlardakı öd öd yollarında hərəkət edir. Öd yollarındakı ilkin öd epiteldən ifraz olunan su

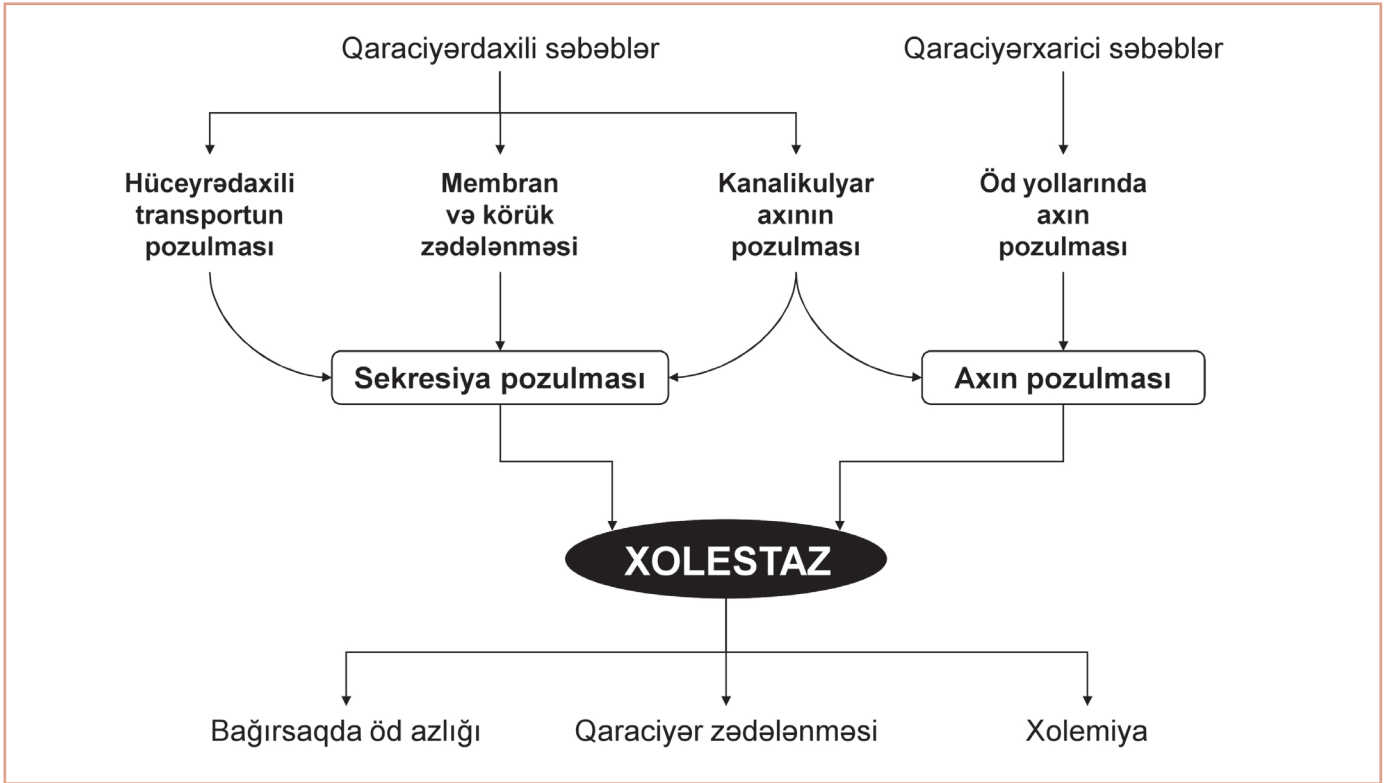
və elektrolitlərlə durulaşdırılır, öd kisəsində qatılaşır, təzyiq-sfinktor mexanizmləri sayəsində isə bağırsağa tökülür. *Ödün ifrazını təmin edən bu proseslərin ayrılıqda və ya birlikdə pozulması xolestaza səbəb olur (Şəkil 1)*.

Xolestaz nəticəsində *bağırsaqlarda öd azalması, xolemiya və qaraciyər zədələnməsi* baş verir ki, bunlar orqanizmdə *həzmin pozulması və qida azlığına, hipovitaminoza, koagulyasiya pozğunluğuna, toksikoza- UİS-ə və orqan yetməzliklərinə* gətirib çıxarır (Şəkil 2).

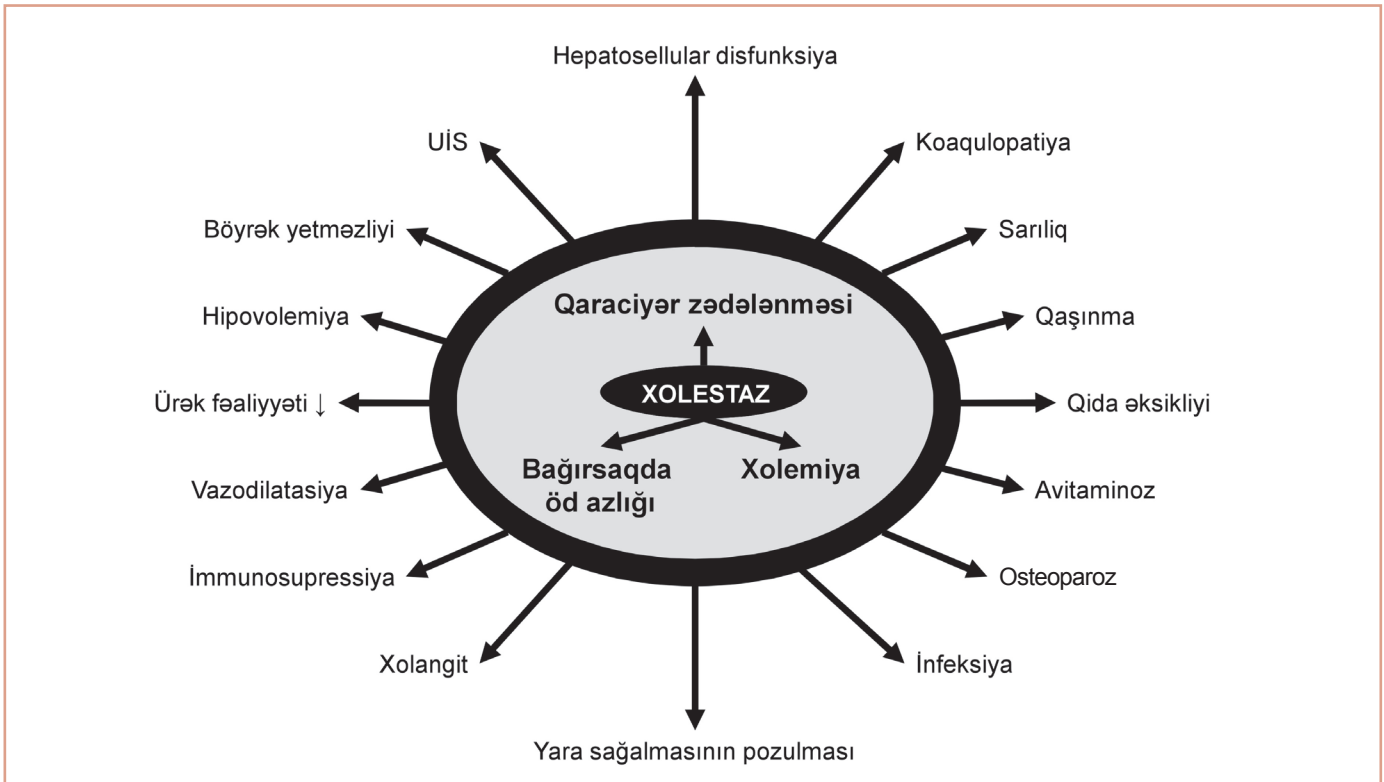
Böyrək yetməzliyi xolestazda, xüsusən də obstruktiv xolestazda ən çox rast gəlinən (~10%) orqan yetməzliyi olub yüksək letallığa səbəb olur (75%).

SƏBƏBLƏRİ

Xolestazı törədən xəstəlikləri patoloji prosesin yerinə və xolestaz törətmə mexanizminə görə 2 qrupa bölmək olar: *intrahepatik və ekstrahepatik (Cədvəl 1)*. *Intrahepatik səbəblər* qaraciyərdaxili kiçik axacaqların və



Şəkil 1. Xolestazın patogenezi



Şəkil 2. Xolestazın patogenezi

TƏSNİFATI

Göstərici	Növləri
Səbəinə görə	İntrahepatik, ekstrahepatik
Gedişinə görə	Kəskin, xroniki, proqressiv, ağırlaşmalı
Əlamətlərinə görə	Sarıqlıqlı, sarıqlıqsız

Cədvəl 1. Xolestaz səbəbləri**Intrahepatik xolestazlar***Kəskin xolestatik hepatitlər*

Viral

Alkohol

Digər

Infiltrativ xəstəliklər

Qranulamatoz iltihab

Vərəm

Sarkoidoz

Q-qızdırma

Mononukleoz

Toksik (allopurinol)

Wegner qranulomasi

Amiloidoz

Bədxassəli şiş infiltrasiyası

Digər

Öd yolları xəstəlikləri

Birincili biliar sirroz

Sklerozlaşdırıcı xolangit

Dərman xolangioliti (xlorpromazin, eritromisin, metimamazol və s.)

Transplantatda xolangit

Transplantatın orqanizmə qarşı reaksiyası

Minimal dəyişiklik xəstəlikləri

Xoş xassəli təkrarlayan xolestaz

Proqressiv ailəvi xolestaz

Estrogen

Anabolik steroidlər

Parenteral qidalandırma

Abses

Bakterial infeksiyalar

Staffler sindromu

Hamiləlik

Əməliyyatdan sonrakı xolestaz

Digər dərmanlar

UIS

Ekstrahepatik xolestazlar*Intraduktal*

Daşlar

Parazitlər

Yad cisimlər

Axacaq divarı xəstəlikləri

İltihabi-xolangit

Daralmalar

Şişlər

Xarici sıxılma

Şişlər

Pankreatit

Damar

Kistlər

hepatositlərin zədələnməsini törədirlər. Bu xəstəliklər hepatosit daxili *transportu*, *membran körüklərini* əngəlləyərək və ya *kanalikuliyar axını* pozaraq xolestaza səbəb olurlar. *Ekstrahepatik* səbəblər isə xarici öd yollarında *tıxanma* və *zədələnmə* törədərək öd axınıni pozurlar.

DİAQNOSTİKASI

Sarılıq və qaşıntı kimi klinik əlamətlər, birləşmiş və ya qarışıq hiperbilirubinemiya və qələvi fosfataza artımı kimi laborator əlamətlər xolestaza şübhə yaradır. Xolestaz şübhəsi olan xəstələrdə ardıcıl olaraq 4 mühüm diaqnostik məsələ həll edilir (*Şəkil 3*):

1. Xolestaz varmı?
2. Xolestazın növü hansıdır?
3. Xolestazı törədən xəstəlik hansıdır?
4. Ağırlaşması hansıdır?

Şübhəli xəstələrdə xolestazı dəqiqləşdirmək üçün xolestazın sabit göstəricisi olan *xolestatik enzimlər* - QF, QQT və ya 5-NZ təyin edilir. QF xolestazın ən həssas göstəricisidir. Lakin digər xəstəliklərdə (sümük xəstəlikləri), uşaqlarda, hamiləlikdə və şişlərdə arta bilər. Xolestazda QF ilə birlikdə digər enzimlər də – QQT və 5-NZ də artır. Bununla birlikdə birləşmiş və ya qarışıq hiperbilirubinemiya olarsa diaqnoz dəstəklənir, olmadıqda isə sarılıqsız xolestaz kimi qəbul olunur.

Xolestazın intrahepatik yoxsa ekstrahepatik olduğunu müəyyənləşdirmək üçün ən önəmli göstərici öd yollarında genişlənmədir. Laborator göstəricilər bu iki xolestaz növünü ayırmaqda faydalı deyil. Genişlənmə görüntülmə üsulları ilə təyin edilir. Qeyri-invaziv üsullar olan USM və MRXPQ genişlənməni göstərmədə yüksək

həssaslıq göstərir.

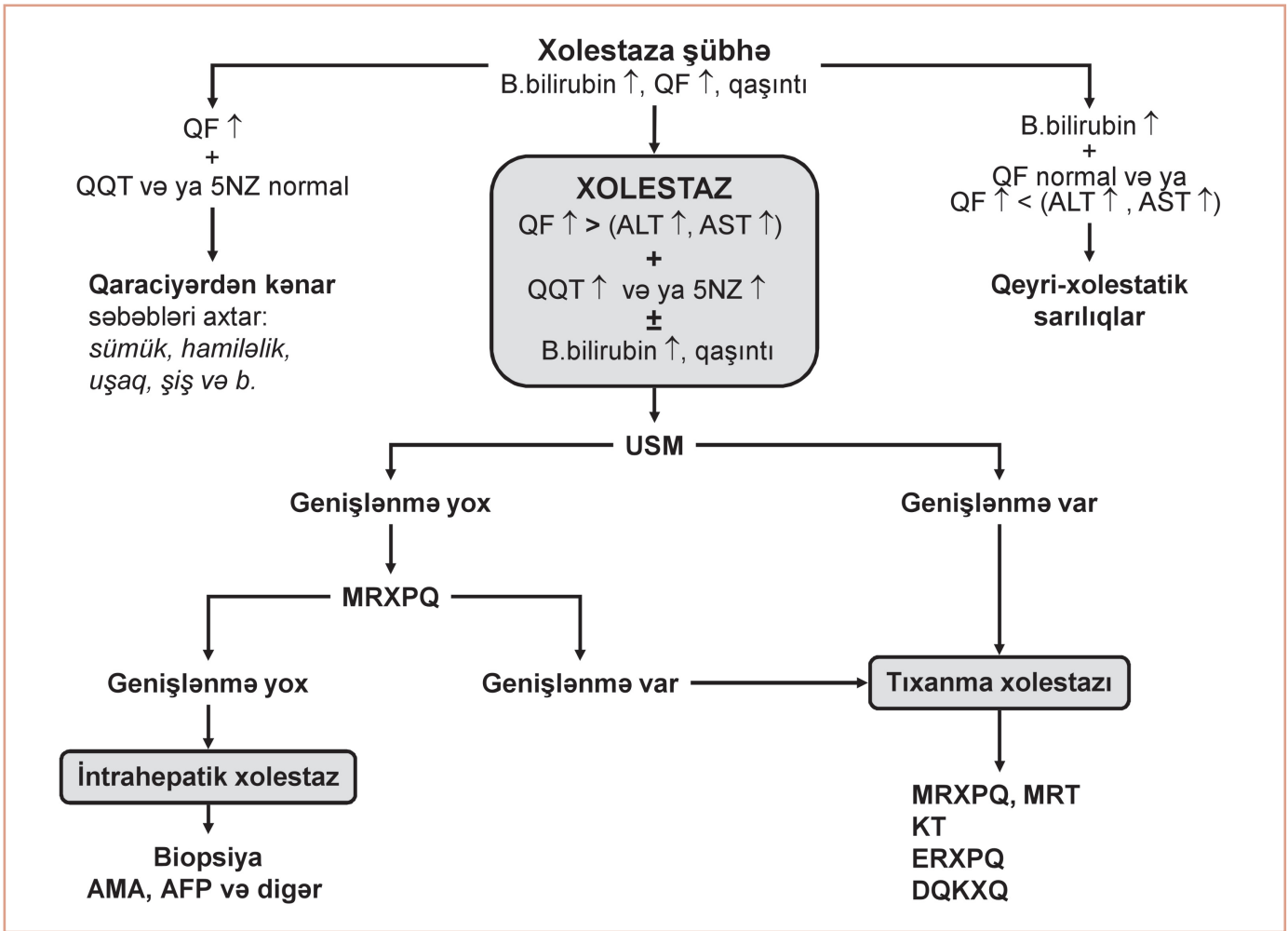
Xolestazı törədən səbəbləri müəyyənləşdirmək üçün spesifik laborator, klinik və görüntülmə üsulları istifadə edilir. *Intrahepatik xolestazların* əksəriyyətinin diaqnozu *biopsiya* ilə qoyulur. Bununla birlikdə bəzi markerlər və klinik məlumatlar da faydalı ola bilər. (Anti-mitoxondrial anticisimlər, alfa-fetoprotein, dərman, keçirdiyi xəstəliklər, əməliyyatlar, anamnez və s.). *Ekstrahepatik xolestazın* səbəbini müəyyənləşdirmək üçün *xolangioqrafiya* və *tomografiya* etmək lazımdır. Xolangioqrafiya öd yollarının mənfəzini, tomografiya isə divarı və ətrafını göstərir. MRXPQ bunun hər ikisini birlikdə göstərən ən uyğun üsuldur. MRXPQ olmayan hallarda xəstənin vəziyyətinə görə ERXPQ, şiş şübhəsi varsa KT edilir.

Xolestazın törətdiyi *ağırlaşmaları* müəyyənləşdirmək üçün qaraciyəri, ağciyərləri, böyrək və beyin funksiyalarını, hemodinamikanı, sümükləri və infeksiyaları araşdırmaq lazım gəlir.

MÜALİCƏSİ

Qeyd edildiyi kimi, xolestaz sindrom kimi bəzi hallarda zəif və xəstəliyin əlaməti kimi ortaya çıxır və xüsusi müalicə tələb etmədən və ya əsas xəstəliyin müalicəsi ilə aradan qalxır. Bir çox hallarda isə xolestaz xəstəliyin ağırlaşması və aparıcı patoloji prosesi kimi ortaya çıxır və xüsusi müalicə tələb edir. İstənilən halda xolestazın müalicəsi etio-patogenetik prinsiplərə əsaslanır:

- Əsas xəstəliyin aradan qaldırılması
 - Xolestazın aradan qaldırılması
 - Ağırlaşmaların profilaktikası və müalicəsi.
- Intrahepatik xolestazda* əsas xəstəliklə yanaşı qaraciyər zədələnməsi, qaşıntı, xronik



Şəkil 3. Xolestazda diaqnostik alqoritm

xəstəliklərdə koagulopatiya, osteoporoz çox rast gəlinir. Səbəbin təbiətinə uyğun müalicələr əsas tədbirlərdir. Dərmanların kəsilməsi, infeksiyaların, iltihabın, şişlərin müalicəsi ilk olaraq başlanılır.

*Qaşıntı*ni azaltmaq üçün xolesteramin təkbaşına və kombinasiya (naloksan, histaminoblokatorlar) ilə istifadə edilir.

Qaraciyər zədələnməsini azaltmaq üçün kəskin xolestazlarda N-asetilsistein, və ya S-adenozil-metionin, xronik hallarda isə ursodezoksixol turşuları istifadə edilir. S-adenozil-metionin və N-asetilsistein antioksidant olub hepatosit membranını zədələnmədən qoruyur, dərman

mənşəli xolestazlarda və kəskin xolestatik hepatitlərdə yaxşı nəticələr verir. Ursodezoksixol turşusu hidrofiliyi (suda həll olması) yüksək olan öd turşusudur və onun membranlara «sabun effekti» digər öd turşularına nəzərən daha azdır. Ursodezoksixol turşusu nativ öd turşularının yerinə keçərək, onların zədələyici təsirini xeyli azaldır.

Osteoporozun müalicəsi üçün D vitamini, kalsium və aminobifosfoanatlər gərəkir. Bu müalicə xroniki xolestazda daha çox istifadə edilir.

Koaqulopatiyalarda vitamin K verilməsi lazımdır. Təcili korreksiyaya ehtiyac yarananda təzə donmuş plazma (TDP) istifadə edilir.

Ekstrahepatik xolestazlarda əsas müalicə prinsipi tıxanmanın aradan qaldırılmasıdır. Bu mümkün olmadıqda isə dekompressiya – boşaldıcı tədbirlər gərəkir. Tıxanma sarılığında proses sürətli və ağırlaşma ehtimalı yüksək olduğu üçün dekompressiya mümkün qədər tez, ən azı 3-5 gün ərzində həyata keçirilməlidir. Xəstəliyin səbəbinə görə cərrahi, endoskopik və palliativ-boşaldıcı tədbirlər həyata keçirilə bilər.

Xoledoxolitiazlarda endoskopik yolla (sfinkterotomiya, balon dilatasiyası, laparoskopik) daşın çıxarılması ilk seçənəkdir. Bu mümkün olmadıqda cərrahi müalicə lazım gəlir. İltihabi daralmalarda dilatasiya, stend kimi genəldicilər və ya cərrahi üsul – bilio-biliar, bilio-digestiv anastomozlar tətbiq edilir. Şişlərdə radikal müalicə şişin çıxarılmasıdır. Bu mümkün olmadıqda palliativ boşaldıcı (dekompressiya) tədbirlər kimi endoskopik və ya DQK yolla çadırlama (stend), yan-yol anastomozları (xolesisto-yeyuno, hepatiko-yeyuno, segment III yan-yol və s.) icra edilir.

Ağırlaşmaların profilaktika və müalicəsi onların təbiətinə uyğun şəkildə aparılır. *İnfuziya terapiya* mexaniki sarılıqda mütləq tədbirdir. Bu həm kardiovaskulyar dəyişiklik (hipovolemia), həm UİS müalicəsi, həm də böyrək yetməzliyinin profilaktikası üçün önəmlidir.

Xəstələrə 3-4 l/gün maye infuziyası lazım gəlir. Mexaniki sarılığın ciddi ağırlaşmalarından biri *xolangitdir*. Ona görə də profilaktik olaraq antibiotiklərin istifadəsi lazımdır. Cefalosporinlər (seftriaksion, sefopim), penisillinlər (ampisillin, piperassilin) öddə yüksək kontrasiya təşkil edə bilər. Xolangit inkişaf etdikdə antianaerob preparatlar da (metronidazol) əlavə edilir. Xolangit «toksik» xarakter daşıyarsa təcili drenaj edilməlidir.

Qaraciyərin zədələnməsini azaltmaq və funksiyasını yaxşılaşdırmaq üçün qlükoza (10-20%) və vit.C infuziyası, N-asetilsistein faydalı ola bilər. Hepatotrop preparatlar, dekompressiyadan sonra istifadə edilərsə daha faydalı olurlar.

Böyrək yetməzliyinin profilaktikası üçün infuziya terapiya gərəklidir. Mannitol, oral öd turşuları da böyrəyi qoruya bilər. Böyrək yetməzliyi baş verdikdə müalicəsi adətən çətin olur. Hemofiltrasiya faydalı ola bilər.

Qidalandırma əksikliyi önəmli ağırlaşmalardan olub, xüsusən uzunmüddətli tıxanmalarda çəki azalması (10-20%), albumin (<30 q/l), transferin (<200 mq/dl.) azlığı, bud büküşünün 2 sm-dən kiçik olması və s. əlamətlərlə təyin oluna bilər. Bu xəstələrə enteral və parenteral qidalandırma gərəkir.

XÜLASƏ

1. Xolestaz geniş mənada ödün bağırsağa tökülməsinin azalması, qaraciyərdə və öd yollarında durğunluğudur. Funksional baxımdan xolestaz bağırsaqda ödün azlığına, qanda isə artmasına-xolemiyaya səbəb olur.
2. Ödün hepatositlərdən bağırsaqlara ifrazını təmin edən proseslərin ayrılıqda və ya birlikdə pozulması xolestaza səbəb olur. İntracellular transportun, membran keçiriciliyinin, kanalikulyar

və öd yollarında axının pozulmaları xolestazın əsas mexanizmləridir.

3. Xolestaz nəticəsində bağırsaqlarda öd azalması, xolemiya və qaraciyər zədələnməsi baş verir ki, bunlar orqanizmdə həzmin pozulması və qida azlığına, koaulyasiya pozğunluğuna, toksikoza- UİS-ə və orqan yetməzliklərinə gətirib çıxarır.
4. Xolestazı törədən xəstəlikləri patoloji prosesin yerinə və xolestaz törətmə mexanizminə görə 2 qrupa bölmək olar: intranepatik və ekstrahepatik.
5. Intrahepatik səbəblər qaraciyərdaxili kiçik axacaqların və hepatositlərin zədələnməsini törədirlər. Bu xəstəliklərə kəskin hepatitlər, infiltrativ xəstəliklər, öd yolları xəstəlikləri və minimal dəyişikliklər aiddir.
6. Ekstrahepatik səbəblər isə xarici öd yollarında tıxanma və zədələnmə törədərək öd axınını pozurlar. Bunlara intraduktal tıxanmalar, axacaq xəstəlikləri və xarici sıxılma aiddir.
7. Xolestatik enzimlərin (QF + QQT və ya 5-NZ) artması xolestazı dəqiqləşdirir. Bununla birlikdə birləşmiş və ya qarışıq hiperbilirubinemiya olarsa diaqnoz təsdiqlənir, olmadıqda isə sarılıqsız xolestaz kimi qəbul olunur.
8. Xolestazın intrahepatik yoxsa ekstrahepatik olduğunu müəyyənləşdirmək üçün ən önəmli göstərici öd yollarında genişlənmədir. Laborator göstəricilər bu iki xolestaz növünü ayırmaqda faydalı deyil.
9. İntrahepatik xolestazın səbəbini təyin etmək üçün qaraciyər biopsiyası, ekstrahepatik xolestazın səbəbini tapmaq üçün isə xolangioqrafiya və tomoqrafiya lazımdır.
10. İntrahepatik xolestazlar əsasən konservativ yolla müalicə olunurlar və əsas xəstəliyin aradan qaldırılması gərəkdir.
11. Ekstrahepatik xolestazlarda isə əsas xəstəliyin müalicəsi ilə yanaşı cərrahi, endoskopik və palliativ dekompressiya lazım gəlir.
12. Hər iki xolestazlarda ağırlaşmaların (UİS, qaraciyər zədələnməsi, qida əksikliyi, koaqlupatiya, böyrək yetməzliyi və s) profilaktikası və müalicəsi də gərəklidir.

ƏDƏBİYYAT

1. Bayramov NY. Öd yollarının cərrahi xəstəlikləri. Ankara 2004
2. Burra P, Masier A. Dynamic tests to study liver function. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2004;8(1):19-21.
3. Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease. 7th ed. Vol I, 2002, 1227-1239
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. Journal of Hepatology 51 (2009) 237–267
5. EASL Postgraduated course. Cholestatic diseases of the liver and bile ducts. Berlin-Germany, 2011.
6. Faust TW, Reddy KR. Postoperative jaundice. Clin Liver Dis. 2004 Feb;8(1):151-66.
7. Habashi SL, Katz J. Dubin-Johnson Syndrome. <http://emedicine.medscape.com/article/173517>, 2009

8. Lodofsky SD. Jaundice. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease. 7th ed. Vol I, 2002, 249-264
 9. Mukherjee S, Katz J. Bilirubin, Impaired Conjugation. <http://emedicine.medscape.com/article/171585>, 2010
 10. Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. Am Fam Physician. 2004 Jan 15;69(2):299-304
 11. Weisiger RA, Katz J. Hyperbilirubinemia, Conjugated. <http://emedicine.medscape.com/article/178757>, 2009
-
-