

**Д. И. Трухан, И. А. Викторова,
А. Д. Сафонов**

БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Учебное пособие

*Рекомендовано Учебно-методическим объединением
по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России
в качестве учебного пособия для системы послевузовского
профессионального образования врачей*

Санкт-Петербург
СпецЛит
2019

Авторы:

Трухан Дмитрий Иванович — профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ФБГОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, доцент;

Викторова Инна Анатольевна — заведующая кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии ФБГОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор;

Сафонов Александр Дмитриевич — главный внештатный специалист по инфекционным болезням Министерства здравоохранения Омской области, врач-инфекционист бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Инфекционная клиническая больница № 1 им. Д. М. Далматова», доктор медицинских наук, профессор.

Рецензенты:

Лобзин Юрий Владимирович — директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России), академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова;

Кляшев Сергей Михайлович — заведующий кафедрой терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ИНПР ФБГОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор.

Трухан Д. И., Викторова И. А., Сафонов А. Д.

Т80 Болезни печени : учебное пособие. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2019. — 239 с.
ISBN 978-5-299-01009-1

В учебном пособии представлены современные данные по этиологии, патогенезу, классификации основных заболеваний печени. Приведены сведения по эпидемиологии, клинической картине заболеваний, критериям их диагностики, в том числе дифференциальной, лечению и профилактике. Пособие включает тестовые задания и ответы к ним.

При подготовке пособия использованы материалы последних научных и научно-практических конференций, симпозиумов, а также рекомендации Всемирной организации здравоохранения, Министерства здравоохранения РФ, профессиональных сообществ.

Учебное пособие предназначено для врачей-терапевтов, врачей общей практики, инфекционистов, гастроэнтерологов, клинических ординаторов и студентов старших курсов лечебного и педиатрического факультетов медицинских вузов.

УДК 616.36

СОДЕРЖАНИЕ

Условные сокращения	4
Введение	6
Морфофункциональная характеристика печени	7
Клинические эквиваленты функциональных нарушений печени	8
Лабораторная диагностика болезней печени	29
Методы визуальной оценки печени и билиарного тракта	36
Основные группы лекарственных препаратов, применяемые для лечения заболеваний печени	39
Современная классификация хронических гепатитов и циррозов печени (Лос-Анджелес, 1994)	49
Хронический гепатит	49
Хронический вирусный гепатит В	55
Хронический вирусный гепатит С	82
Аутоиммунный гепатит	99
Алкогольная болезнь печени	111
Неалкогольная жировая болезнь печени	128
Лекарственные поражения печени	147
Первичный билиарный холангит	162
Первичный склерозирующий холангит	179
Болезнь Вильсона — Коновалова	194
Цирроз печени	206
Тестовые задания	223
Рекомендуемая литература	239

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АБП	—	алкогольная болезнь печени
АИГ	—	аутоиммунный гепатит
АЛАТ	—	аланинаминотрансфераза
АСАТ	—	аспартатаминотрансфераза
БК	—	болезнь Крона
ВЗК	—	воспалительные заболевания кишки
ВРВП	—	варикозно расширенные вены пищевода
ГГТП	—	гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК	—	гепатоцеллюлярная карцинома
ГЭРБ	—	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖДА	—	железодефицитная анемия
ЖКБ	—	желчнокаменная болезнь
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
ИФА	—	иммуноферментный анализ
ИФН	—	интерферон
КТ	—	компьютерная томография
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
ЛПВП	—	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	—	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	—	липопротеины очень низкой плотности
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
НАЖБП	—	неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ	—	неалкогольный стеатогепатит
НПВС	—	нестероидные противовоспалительные средства
НЯК	—	неспецифический язвенный колит
ОАК	—	общий анализ крови
ОВГ	—	острый вирусный гепатит
ОВГВ	—	острый вирусный гепатит В
ОВГС	—	острый вирусный гепатит С
ОЖСС	—	общая железосвязывающая способность сыворотки
ОП	—	острый панкреатит
ОПН	—	острая печеночная недостаточность
ПБХ	—	первичный билиарный холангит
ПВ	—	протромбиновое время
ПВТ	—	противовирусная терапия
ПЖ	—	поджелудочная железа
ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
ПТИ	—	протромбиновый индекс
ПХЭС	—	постхолестерэктомический синдром
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
ПЭ	—	печеночная энцефалопатия
РНК	—	рибонуклеиновая кислота

СЖК	— свободные жирные кислоты
УДФГТ	— уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза
УДХК	— урсодезоксихолевая кислота
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФНО- α	— фактор некроза опухолей-альфа
ФПН	— фульминантная печеночная недостаточность
ФПП	— функциональные пробы печени
ХВГ	— хронический вирусный гепатит
ХВГВ	— хронический гепатит В
ХВГС	— хронический гепатит С
ХОП	— хронический обструктивный панкреатит
ХП	— хронический панкреатит
ЦНС	— центральная нервная система
ЦП	— цирроз печени
ЦПЛ	— церулоплазмин
ЧЧХГ	— чрескожная чреспеченочная холангиография
ЩФ	— щелочная фосфатаза
ЭКГ	— электрокардиография
ЭРХПГ	— эндоскопическая ретроградная холецисто-панкреатография
ЭФГДС	— эзофагогастродуоденоскопия
a-ASGP-R	— антитела к асиалогликопротеиновому рецептору
a-HCV	— антитела к вирусу гепатита С
a-HDV	— антитела к вирусу гепатита D
AMA	— антимитохондриальные антитела
ANA	— антинуклеарные антитела
ANF	— антинуклеарный фактор
DNA	— дезоксирибонуклеиновая кислота
HBV	— вирус гепатита В
HBcAg	— сердцевидный антиген HBV
HBеAg	— пресерцевидный антиген HBV
HBsAg	— поверхностный антиген HBV
HCV	— вирус гепатита С
HDV	— вирус гепатита D
Ig	— иммуноглобулины
LKM1	— антитела к микросомам печени/почек первого типа
p-ANCA	— перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела
RNA	— рибонуклеиновая кислота
SLA	— антитела к солибилизованному печеночному антигену
SMA	— антитела к гладким мышцам

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания печени остаются одним из сложных разделов внутренних болезней, несмотря на достижения современной науки и практики. Их высокая распространенность, часто неспецифичность клинических проявлений, отсутствие возможности этиологической верификации создают трудности в диагностике и лечении. Тем не менее современная гепатология обязывает врача знать и выбирать оптимальные методы из известных в мире для обследования и лечения гепатологических больных.

Согласно данным ВОЗ, примерно 30 % взрослых жителей планеты на данный момент страдают болезнями печени.

Среди болезней печени на первое место, как в нашей стране, так и за рубежом, выходят вирусные гепатиты, причиняющие обществу существенный социально-экономический ущерб. В настоящее время известно не менее 9 разновидностей вирусов, обладающих тропизмом к клеткам печени человека. Одни из них изучены достаточно полно (А, Е), другие (F, G, TTV и SEN), сравнительно недавно открытые, требуют дальнейшего изучения. Среди вирусных гепатитов особого внимания заслуживают парентеральные гепатиты (ВГВ, ВГС, ВГD), отличающиеся тяжелыми и хроническими формами, с исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Число инфицированных вирусами парентеральных гепатитов в мире, по оценкам экспертов ВОЗ, составляет около 325 млн человек.

Заболевания печени к 2020 г. станут главной причиной преждевременной смерти в мире в связи с распространением ожирения и злоупотреблением алкоголем.

Создание настоящего учебного пособия продиктовано не только стремлением отразить диагностические и лечебные вопросы заболеваний печени, но и стремительным развитием современной гастроэнтерологии. Формат учебного пособия позволил в определенной мере охватить с позиций рациональной фармакотерапии практически все разделы современной гепатологии. Главы написаны в рамках требований, диктуемых медициной, основанной на доказательствах.

По сравнению с первым изданием пособия в 2010 г., в данное издание внесены изменения во все разделы в связи с активным развитием клинической гепатологии в текущем десятилетии.

Цель настоящего учебного пособия сформировать единые диагностические и терапевтические принципы ведения больных с заболеваниями печени для врачей различных специальностей, побудить врачей к преимуществом ведения больных с патологией печени, выработать единые подходы к преподаванию раздела «Гепатология» на профильных кафедрах медицинских вузов.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕЧЕНИ

Печень является многофункциональным органом, выполняя в организме различные функции. Во внутриутробном периоде печень служит органом кроветворения, в постнатальном периоде является депо крови и антианемического фактора. Это важнейший орган выработки тепла в организме.

Печень образует желчь, играющую важную роль в процессах пищеварения, обмена железа, экскреции различных веществ. В печени инактивируются токсины и яды, а также ряд лекарственных веществ (путем окисления, присоединения к ним других молекул или молекулярных групп — сульфатов, глюкуроновой кислоты или аминокислот, либо путем депонирования или выделения с желчью). В печени разрушается ряд гормонов и, следовательно, прекращается их воздействие на органы и ткани.

Печень активно участвует в обмене белков, жиров, углеводов, а также воды и витаминов, являясь их депо и обеспечивая их метаболизм. Печень — депо микроэлементов: железа, меди и др. В ней образуются вещества, участвующие в свертывании крови и в деятельности антисвертывающей системы. Печень является важным органом ретикулоэндотелиальной (лимфоретикулогистиоцитарной) системы.

Таким образом, печень представляет собой сложный орган с метаболической, экскреторной и защитной функциями в организме.

С клинической точки зрения интерес представляют такие структурные элементы гепатобилиарной системы, как гепатоциты; желчные протоки; клетки, выстилающие синусоиды (эндотелиальные клетки, веретенообразные клетки Купфера, перисинусоидальные жиросодержащие клетки, редкие pit-клетки); внеклеточный матрикс. Для нормальной работы печени чрезвычайно важно также ее кровоснабжение. Перечисленные структурные компоненты печени при ее болезнях обычно вовлекаются в патологический процесс определенным образом, часто с характерными клиническими и биохимическими проявлениями.

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Клинические проявления при нарушениях функции печени весьма разнообразны. Некоторые патологические симптомы характерны для хронических заболеваний, другие выявляются как при острых, так и при хронических процессах в печени.

Желтуха — окрашивание в желтый цвет слизистых оболочек, склер и кожи, связанное с накоплением в них билирубина. Является симптомом различных заболеваний. Желтушность склер и кожи становится очевидной при концентрации билирубина в крови более 30 мкмоль/л.

Метаболизм билирубина. Билирубин является продуктом распада гемоглобина в клетках ретикулоэндотелиальной системы (80 %) и в меньшей степени других гем-содержащих белков (20 %) в печени. Образовавшийся при разрушении гемоглобина гем в эндоплазматическом ретикулуме макрофагальных клеток под действием ферментов метаболизируется до непрямого (неконъюгированного) билирубина. Непрямой билирубин высвобождается в кровь и связывается с альбумином. Эта форма билирубина токсична в высоких концентрациях, растворяется только в жирах, не проходит через почечный фильтр и, соответственно, не появляется в моче.

Молекулы неконъюгированного билирубина захватываются переносчиками транспортных систем, локализованных в мембранах гепатоцитов, и передаются внутриклеточным белкам-лигандам. В гепатоците осуществляется процесс конъюгирования билирубина с глюкуроновыми кислотами с помощью фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ) с образованием прямого (связанного, конъюгированного) билирубина до моноглюкоронидов и, в большей степени, до диглюкоронидов. Конъюгирование превращает билирубин в нетоксичное водорастворимое соединение, которое при циркуляции в крови в больших концентрациях может появляться в моче. В ряде случаев конъюгированный (прямой, связанный) билирубин не выявляется в моче. Этот феномен обусловлен частичным связыванием билирубин-глюкуронидов с альбумином плазмы и объясняет отставание разрешения желтухи в период выздоровления у пациентов с острыми заболеваниями печени.

Молекулы конъюгированного билирубина активно переносятся через каналикулярную мембрану в желчь, а затем попадают в тонкую кишку. В дистальном отделе подвздошной кишки и в толстой кишке билирубин гидролизруется бета-глюкуронидазами до неконъюгированной формы, которая превращается под действием кишечной

микрофлоры в бесцветный уробилиноген. Небольшое количество уробилиногена реабсорбируется и вступает в кишечно-печеночную (энтерогепатическую) циркуляцию, т. е. вновь захватывается гепатоцитами и экскретируется в желчь. При повреждении печени уробилиноген может появляться в моче. Уробилиногены или их пигментированные дериваты уробилины экскретируются с калом.

У здоровых лиц общий билирубин сыворотки крови представлен в основном непрямым билирубином (не более 20 мкмоль/л), прямой билирубин составляет не более 25 % от общего, кал окрашен, в моче могут присутствовать следы уробилина.

Появление билирубинурии указывает на увеличение содержания в крови конъюгированного (прямого) билирубина. Обнаружение уробилиногена в моче является свидетельством диффузного поражения печени или желудочно-кишечного кровотечения (нарушение захвата уробилиногена из крови) или гемолиза (повышенное образование билирубина). Отсутствие уробилиногена в моче у больных с желтухой является следствием блокады энтерогепатической циркуляции желчных пигментов и встречается при полной обструкции общего желчного протока.

Для развития желтухи основными являются следующие факторы:

- нарушение захвата билирубина и его транспорта в гепатоците;
- дефект связывания билирубина;
- избыточное накопление билирубина в гепатоците;
- дефект каналикулярной экскреции билирубина в желчь или обструкция основных желчных протоков, препятствующая его поступлению в тонкую кишку.

Выделяют 3 типа желтухи:

- надпеченочная;
- печеночная (цитолитическая, холестатическая и ферментативная);
- подпеченочная.

Надпеченочная желтуха. Возможные причины: усиленный гемолиз эритроцитов, в результате переливаний несовместимой крови, развития аутоиммунной гемолитической анемии, наличия наследственных гемолитических анемий, образования крупных гематом, отравлений некоторыми веществами, вызывающих гемолиз, и др. причины. Признаки: желтуха имеет лимонный оттенок, повышение уровня билирубина происходит за счет неконъюгированной (непрямой) фракции; значения сывороточных трансаминаз и щелочной фосфатазы (ЩФ) нормальные, в моче билирубин не определяется.

Печеночная желтуха. Обычно развивается при повреждении гепатоцитов различными инфекционными и токсическими агента-

ми, при циррозах печени, а также при ряде наследственных заболеваний печени: синдромы Дабина — Джонсона, Криглера — Найара 1-го и 2-го типов, Жильбера. Признаки: желтушная окраска кожи, склер, слизистых имеет различную интенсивность, что зависит от этиологии, стадии, клинического варианта заболевания. Печеночная желтуха часто сопровождается синдромами интоксикации и диспепсии, признаками печеночной недостаточности различной степени. В большинстве случаев (но не всегда) в крови повышен уровень сывороточных трансаминаз, снижено содержание альбумина и некоторых факторов свертывания крови.

Подпеченочная желтуха обусловлена препятствием поступления желчи в двенадцатиперстную кишку: рак гепатобилиарной системы и панкреатодуоденальной зоны, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), некоторые гельминтозы, атрезия желчевыводящих путей. Основные симптомы — прогрессирующая желтуха сопровождается кожным зудом при длительно сохраняющемся удовлетворительном самочувствии больного (см. также «Холестаза»).

Клинико-лабораторные варианты гипербилирубинемии.

1. Неконъюгированная гипербилирубинемия (уровень билирубина, как правило, менее 5 мг/дл) сопряжена с избыточной продукцией и доставкой в печень таких количеств билирубина, которые превышают ее способность акцептировать и конъюгировать его, например при гемолизе, неэффективном эритропоэзе, резорбции гематом. Известна идиопатическая неконъюгированная гипербилирубинемия (синдром Жильбера), связанная с дефектом захвата и конъюгации билирубина в печени.

2. Конъюгированная гипербилирубинемия имеет следующие варианты:

- Врожденная: синдромы Дабина — Джонсона и Ротора.
- Холестатическая:

а) внутрипеченочный холестаза (цирроз печени, гепатит, первичный билиарный холангит, лекарственно индуцированный гепатит);

б) внепеченочный холестаза (обструкция желчевыводящих путей в результате холедохолитиаза, доброкачественных стриктур крупных желчных протоков, атрезии желчных протоков, новообразований гепатобилиарной системы, склерозирующего холангита).

3. Гипербилирубинемия с очень высоким уровнем билирубина. Концентрация билирубина более 30 мг/дл обычно указывает на сочетание гемолиза с диффузным поражением печени или с обструкцией желчевыводящих путей. У таких больных экскреция с мочой конъюгированного билирубина предупреждает еще большее накопление билирубина в крови.

Учебное издание

Д. И. Трухан, И. А. Викторова, А. Д. Сафонов

БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Учебное пособие

Редактор *Пугачева Н. Г.*
Корректор *Буланина Е. М.*
Компьютерная верстка *Тархановой А. П.*

Подписано в печать 26.08.2019. Формат $60 \times 88 \frac{1}{16}$.
Печ. л. 15. Тираж 1500 экз. Заказ №

ООО «Издательство „СпецЛит“».
190103, Санкт-Петербург, 10-я Красноармейская ул., 15,
Тел./факс: (812) 495-36-09, 495-36-12
www.speclit.spb.ru

Отпечатано в АО «Т 8 Издательские технологии».
109316, Москва, Волгоградский пр., д. 42, корп. 5, к. 6

ISBN 978-5-299-01009-1



9 785299 010091