

**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 (энтерогапатическую) 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 энтерогапатической 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 «Холестаз»).

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 холестаз (цирроз печени, гепатит, первичный билиарный холангит, лекарственно индуцированный гепатит);

б) внепеченочный холестаз (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 × 88¹/₁₆.
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