



# Основные синдромы поражения печени: диагностические критерии и тактика ведения цитолитического и холестатического синдромов в поликлинической практике

Л.К.Пальгова

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России

## Введение

Интенсивное развитие медицинских технологий привело к значительному прогрессу в диагностике, лечении и профилактике диффузных заболеваний печени. Прежде всего он обусловлен развитием молекулярно-биологических и иммунохимических методов диагностики, благодаря которому удалось верифицировать структуру гепатотропных вирусов, выяснить механизмы развития аутоиммунных заболеваний печени и предложить критерии их диагностики, выяснить предикторы прогрессирования ряда заболеваний и оценить прогноз развития осложнений.

Однако в реальной амбулаторной практике не всегда удается использовать весь арсенал диагностических методик, и, что самое главное, своевременное выявление основных синдромов поражения печени может оказаться достаточным для правильного определения тактики ведения пациента. Такой подход позволяет четко регламентировать объем и последовательность назначения диагностических процедур, избежать ненужных малоинформативных дорогостоящих исследований без обоснованных показаний.

## Основные клинические синдромы диффузных заболеваний печени

Выделяют от 9 до 13 основных синдромов поражения печени, имеющих между собой клинические и патогенетические связи.

**К основным клиническим синдромам поражения печени относятся:**

1. Цитолитический синдром.
2. Синдром холестаза.
3. Иммуновоспалительный синдром.
4. Печеночно-клеточная недостаточность.
5. Быстро прогрессирующая (фульминантная) печеночная недостаточность.
6. Печеночная (портосистемная) энцефалопатия.
7. Портальная гипертензия.
8. Гиперспленизм.
9. Отечно-асцитический синдром.
10. Синдром гипердинамической циркуляции и нарушение водного баланса.
11. Печеночно-почечный (гепаторенальный) синдром.
12. Печеночно-легочный синдром.
13. Синдром патологической регенерации и опухолевого роста.

В настоящей статье будут рассмотрены первые два синдрома. Краткая характеристика синдромов, оставшихся за пределами разбора, суммирована в табл. 1. В последующих

публикациях планируется рассмотреть возможности поликлинического мониторинга и коррекции остальных синдромов поражения печени.

В данной статье учтены рекомендации научных форумов, согласительных документов, а также суммированы материалы, предложенные в методических и учебных пособиях, клинических руководствах и научных публикациях последних лет.

При формировании программы ведения больных хроническими заболеваниями печени необходимо определить цель и общие методические подходы к лечению, так как даже после верификации диагноза и получения назначений узких специалистов пациент остается под наблюдением участкового или семейного врача, который должен мониторировать его состояние и адекватно оценивать эффективность назначенной терапии.

Как правило, целью лечения диффузных заболеваний печени является увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества, т.е. уменьшение выраженности симптомов, связанных с болезнью. Методические подходы к лечению, в связи с гетерогенностью заболеваний, заключаются в устранении причинного фактора – этиотропная терапия, прерывании или уменьшении его воздействия на организм – патогенетическая и/или противовоспалительная, профилактике и/или лечении прогрессирования патологии – антифибротическая терапия, уменьшении клинических проявлений заболевания – синдромная и симптоматическая терапия. Режим проведения лечебных мероприятий зависит от стадии заболевания, и при компенсированной стадии ограничения минимальны, в периоды обострения или декомпенсации важной составляющей лечения является соблюдение режима, регламентированного конкретно каждой нозологией, приоритетным клиническим синдромом, а также наличием сопутствующей или ассоциированной патологии.

## Цитолитический синдром

**Цитолиз** – важнейший синдром, выраженность и этиология которого определяют стратегию лечения, например, хронических гепатитов и цирроза печени. Синдром цитолиза развивается при повреждении гепатоцитов разной этиологии (вирусной, токсической, аутоиммунной и т.д.) и выражается в некрозе гепатоцитов, их дистрофии, повышении проницаемости мембран. Цитолиз и воспалительные изменения (инфильтрация) в печени являются основой определения степени воспалительно-некротической активности при заболеваниях печени. Выделяют **прямые**



Таблица 1. Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика основных синдромов поражения печени (адаптировано по И.Ю.Иванникову, В.Е.Сюткину, 2003)

Синдром	Возможные клинические признаки	Основные лабораторные признаки	Данные инструментального исследования
Цитолиз	Лихорадка Желтуха Слабость Тошнота Рвота Геморрагические проявления	Повышение активности АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛДГ Гипербилирубинемия за счет прямой и непрямой фракций	
Холестаз	Кожный зуд Желтуха Стеаторея Остеопения Ксантомы Гемералопатия Геморрагический синдром	Гипербилирубинемия за счет прямой фракции Повышение активности ЩФ, ГГТП, 5'-нуклеотидазы, лецитинхолестеринацетилтрансферазы Гиперлипидемия Гипопротеинемия Увеличение содержания меди, гаптоглобина и желчных кислот Снижение содержания жирорастворимых витаминов	Желчная гипертензия, холелитиаз, опухоли головки поджелудочной железы, фатерова соска, стриктуры желчных протоков
Печеночно-клеточная недостаточность	Желтуха Отеки Геморрагический синдром Гинекомастия Дисменорея Энцефалопатия Инверсия сна	Гипоальбуминемия Гипопротеинемия Гипохолестеринемия Гипербилирубинемия Снижение активности холинэстеразы	Изменения ЭЭГ
Быстропрогрессирующая печеночная недостаточность	Энцефалопатия Полиорганная недостаточность Геморрагический синдром	Гипогликемия Коагулопатия Билирубин-ферментная диссоциация	
Иммуновоспалительный синдром	Лихорадка Артралгии Миалгии Кожные проявления Многочисленные системные внепеченочные проявления	Высокая СОЭ Гипергаммаглобулинемия Увеличение ЦИК, IgA, M, G, СРБ Специфические антитела LE-клетки РФ Ложноположительная РВ	
Портальная гипертензия	Асцит Спленомегалия «Голова медузы» Желудочно-кишечные кровотечения	Тромбоцитопения Лейкопения Анемия	Расширение вен воротной системы Замедление кровотока Коллатерали Варикозное расширение вен пищевода Портальная гастропатия
Печеночная энцефалопатия	Конструктивная апраксия Инверсия сна Астериксис Нарушения при выполнении психометрических тестов	Гипераммониемия	Изменения ЭЭГ Нарушение частоты мерцания
Синдром гиперспленизма	Увеличение селезенки	Лейкопения Тромбоцитопения Анемия	Перераспределение радиофармпрепарата в селезенку Спленомегалия на УЗИ и КТ
Гипердинамическая циркуляция	Гипотония Тахикардия	Гипонатриемия Гипоосмолярность Избыток сывороточных вазоконстрикторов	Изменение регионального кровотока
Гепаторенальный синдром	Олигурия Нарастающая острая почечная недостаточность Неэффективность восполнения ОЦК	Гиперкалиемия Гипонатриемия Гипонатриурия Нормостенурия	Вазоконстрикция почечных артериол
Печеночно-легочный синдром	Дыхательная недостаточность	Артериальная гипоксемия Дыхательный алкалоз	Ортодексия Гипервентиляция
Синдром патологической регенерации и опухолевого роста	Увеличение и уплотнение печени Бугристость печени Лихорадка Похудение	Лейкоцитоз Увеличение СОЭ Анемия Повышение $\alpha$ -фетопротеина	Очаговые изменения на УЗИ, КТ, скинтиграфии ПЭТ

**Примечание.** ЭЭГ – электроэнцефалограмма; ЦИК – циркулирующий иммунный комплекс; Ig – иммуноглобулин; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; РВ – реакция Вассермана; ОЦК – объем циркулирующей крови; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.

**признаки цитолитического синдрома**, к которым относятся желтуха, потемнение мочи, посветление кала, лихорадка – при выраженном цитолизе, гепатомегалия, спленомегалия, и **косвенные признаки**: боль в области печени или тяжесть в правом боку, отличительной особенностью которой является усиление при физической нагрузке. Очень часто пациенты просто описывают болевой синдром как «чувство правого бока». При снижении дезинтоксикационной функции (развитии печеночно-клеточной недостаточности) появляются астения, тошнота, рвота.

В реальной жизни мы встречаемся со стертыми клиническими проявлениями синдрома цитолиза, и первостепенное значение имеет выраженность лабораторных маркеров данного состояния. Существует более 3 тыс. ферментов и их изоформ, которые реагируют на повреждение гепатоцитов. Некоторые из них относятся к органоспецифичным – т.е. повышение их активности или выявление в сыворотке крови может быть зарегистрировано только при нарушении целостности гепатоцита. Это урокиназа, гистидаза и орнитилкарбамилтрансфераза. К сожалению, несмотря на высокую чувствительность и специфичность указанных ферментов, методики их определения очень сложны и не автоматизированы. Поэтому в ежедневной практической работе для выявления цитолитического синдрома мы используем оценку содержания прямого и непрямого билирубина и активность индикаторных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП). Индикаторными они называются потому, что повышение их активности в сыворотке крови свидетельствует о повреждении гепатоцитов. Важно знать, что АЛТ и АСТ не относятся к органоспецифическим ферментам печени, и поэтому необходимо оценивать состояние миокарда, наличие физических перегрузок и даже сезонность при оценке результатов. АЛТ, ГГТП, ЛДГ являются цитоплазматическими, глутаматдегидрогеназа – митохондриальным, АСТ – цитоплазматически-митохондриальным ферментами. Это может помочь при оценке тяжести повреждения гепатоцитов, а иногда при уточнении его этиологии. Для правильной интерпретации активности ферментов при заболеваниях печени предложены разные коэффициенты соотношения их активности. Эти коэффициенты в период увлечения «сложными и высокотехнологичными методами» были незаслуженно вытеснены из практики. Тем не менее их дифференциально-диагностическая значимость никем не оспаривается, положительно оценивается во многих научных публикациях и находит широкое применение в ежедневной практике.

Таким образом, **лабораторными маркерами цитолитического синдрома являются**:

1. Повышение в сыворотке крови активности индикаторных ферментов: АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛДГ.
2. Изменение соотношения индикаторных ферментов (табл. 2).
3. Гипербилирубинемия за счет одновременного повышения прямой и непрямой фракции.

**Заболевания, протекающие с синдромом цитолиза:**

- вирусные гепатиты: острые и хронические;
- токсические гепатиты разного генеза, включая алкогольные и индуцированные химическими агентами разного происхождения;
- неалкогольная жировая болезнь печени: неалкогольный стеатогепатит;
- аутоиммунные болезни печени;
- болезни накопления – гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова;
- цирроз печени при сохранении достаточного количества метаболически активных гепатоцитов;

- острая жировая дистрофия печени беременных, HELLP-синдром;
- паразитарные заболевания печени: синдром цитолиза наблюдается редко – 5–30% больных.

В данной статье мы касаемся общего направления диагностического и лечебного действия поликлинического врача при выявлении основных синдромов, не выделяя нозологических особенностей проявлений цитолиза.

Программа лечения больных с синдромом цитолиза включает этиотропный и патогенетический подходы. Этиотропная терапия в настоящее время очень четко регламентирована протоколами лечения вирусных гепатитов разной этиологии и болезней накопления. В повседневной жизни процесс верификации диагноза занимает значительное количество времени, и даже на период диагностического поиска при выявлении синдрома цитолиза вполне обоснованным будет назначение патогенетической терапии. В случае же невозможности, по каким-то причинам, проведения этиотропной терапии восстановления поврежденных мембран гепатоцитов и его органелл позволит уменьшить прогрессирование заболевания, что, соответственно, будет предупреждать развитие фиброза в зоне некровоспаления.

Независимо от причинного фактора в основе цитолитического синдрома лежит повреждение и разрушение мембран собственно печеночной клетки, ее митохондрий, лизосом, микросом и лизис ядра гепатоцита. Мембранодеструкция обусловлена нарушением баланса фосфолипидов. Только в определенном соотношении липидно-белкового комплекса обеспечивается адекватная гибкость и текучесть мембран. Основным структурным и функциональным компонентом любых мембран является фосфатидилхолин. Фосфатидилхолин обеспечивает текучесть клеточных и субклеточных мембран, а также модулирует активность связанных с мембраной ферментов (АЛТ, АСТ, ЛДГ, частично ГГТП), рецепторов и цитокинов.

Стандартом мембранопротективной терапии на сегодня являются эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). Термины

**Таблица 2. Диагностическое значение характера соотношения ферментов**

Коэффициент Де Ритиса АЛТ/АСТ		
1	Воспалительный тип	$\leq 1$
2	Некротический тип	$\geq 2$
3	Острый гепатит	1–3
4	Хронический гепатит, активная фаза Острый алкогольный гепатит	3–6
5	Алкогольный цирроз	$\geq 6$
6	Метастатическая печень	$\geq 6$
Соотношение ГГТП/АСТ		
1	Гемолитическая желтуха	$\geq 12$
2	Гепатоцеллюлярная желтуха	$\leq 12$
Соотношение ЛДГ/АСТ		
1	Острый вирусный гепатит Токсический гепатит	$\leq 1$
2	Хронический гепатит Острый алкогольный гепатит Цирроз печени	1–3
3	Алкогольный цирроз Обструктивная желтуха с коротким анамнезом	3–6
4	Билиарный цирроз Продолжительная обструктивная желтуха Гепатоцеллюлярная карцинома/печень с метастазами	$\geq 6$

ЭФЛ и полиенилфосфатидиловые молекулы (PPL в зарубежной литературе) обозначают четко определенный высокоочищенный экстракт соевых бобов со стандартным содержанием 3-sn-фосфатидилхолина на уровне 73–79% или 92–96%. Такое содержание ЭФЛ обеспечено технологией изготовления оригинального препарата Эссенциале форте Н (табл. 3). Производители большинства других препаратов на основе фосфолипидов не указывают, какие именно фосфолипиды содержатся в препарате. Степень их очистки неизвестна. Таким образом, Эссенциале форте Н содержит уникальные фосфолипиды EPL (ЭФЛ) с оптимальной концентрацией 3-sn-фосфатидилхолина.

С точки зрения воздействия ЭФЛ на цитолитический синдром мы не должны механистически воспринимать его действие – только как молекулу, встраивающуюся в мембрану гепатоцита. Все это так, но реализация этого эффекта усиливается следующими свойствами ЭФЛ: снижением интенсивности оксидативного стресса, активацией ферментов эндогенной антирадикальной защиты и других, расположенных в мембране, фосфолипидзависимых ферментов, ингибированием фактора некроза опухоли  $\alpha$  и других провоспалительных цитокинов. Воздействуя на цитолиз гепатоцитов, Эссенциале форте Н предотвращает развитие фиброза и оказывает прямой антифибротический эффект на уже измененные ткани печени. ЭФЛ способствуют абсорбции холестерина в кишечнике и его экскреции с желчью, что ведет к снижению уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности в крови.

При назначении ЭФЛ при неалкогольном стеатогепатите, ассоциированном с сахарным диабетом или инсулинорезистентностью, мы опираемся на известную способность ЭФЛ улучшать функции инсулиновых рецепторов за счет увеличения активности липопротеидлипазы и глицеридлипазы. При цитолитическом синдроме, обусловленном приемом алкоголя, всегда имеет место цитолиз ацинарных клеток поджелудочной железы, и способность ЭФЛ блокировать триглицеридлипазу дополнительно уменьшает выраженность липоматоза поджелудочной железы.

При химически индуцированном цитолитическом синдроме эффективность ЭФЛ обусловлена в большей степени антиоксидантным эффектом препарата и его прямым мембранопротекторным действием. Таким образом, с помощью полиненасыщенных фосфатидилхолинов в ЭФЛ уменьшается жесткость мембраны и увеличиваются ее гибкость и текучесть, что способствует активации мембранозависимых процессов обмена веществ в клетке. У здорового человека на 100 г печени приходится 12–14 г ЭФЛ, причем наибольшее их содержание имеет место в мембранах митохондрий (92%), яд-

ра, эндоплазматического ретикулума (по 85%), т.е. в важнейших энергетических, определяющих клеточную дифференциацию (а значит, и регенерацию) органеллах и транспортных структурах гепатоцитов. Несмотря на наличие на рынке России целого ряда препаратов, содержащих ЭФЛ, только препарат Эссенциале форте Н является оригинальным. В настоящее время проведено более 250 клинических исследований с применением именно оригинального препарата с содержанием 3-sn-фосфатидилхолина 76% (Эссенциале форте Н) и 93% (Эссенциале); среди них более 45 простых слепых, не менее 19 двойных слепых исследований. В исследованиях принимали участие около 13,5 тыс. пациентов с разными заболеваниями печени, в том числе с хроническими вирусными гепатитами, заболеваниями печени, сопряженными с диабетом типа 2 и ожирением, а также с алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени, с циррозом печени, печеночной недостаточностью, с поражениями печени, вызванными лекарственными средствами, токсическими веществами, профессиональными вредностями. Показано, что препарат на основе ЭФЛ (содержание не менее 76% 3-sn-фосфатидилхолина) эффективен в отношении клинических симптомов и лабораторных данных, особенно синдрома цитолиза, а также морфологических изменений при заболеваниях печени; продемонстрирован благоприятный профиль безопасности препарата.

Длительность лечения ЭФЛ определяется выраженностью цитолитического синдрома, нозологией и целями терапии. При повышении активности АЛТ и/или АСТ выше 5–10 норм, при исключении аутоиммунного гепатита, необходимо парентеральное введение (5–20 мл) препарата в течение 10–15 дней, с одновременным или последующим переходом на прием внутрь. Надо отметить, что имеет место дозозависимый эффект, и доза Эссенциале форте Н должна выдерживаться в пределах 6 капсул в сутки с обязательным условием приема во время еды для обеспечения полной биодоступности. Согласно многочисленным исследованиям и собственному опыту для купирования или снижения интенсивности цитолиза необходим курс от 1 до 3 мес непрерывного приема. С антифибротической целью длительность приема должна составлять не менее 3–6 мес. Наибольший описанный в исследованиях срок непрерывной терапии включает 3 года у пациентов с наличием гепатита С, не получающих противовирусную терапию.

**Синдром холестаза** – уменьшение или отсутствие поступления желчи в двенадцатиперстную кишку вследствие нарушения ее образования, экскреции и/или выведения. Патологический процесс может локализоваться на любом участке, от синусоидальной мембраны гепатоцита до дуоденального сосочка.

Таблица 3. Сравнение состава препаратов на основе фосфолипидов

Торговое наименование	Эссенциале форте Н	Резалют Про	Эссливер Форте
Производитель	A.Nattermann and Cie., GmbH, Германия	R.P.Scherer, GmbH & Co. KG, Германия	Nabros Pharma, Pvt. Ltd., Индия
МНН	Фосфолипиды	Фосфолипиды	Поливитамины + фосфолипиды
Состав	Фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% 3-sn-фосфатидилхолина – 300 мг (EPL, ЭФЛ)	Липоид PPL 600–600 мг с содержанием фосфолипидов 300 мг	Фосфолипиды (ЭФЛ), содержащие фосфатидилхолин 29%
Характеристика активного ингредиента	76% 3-sn-фосфатидилхолина	Фосфолипиды Без четкого указания на количество фосфатидилхолина	29% фосфатидилхолина
<b>Примечание.</b> МНН – международное непатентованное наименование.			



Согласно классификации E.Kuntz и H.-D.Kuntz (2008 г.), синдром холестаза может быть подразделен на следующие группы:

- I. По длительности процесса:
  1. Острый холестаз.
  2. Хронический холестаз.
- II. По наличию желтухи:
  1. Холестаз без желтухи.
  2. Холестаз с наличием желтухи.
- III. По состоянию гепатоцитов:
  1. Без повреждения гепатоцитов.
  2. С повреждением гепатоцитов.
- IV. По характеру и локализации поражения:
  1. Функциональный: врожденный и приобретенный.
  2. Механический:
    - внутрипеченочная обструкция:
      - неполная.
    - внепеченочная обструкция:
      - неполная;
      - полная.

**Клинические проявления синдрома холестаза** вариабельны, и их выраженность зависит от длительности развития холестатического синдрома, его локализации и, конечно, причинного фактора.

В качестве основных патогномоничных признаков можно выделить следующие:

- Ксантомы и ксантелазмы.
- Желтуха, потемнение мочи, ахоличный стул.
- Боль в области печени. Характер и интенсивность болевого синдрома определяются наличием или отсутствием билиарной обструкции и, в отличие от синдрома цитолиза, усиления интенсивности болевого синдрома от физической нагрузки не отмечается, достаточно часто выявляется связь с приемом пищи.
- Геморрагические проявления вследствие недостатка синтеза К-зависимых факторов свертывания крови.
- Гемералопатия – снижение адаптации зрительного аппарата к сумеркам вследствие недостатка витамина А.
- Остеопения – печеночная остеодистрофия.
- Периферическая нейропатия, мозжечковая атаксия, дистрофия сетчатки вследствие недостатка витамина Е (наблюдается преимущественно у детей).

Очень часто основным и подчас единственным симптомом первичных холестатических заболеваний является кожный зуд. Надо отметить довольно быструю реакцию врачей поликлиник на выявление гепатобилиарной патологии при появлении кожного зуда. Однако не всегда в ал-

горитм исследования включают полный объем лабораторных маркеров. Получив нормальные показатели активности АЛТ, АСТ и общего билирубина, преждевременно делать вывод об отсутствии «печеночной» причины кожного зуда. Сывороточные маркеры холестаза предусматривают оценку экскреторных ферментов – т.е. ферментов, которые в норме экскретируются с желчью, но при появлении препятствия оттока желчи всасываются в кровь и определяются в повышенных количествах в сыворотке крови. Основные лабораторные маркеры синдрома холестаза представлены в табл. 4.

Следует отметить, что установление причины синдрома холестаза в амбулаторных условиях является нелегкой задачей и требует обязательной нозологической верификации (табл. 5). Составление программы лечения даже при выявлении клинических и лабораторных маркеров холестаза невозможно без исключения холелитиаза, опухоли головки поджелудочной железы и большого дуоденального соска, холангиокарциномы. Эти заболевания должны в первую очередь рассматриваться в диагностическом поиске с использованием методов визуализации и эндоскопии. Возможности современных методов визуализации очень широки, и задача врача поликлиники – правильно сформулировать показания к их проведению.

Инструментальными методами диагностики холестаза являются:

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ);
- рентгенологические методы исследования: рентгенологическое исследование органов брюшной полости, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография;
- эзофагогастродуоденоскопия;
- эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография;
- пункционная биопсия печени.

При выявлении биохимических и клинических маркеров холестаза обязательным является скрининг на аутоиммунные заболевания печени. В качестве 1-й линии можно определить титры специфических антител AMA, ANA и ASMA и далее следовать протоколам диагностики и лечения холестатических заболеваний печени.

В наблюдениях W.Gerok, H.E.Blum и Е.Г.Бурдиновой в поликлинической практике более чем в 80% холестатический синдром представлен необструктивными формами, и это, как правило, хронические вирусные, лекарственные гепатиты и алкогольные поражения печени. Согласно многочисленным научным публикациям, методическим рекомендациям EASL по лечению холестатических заболеваний препаратом 1-го ряда считается урсodeоксихолевая кислота (УДХК). Показанием для назначения УДХК является первичный билиарный цирроз с синдромом холестаза и повышением значения щелочной фосфатазы (ЩФ) и ГГТП в сыворотке крови. Длительность терапии определяется конкретной клинической задачей. При первичном

**Таблица 4. Лабораторные маркеры холестаза (по E.Kuntz, H.-D. Kuntz, 2008; с дополнениями)**

Показатель	Уровень
Желчные кислоты в сыворотке крови	↑
ЩФ, ГГТП, 5'-нуклеотидаза, лецитинхолестеринацетилтрансфераза	↑
Холестерин, фосфолипиды, липопротеид, триглицериды	↑
Билирубин	Норма или ↑ за счет прямой фракции
Медь, церулоплазмин	↑
IgA, IgM	↑
Антитромбин III, гаптоглобин	↑
Международное нормализованное отношение	↑
Кальций	↓
Жирорастворимые витамины А, К, D, Е	↓



#### РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

##### ЭССЕНЦИАЛЕ ФОРТЕ Н

Внутрь. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды (примерно 1 стакан).

Для подростков старше 12 лет и с массой тела более 43 кг, а также для взрослых Эссенциале форте Н рекомендуется принимать по 2 капсулы 3 раза в сутки во время еды.

Как правило, продолжительность применения не ограничена.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.



Таблица 5. Основные причины синдрома холестаза (адаптировано по W.Gerok, H.Blum, 2009)

Обструктивный холестаз	Необструктивный холестаз
<b>Внепеченочная обструкция:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• холелитиаз</li> <li>• холангиокарцинома</li> <li>• сдавление желчных путей: лимфатические узлы, опухоли поджелудочной железы</li> <li>• холангит, перихолангит</li> </ul>	<b>Первичные (гепатогенные) холестатические поражения:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• вирусные гепатиты</li> <li>• лекарственные гепатиты</li> <li>• аутоиммунный гепатит</li> <li>• функциональные заболевания желчных путей</li> </ul>
<b>Более редкие:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• панкреатит, кисты поджелудочной железы</li> <li>• паразитарные инвазии: описторхоз, лямблиоз, амебиаз</li> <li>• кисты общего желчного протока</li> <li>• дивертикулы двенадцатиперстной кишки</li> <li>• атрезия желчных протоков</li> </ul>	<b>Более редкие:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• первичный билиарный цирроз</li> <li>• холестатический гепатоз беременных</li> <li>• наследственно обусловленные формы холестаза: синдром Байлера, синдром Аладжиля, синдром ТНСА, синдром Дабина–Джонса, синдром Ротора</li> </ul>
<b>Внутрипеченочная обструкция:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• внутрипеченочные опухоли или метастазы</li> <li>• гепатолитиаз</li> </ul>	<b>Вторичные холестатические поражения:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• вторичный билиарный цирроз</li> </ul>
<b>Более редкие:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• первичный склерозирующий холангит</li> <li>• воспаление и фиброз в области портальных полей</li> </ul>	<b>Более редкие:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• правожелудочковая сердечная недостаточность</li> <li>• протопорфиринурия</li> <li>• полное парентеральное питание</li> <li>• сепсис</li> <li>• болезни накопления</li> <li>• инфильтративные поражения печени: саркоидоз, злокачественные опухоли</li> </ul>

Таблица 6. Типы лекарственных поражений печени

	АЛТ	ЩФ	ГТП	АЛТ/ЩФ
Цитолитический	>2 норм	Норма	≥3≤5 норм	>5
Холестатический	Норма	>2 норм	≥5 норм	<2
Смешанный	>2 норм	>2 норм	≥5 норм	2–5

билиарном циррозе рекомендовано пожизненное применение УДХК в дозах 10–25 мг на 1 кг массы тела. В случаях развития лекарственных поражений печени с наличием холестаза терапия должна продолжаться не менее 90 дней, даже при более раннем снижении биохимических маркеров холестаза. При назначении УДХК важно помнить, что лечение необходимо проводить под контролем врача, поскольку есть данные о токсичных эффектах литохолевой желчной кислоты (метаболита УДХК). При гепатоцеллюлярных формах холестаза оправдано назначение ЭФЛ, поскольку фосфолипиды оказывают протективное действие на холерез путем активации АТФ-зависимого транслокатора, острая и хроническая билиарная обструкция с резко выраженным синдромом желчной гипертензии приводит к быстрому повреждению мембранных комплексов гепатоцита, целесообразность назначения мембранопротекторов подтверждена морфологически.

Очень важно при составлении программы коррекции синдрома холестаза учитывать наличие дефицита жирорастворимых витаминов, кальция и цинка и проводить их коррекцию. Но мы должны иметь в виду, что в современных условиях полиморбидности пациентов дополнительные назначения лекарственных средств могут спровоцировать нежелательные лекарственные взаимодействия.

Таким образом, ведение больных с синдромом холестаза в поликлинических условиях зависит от конкретной нозологии. При подозрении на обструктивную форму необходимо своевременное направление пациентов в специализированные стационары для решения вопроса о методах желчной декомпрессии: холецистэктомия, папиллотомия, бужирование или стентирование стриктур, реконструктивные операции. Только при необструктивных амбула-

торных формах холестаза решается вопрос о назначении патогенетической терапии УДХК или S-адеметионином (Гептралом), нормализации микробиоценоза кишечника, симптоматической терапии.

### Сочетание синдрома цитолиза и холестаза

В ежедневной практике одновременно цитолиз и холестаз могут встречаться в случае наличия сочетанной патологии, например при сочетании хронического вирусного гепатита и холелитиаза, при атипичном течении аутоиммунного гепатита, ранее называвшегося синдромом иммунного перекреста. Алкогольные гепатиты, как правило, протекают с синдромом внутрипеченочного и каналикулярного холестаза. Достаточно часто встречаются и при этом достаточно редко своевременно диагностируются лекарственные поражения печени. Лекарственным поражениям печени посвящено большое количество публикаций и исследований. Но с учетом обсуждаемой темы хотелось бы напомнить, что есть лекарственные препараты, оказывающие прямое гепатотоксическое действие, и препараты, избирательно вызывающие холестаз или стеатоз. При помощи исследования активности двух ферментов и определения их соотношения (табл. 6) можно оценить тип лекарственных поражений и выбрать гепатопротекторный препарат с целевым эффектом. Как уже было сказано, при цитолитическом или гепатоцеллюлярном типе рекомендованы ЭФЛ, смешанный тип наиболее эффективно корректируется S-адеметионином, холестатический вариант предусматривает назначение УДХК в сочетании с ЭФЛ.

Хотелось бы отметить, что каждый случай изменений функциональных печеночных проб должен быть тщательно проанализирован и оценен с позиций своевременного назначения препарата с гепатотропным эффектом и в то же время ограничения пациента от полипрагмазии.

Выделение основных синдромов патологии печени позволяет определять стратегию ведения пациентов с диффузными заболеваниями печени с последующей стратификацией в рамках конкретных нозологий.



## Список использованной литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Фарматека. 2008; 2: 28–9.
2. Болезни печени по Шиффу. Пер. с англ. под ред. В.Т.Ивашкина, М.В.Маевской, А.О.Буеверова. М., 2011.
3. Буеверов А.О. Российские медицинские вести. 2010; 15 (4): 3–4.
4. Буеверов А.О., Ешану В.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2008; 1: 17–22.
5. Бурдина Е.Г. и др. Вестн. Росздравнадзора. 2012; 2.
6. Герок В., Блом Х.Е. Заболевания печени и желчевыводительной системы. Практ. рук. Пер. с нем. под общ. ред. В.Т.Ивашкина, А.А.Шептулина. М.: МЕДпресс-информ, 2009: с. 33–7.
7. Голованова Е.В. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
8. Иванников И.О., Сюткин В.Е. Общая гепатология. М.: Медпрактика, 2003.
9. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Рук. для врачей. М.: ИД «М-Вести», 2005.
10. Пальгова Л.К. Синдром холестаза. Оценка эссенциальных фосфолипидов с позиций показаний и противопоказаний по результатам экспериментальных и клинических исследований. Медицина. 2011; 6: 54–62.
11. Полунина Т.Е., Маев И.В., Полунина Е.В. Гепатология для практического врача. Авторская академия, 2009.
12. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999.
13. Шульпекова Ю.О. Справ. практ. врача. 2009; 5: 3–7.
14. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2003.
15. Яковенко Э.П. и др. Лечащий врач. 2011; 2: 2–7.
16. Drug-induced hepatitis. Medline Plus. US National Library of Medicine and the National Institutes of Health website. Available at: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000226.htm>. Accessed August 4, 2005.
17. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology 2005; 42 (6): 1399–405.
18. Hepatology A clinical textbook. 2012.
19. Kaplowitz N. Mechanisms of liver cell injury. J Hepatol 2000; 32 (1): 39.
20. Kunz E, Kunz H-D. Hepatology 2008; 937C.
21. Gunderman KJ et al. Cons. Med. 12 (8): 3–7.
22. Marino G, Limmernan HJ. Cur Gastr Reports 2007; 3: 38–48.
23. McDonnell ME, Braverman LE, Patel KP et al. NEJM 2006; 354: 2191–3.
24. Malbi H, Gores GJ, Lemasters JJ. Hepatology 2006; 43: 31–44.
25. Navarro VJ, Senior JR. N Engl J Med 2006; 354 (7): 731–9.
26. Ratzui V, Zelber-Sagi S. Clin Liver Dis 2009; 13 (4): 667–88.