

Основные гепатологические синдромы в практике врача-интерниста

М.А.Макарова^{✉1,2}, И.А.Баранова¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

✉mma123@list.ru

В статье освещены лабораторные и клинико-лабораторные синдромы при диффузных поражениях печени, наиболее часто встречающиеся в повседневной практике врача первичного звена.

Ключевые слова: гепатологические синдромы, цитолиз, холестаз, желтуха.

Для цитирования: Макарова М.А., Баранова И.А. Основные гепатологические синдромы в практике врача-интерниста. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 69–74. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.69-74

Review

Main hepatic syndromes in practice of internist

М.А.Makarova^{✉1,2}, I.A.Baranova¹

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia. 105077, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaia, d. 32

✉mma123@list.ru

Abstract

The article highlights laboratory and clinical laboratory syndromes associated with the diffuse liver lesions, which are most commonly occur in everyday practice of primary care physician.

Key words: hepatic syndromes, cytolysis, cholestasis, jaundice.

For citation: Makarova M.A., Baranova I.A. Main hepatic syndromes in practice of internist. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 69–74. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.69-74

Введение

Заболевания печени являются актуальной проблемой в современной клинической практике врача. Биохимическое исследование крови – общепринятый стандарт оценки функции печени. Однако отдельный биохимический показатель не обладает высокой чувствительностью или специфичностью в отношении какого-либо конкретного заболевания печени. Но их отклонение от нормы, а особенно одновременное изменение нескольких из них, является важным скрининговым признаком патологии органа, требующим дальнейшей углубленной диагностики.

Гепатологические синдромы представляют собой лабораторные или клинико-лабораторные синдромы при диффузных поражениях печени, отражающие повреждение гепатоцитов, нарушения синтетической, экскреторной функций печени, степень иммунопатологических расстройств.

Основные гепатологические синдромы:

- синдром цитолиза;
- желтуха;
- синдром холестаза;
- мезенхимально-воспалительный синдром;
- синдром портальной гипертензии;
- синдром печеночно-клеточной недостаточности.

В настоящей статье речь пойдет о синдромах цитолиза, желтухи, холестаза и мезенхимально-воспалительном синдроме.

Синдром цитолиза

Синдром цитолиза (цитолитический синдром, синдром нарушения целостности гепатоцитов) – неспецифическая реакция клеток печени на действие повреждающих факторов. В основе синдрома лежит нарушение про-

ницаемости мембран клеток, их органелл, что приводит к выходу внутриклеточных ферментов в плазму крови. Иногда повреждаются только клеточные мембраны, чаще – еще и цитоплазма, а также отдельные клетки в целом. Все же главным расстройством в цитоплазме следует считать изменение проницаемости клеточных мембран. Обычно на начальных стадиях цитолиза изменяется состояние липидного слоя мембран (в частности, нарастает перекисное окисление липидов), и оболочка гепатоцита становится более проницаемой для ряда субстанций, в первую очередь для внутриклеточных ферментов. Важно подчеркнуть, что цитолиз в типичной ситуации не тождественен некрозу клетки. Цитолитический процесс может поражать незначительное количество гепатоцитов, но нередко он более распространен, захватывает огромное количество свободных клеток [1, 2].

Лабораторная диагностика

Индикаторами цитолиза являются следующие ферменты [3]:

- аланинаминотрансфераза (АЛТ);
- аспаратаминотрансфераза (АСТ);
- γ-глутамилтранспептидаза (ГГПТ);
- лактатдегидрогеназа – ЛДГ (5-я фракция);
- глутаматдегидрогеназа (ГДГ);
- альдолаза и др.

Следует также учитывать, что АЛТ, ГГПТ, ЛДГ являются цитоплазматическими ферментами, ГДГ – митохондриальным, АСТ – цитоплазматически-митохондриальным ферментом. Это важно знать для косвенной оценки тяжести повреждения гепатоцитов, а иногда и для уточнения его этиологии.

Повреждающие факторы в зависимости от этиологии заболевания могут быть разными. К ним относятся: разру-

шающее действие гепатотропных вирусов при вирусных гепатитах, токсическое действие алкоголя, лекарственных препаратов, липотоксичность при неалкогольной болезни печени, нарушение секреции и транспорта желчных пигментов при холестатических заболеваниях, разные аутоиммунные нарушения, болезни накопления, дефициты различных ферментов, наследственные и генетические нарушения, паразитарные заболевания, острая жировая дистрофия печени у беременных и др.

В оценке степени выраженности патологического процесса в печени основное значение придается активности аминотрансфераз АЛТ и АСТ.

Для диагностики гепатоцеллюлярных повреждений АЛТ считается более специфичной, чем АСТ, поскольку она преимущественно находится в печени и лишь в малых количествах представлена в других тканях.

АСТ также присутствует в сердце, скелетной мускулатуре, почках и поджелудочной железе. Повышение АСТ может наблюдаться при повреждении одного из этих органов, рабдомиолизе.

Биохимические проявления цитолиза по своему диагностическому значению имеют большую значимость, чем клинические изменения, но существенно уступают морфологическим. Если больному не проведено морфологическое обследование, а также для оценки изменений, выявленных в динамике, степень активности процесса оценивают по уровню АЛТ: легкая степень выраженности – АЛТ не превышает 3 норм, средняя – АЛТ от 3 до 10 норм, тяжелая – уровень АЛТ превышает 10 норм.

Диагностическое значение имеют не только значения АСТ и АЛТ, но и их соотношение. Де Ритис разработал диагностический критерий, названный коэффициентом де Ритиса (отношение АСТ к АЛТ). Использование коэффициента де Ритиса актуально лишь при значениях аминотрансфераз выше нормы.

При большинстве заболеваний печени соотношение АСТ/АЛТ < 1. Однако при алкогольном поражении печени характерно соотношение АСТ/АЛТ > 2. Это связано с дефицитом пиридоксаль-5-фосфата у людей, злоупотребляющих алкоголем, который необходим для синтеза АЛТ и в меньшей степени АСТ. Этот дефицит также объясняет, почему у таких людей наблюдается умеренное (<300 Ед/л) повышение уровня АЛТ и АСТ [4].

Очень высокие уровни аминотрансфераз (>500 Ед/л при норме 40 Ед/л и менее), указывающие на острый гепатоцеллюлярный некроз или повреждение, обычно наблюдаются при:

- остром вирусном гепатите;
- токсическом или лекарственном гепатитах;
- ишемическом гепатите или инфаркте печени.

Высокие уровни аминотрансфераз сохраняются в течение нескольких дней, а в случае вирусных гепатитов – недель. Степень их повышения не отражает выраженность поражения печени. Для оценки тяжести и прогноза большую информацию дают повторные измерения. Снижение к нормальному уровню свидетельствует о восстановлении печеночной ткани. Однако, если снижение уровня аминотрансфераз сопровождается повышением билирубина, протромбинового времени или международного нормализованного отношения, это свидетельствует о развитии фульминантной печеночной недостаточности, при которой уменьшается число клеток печени, из которых выходят ферменты [4].

Причиной значимого повышения уровня аминотрансфераз могут быть:

- обострение аутоиммунного гепатита;
- реактивация хронического вирусного гепатита В;
- острый синдром Бадда–Киари;
- острая жировая дистрофия у беременных;
- прохождение камня через общий желчный проток.

Повышение аминотрансфераз средней степени выраженности (300–500 Ед/л) наблюдается при хронических заболеваниях печени (например, хроническом гепатите), билиарной обструкции, за исключением случаев, когда прохождение камня через общий желчный проток может приводить к временному высокому (тысячи Ед/л) повышению аминотрансфераз [4].

Легкое повышение аминотрансфераз (<300 Ед/л) неспецифично и часто может быть при:

- циррозах печени после вирусных гепатитов;
- неалкогольных жировых гепатозах;
- внутрипеченочном холестазах;
- гепатоцеллюлярном раке.

Аминотрансферазы могут быть в норме при гемохроматозе, повреждении печени метотрексатом или амиодароном, хроническом гепатите С, неалкогольном жировом гепатозе.

Желтуха

Желтуха – синдром, характеризующийся желтушной окраской слизистых оболочек, склер и кожи, развивающийся вследствие накопления в крови избыточного количества билирубина.

Желтуха ложная (псевдожелтуха) – желтушное окрашивание кожи (но не слизистых оболочек!) вследствие накопления в ней каротинов при длительном и обильном употреблении в пищу моркови, апельсина, тыквы, а также возникающая при приеме внутрь акрихина, пикриновой кислоты и некоторых других препаратов.

Клиническая картина

Истинную желтуху выявляют при осмотре, который необходимо проводить днем или при освещении лампой дневного света. Раньше всего желтушное окрашивание заметно при осмотре склер, нижней поверхности языка и мягкого неба. Видимая желтуха наблюдается при гипербилирубинемии свыше 34 мкмоль/л. Желтушное окрашивание кожи может быть различных оттенков. Оттенки и интенсивность окрашивания зависят от концентрации желчных пигментов в крови, природы желтухи и ее длительности.

Классификация

Причиной любой желтухи является нарушение равновесия между образованием и выделением билирубина. Традиционно у людей любого возраста выделяют 3 вида желтухи: надпеченочную (гемолитическую), печеночную (паренхиматозную) и подпеченочную (механическую).

Надпеченочная желтуха обусловлена чрезмерным образованием билирубина, превышающим способность печени обеспечить его выведение, и практически всегда связана с повышенным распадом эритроцитов.

Причинами надпеченочной желтухи могут быть:

- гемоглобинопатия (серповидно-клеточная анемия);
- ферментопатии (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы);
- нарушение строения эритроцитов (сфероцитоз);
- неэффективный эритропоэз (siderобластная и В₁₂-дефицитная анемии);
- лекарственные препараты и другие химические соединения (допегит, алкоголь);
- инфекции (микоплазмоз, вирусные инфекции, сепсис);
- несовместимость групп крови и резус-фактора (переливание крови);
- травма форменных элементов крови (разрушение), искусственные клапаны сердца, переохлаждение;
- аутоиммунные приобретенные заболевания (системная красная волчанка, гемолитическая анемия, гепатиты);
- злокачественные заболевания (лейкозы).

Характерные *симптомы и признаки* для надпеченочной желтухи: желтушность кожи (лимонно-желтая окраска) и склер на фоне более или менее выраженной бледности; спленомегалия преобладает над увеличением печени; кожного зуда нет; обычная окраска кала и мочи; анемия, ретикулоцитоз; повышение непрямого билирубина, нормальные уровни трансаминаз, щелочной фосфатазы, холестерина.

Печеночная желтуха – истинная желтуха, возникающая при различных поражениях паренхимы печени. Развивается в результате инфекционного или токсического поражения гепатоцитов и нарушения или полного прекращения их функционирования. Обусловлена нарушениями метаболизма, транспорта и захвата билирубина в гепатоцитах и желчных протоках.

Основные *причины* печеночной желтухи:

- нарушения конъюгации билирубина: синдромы Жильбера, Криглера–Найяра и гепатиты;
- нарушения экскреции билирубина в желчные капилляры (прямая гипербилирубинемия): синдромы Дабина–Джонсона, Ротора; лекарственные воздействия (анаболические стероиды, амиазин и др.); доброкачественная желтуха беременных;
- повреждения (некроз, воспаление и др.) клеток печени (гипербилирубинемия за счет прямой и не прямой фракции): гемохроматоз, дефицит α 1-антитрипсина, болезнь Вильсона–Коновалова, острые и хронические вирусные гепатиты, цитомегаловирус, амебиаз, лептоспироз, инфекционный мононуклеоз, гранулематозы, рак печени первичный, метастатический;
- нарушения оттока желчи по внутрипеченочным желчным протокам (прямая гипербилирубинемия): первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, лекарственные холестатические гепатиты.

В зависимости от механизма патологического процесса в печеночных клетках различают 3 вида печеночной желтухи: печеночно-клеточную, холестатическую и энзимопатическую.

Ведущее значение в патогенезе печеночно-клеточной желтухи, возникающей, как правило, при гепатитах разной этиологии, имеет нарушение проницаемости и целостности мембран гепатоцитов с выходом прямого билирубина в синусоиды, а затем в кровеносное русло.

Характерные *симптомы и признаки* печеночно-клеточной желтухи:

- яркая желтушность кожи (шафраново-желтый, красноватый цвет кожи, так называемая «красная желтуха»);
- кожный зуд, однако менее выраженный, чем при подпеченочной желтухе;
- гепатомегалия, возможна спленомегалия;
- темная моча («цвета пива»);
- иногда геморрагический синдром;
- повышение в сыворотке крови общего билирубина с преобладанием прямого, АСТ, АЛТ, ЛДГ, тимоловой пробы; билируинурия и повышение уробилиновых тел в моче;
- нарушение синтетической функции печени (гипоальбуминемия, гипохолестеринемия, снижение протромбина и других факторов свертывания крови).

Холестатическая желтуха (внутрипеченочный холестаз) клинически сходна с подпеченочной желтухой.

Энзимопатическая желтуха обусловлена недостаточностью ферментов, ответственных за захват, конъюгацию или экскрецию билирубина. Например, доброкачественные гипербилирубинемии (в том числе синдром Жильбера) проявляются хронической или перемежающейся желтухой без выраженного первичного изменения структуры и функции печени и без явных признаков гемолиза и холестаза.

Подпеченочная желтуха развивается в результате частичной или полной непроходимости желчевыводящих путей с нарушением пассажа желчи в кишечник.

Основные *причины* подпеченочной желтухи:

- инфекционные заболевания: восходящий холангит;
- желчнокаменная болезнь: холедохолитиаз;
- травма: стриктура желчного протока;
- злокачественные новообразования: рак желчного протока, в том числе дуоденального сосочка, рак поджелудочной железы.

Характерные *симптомы и признаки* подпеченочной желтухи: зеленоватый оттенок желтухи; выраженный кожный зуд; темная моча; постоянно или периодически обесцвеченный кал; нарушение всасывания жиров приводит к стеаторее, похудению, дефициту жирорастворимых витаминов (А, D, К, Е); плотная, увеличенная печень; преимущественное повышение прямого билирубина, щелочной фосфатазы, холестерина, билируинурия.

Основные принципы лечения желтухи

Режим – в соответствии с тяжестью состояния больного. При установлении диагноза инфекционного заболевания пациенты подлежат госпитализации или переводу в инфекционный стационар или инфекционное отделение многопрофильного стационара.

Диета: при болях в животе – голод до уточнения диагноза; обильное питье; стол №5 по Певзнеру; при циррозе, острой почечной недостаточности – ограничение белка, поваренной соли, жидкости.

Если известна причина желтухи, проводится этиотропное лечение: противовирусная терапия, антибактериальная терапия (исключая гепато- и нефротоксические препараты), удаление конкрементов, резекция опухоли, отмена гепатотоксичных лекарственных средств, дегельминтизация, хирургическое, эндоскопическое восстановление дренажа желчи (баллонная дилатация стриктур, эндопротезирование, билиодигестивные анастомозы) и т.д.

Дезинтоксикационная терапия может включать обильное щелочное питье; внутривенное введение растворов, эфферентная терапия по показаниям (гемодиализ, гемосорбция, плазмаферез, гемофильтрация).

Синдром холестаза (нарушение экскреторной функции печени)

Под холестазом (cholestasis; греч. chole – желчь + stasis – стояние) понимают уменьшение или полное прекращение оттока желчи вследствие нарушения ее образования, экскреции и/или выведения. Патологический процесс может локализоваться на любом участке от синусоидальной мембраны гепатоцита до дуоденального сосочка.

Классификация

Различают внутрипеченочный и внепеченочный холестазы [5, 6].

Внутрипеченочный холестаз обусловлен нарушением образования и транспорта желчи в гепатоцитах или повреждением внутрипеченочных желчных протоков (либо сочетанием этих механизмов). Его причинами могут быть вирусные, алкогольные и другие повреждения печеночных клеток, первичный билиарный цирроз печени. Может наблюдаться у беременных. При невыясненной причине классифицируют как идиопатический.

При внепеченочном холестазе происходит обструкция и/или механическое повреждение внепеченочных желчных протоков. К причинам развития относят: желчнокаменную болезнь, рак головки поджелудочной железы и желчных путей, стенозирующий панкреатит, склерозирующий папиллит, язвенную болезнь с постбульбарной локализацией язвы, полипоз двенадцатиперстной кишки, перихоледохеальный лимфаденит, рак большого сосочка

двенадцатиперстной кишки, врожденный порок развития желчных протоков.

Клиническая картина

Клинические проявления холестаза однотипны и не зависят от этиологии и механизмов его развития. В основе холестаза лежат следующие факторы:

- уменьшение количества или отсутствие желчи в кишечнике;
- избыточное поступление элементов желчи в кровь;
- воздействие компонентов желчи на печеночные клетки и каналы.

При регургитации желчи в кровь появляются такие симптомы, как кожный зуд, желтуха, ксантомы (отложение липидов), темная моча, а также системные поражения: острая почечная недостаточность, развитие острых язв и эрозий в желудке, кровотечения, повышенный риск развития эндотоксемии и септических осложнений.

Характерным клиническим симптомом холестаза является кожный зуд. Зуд кожи может за несколько лет предшествовать желтухе, в связи с чем больные безуспешно лечатся у дерматолога. В развернутой стадии заболевания зуд становится мучительным, нарастают явления интоксикации. Отличительной особенностью кожного зуда при печеночной недостаточности является наличие только вторичных элементов – экскориаций (расчесов), в то время как первичные элементы всевозможных высыпаний, характерных для большинства зудящих дерматозов, отсутствуют. Нет папул, везикул, бугорков, лишь иногда встречаются уртикарии.

Природа кожного зуда окончательно неясна. Традиционно его связывают с задержкой желчных кислот в коже и раздражением нервных окончаний дермы, эпидермиса. Однако прямой связи между выраженностью зуда и уровнем желчных кислот в сыворотке нет. В терминальной стадии холестатических заболеваний печени при развитии печеночной недостаточности зуд уменьшается и даже исчезает, хотя концентрация желчных кислот в крови по-прежнему повышена. В связи с этим предполагают, что зуд также может быть обусловлен веществами (пруритогенами), синтезирующимися в самой патологически измененной печени и далее экскретирующимися в кровь.

Дефицит желчи в кишечнике сопровождается стеатореей, синдромом мальабсорбции, дефицитом жирорастворимых витаминов, нарушением минерализации костей.

Постоянное присутствие в избыточном количестве компонентов желчи в гепатоцитах и канальцах приводит к их некрозу и развитию признаков печеночно-клеточной недостаточности. Если холестаз не разрешается, то через 3–5 лет формируется цирроз печени с развитием асцита, отеков и печеночной энцефалопатии.

При осмотре больного определяют желтуху с зеленоватым оттенком, следы расчесов, ксантомы. Обычно появлению ксантом предшествует длительная гиперхолестеринемия. Разновидность ксантом – ксантелазмы – представляет собой плоские или слегка выступающие мягкие образования желтого цвета, обычно вокруг глаз. Ксантомы могут также наблюдаться в ладонных складках, под молочными железами, на шее, груди или спине. Печень обычно увеличена, а ее пальпаторные свойства, как и при цитолизе, зависят от нозологической единицы. Спленомегалия не характерна, развивается поздно, даже при билиарных циррозах.

Лабораторная диагностика

Биохимическими маркерами холестаза являются следующие ферменты [3]:

- щелочная фосфатаза (ЩФ);
- ГГПТ;

- 5-нуклеотидаза;
- лейцинаминопептидаза;
- холестерин;
- β-липопротеиды;
- фосфолипиды;
- прямой (связанный) билирубин;
- желчные кислоты.

Повышение уровня ЩФ предполагает холестаз, однако этот фермент не специфичен. ЩФ состоит из нескольких изоферментов и находится также в других тканях (например, в плаценте, тонкой кишке, лейкоцитах, почках и особенно в костной ткани).

Повышение уровня ЩФ в сыворотке крови может наблюдаться при физиологических состояниях: период роста, II и III триместры беременности.

Повышение уровня ЩФ отмечается при следующих болезнях: заболеваниях костей (болезнь Педжета, остеомаляция, переломы, асептические некрозы, опухоли, метастатические поражения), гипертиреозе, гиперпаратиреозе, акромегалии, цистаденоме поджелудочной железы, злокачественной лимфоме и других опухолях, сердечной недостаточности.

В то же время в редких случаях при наличии признаков холестаза уровень ЩФ может быть нормальным или даже низким. Это связано с несколькими причинами: врожденной гипофосфатемией, дефицитом магния и цинка (необходимы для активации фермента), пернициозной анемии, гипотиреозом, хакексией, лечением антикоагулянтами.

При высоком уровне ЩФ и нормальном ГГПТ следует предполагать наличие или внепеченочных причин повышения ЩФ, или врожденных дефектов метаболизма желчных кислот.

Повышение ГГПТ является довольно специфичным и постоянным признаком внутрипеченочного холестаза. Исследование этого фермента обязательно при подозрении на холестаз. ГГПТ в основном содержится в мембранах клеток желчных путей, и его повышение в крови связано с обструкцией и заболеваниями желчных путей. Он также увеличивается при хронических заболеваниях печени, опухолях печени и метастазах в печень.

Важно отметить, что ГГПТ не повышается при костных заболеваниях и это позволяет дифференцировать источник повышения ЩФ.

Фермент 5-нуклеотидаза относится к фосфатазам и более специфична, чем ЩФ. Повышается при холестазах любой локализации. Главное отличие от ЩФ – отсутствие реакции 5-нуклеотидазы на костные заболевания. Особенно целесообразно ее определение у детей для дифференцирования физиологического повышения ЩФ от такового при заболеваниях печени.

Прямая гипербилирубинемия является специфичной для холестаза в том случае, если одновременно отмечается повышение уровня ЩФ. Однако гипербилирубинемия является непостоянно и ее наличие свидетельствует о тяжелом поражении гепатоцитов или желчных протоков. В то же время нормальный уровень билирубина не исключает холестаза.

Гиперхолестеринемия является частым, но непостоянным признаком холестаза. Помимо холестаза, она свидетельствует о сохранности синтетической функции гепатоцитов. При выраженных паренхиматозных поражениях печени, а особенно при развитии цирроза печени содержание холестерина в крови падает. Низкий уровень холестерина при холестатических поражениях печени является неблагоприятным прогностическим признаком. При внутрипеченочном, как и при внепеченочном холестазах отмечается гиперлипидемия за счет липопротеидов низкой плотности (α_2 - и β -фракции) и особых X-липопротеидов.

Лечение холестаза

Диетотерапия. Наряду с адекватным потреблением белка и калорий пациентам рекомендуется ограничение жиров до 40 г/сут. При необходимости жировой компонент пищи может восполняться энтеральными смесями, содержащими среднепечечные триглицериды, которые перевариваются и абсорбируются в кишечнике даже при условии отсутствия желчных кислот. При стеаторее необходимо получение жирорастворимых витаминов и кальция (с пищей или добавками) [7].

Этиологическая терапия преимущественно актуальна для холестатических заболеваний печени. Выполняются хирургические вмешательства (как лапароскопические, так и лапаротомные операции), направленные на декомпрессию желчной системы. В настоящее время как методы 1-й линии терапии рассматривают эндоскопические способы лечения. С их помощью, например, удается разрешить до 94% случаев обтурации желчных протоков, вызванных разными причинами [7].

Патогенетическая терапия. Для лечения большинства хронических холестатических заболеваний рекомендуется *урсодезоксихолевая кислота (УДХК)*. Чаще всего доза УДХК составляет 13–15 мг/кг в сутки [7].

УДХК оказывает следующие действия:

- цитопротективное действие – вытесняет токсичные желчные кислоты из энтерогепатической циркуляции и предупреждает их повреждающее действие на мембраны гепатоцитов, митохондрий, что снижает цитолиз в результате окислительного стресса;
- иммуномодулирующее действие – уменьшает экспрессию молекул HLA 1-го типа на гепатоцитах и HLA 2-го типа на холангиоцитах, предотвращая тем самым развитие аутоиммунных реакций, снижает образование цитотоксических Т-лимфоцитов и продукцию провоспалительных цитокинов: интерлейкинов-1, -6, фактора некроза опухоли α , интерферона α , подавляет выработку иммуноглобулина (Ig) A, IgM, IgG, т.е. оказывает иммуносупрессивный эффект;
- антихолестатическое действие – защищает поврежденные холангиоциты от токсического действия гидрофобных желчных кислот, ограничивает накопление токсических компонентов желчи в гепатоците при холестазах и стимулирует выведение токсичных желчных кислот из гепатоцита, снижает синтез холестерина печени и его всасывание в кишечнике;
- антипруритическое действие – уменьшает образование токсичных желчных кислот;
- антиапоптотическое действие – снижает концентрацию ионизированного кальция в клетках, предотвращая выход цитохрома С из митохондрий и блокируя активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов;
- антифибротическое действие – положительно влияет на соотношение сывороточных маркеров фиброгеназа и фибролиза: отмечается снижение сывороточной концентрации N-терминального пептида коллагена III типа и матриксных металлопротеиназ при одновременном повышении уровня их тканевых ингибиторов;
- холеретическое действие – стимулирует секрецию желчи.

S-аденозил-L-метионин (SAMe) также применяется при ряде заболеваний печени в качестве антихолестатического средства. Его назначение приводит к уменьшению пула токсичных свободных желчных кислот, обеспечивает стабилизацию мембран клеток и митохондрий и тем самым улучшает функционирование транспортных систем. Имеются экспериментальные данные о том, что SAMe уменьшает апоптоз, индуцированный желчными кислотами, хотя и в меньшей степени, чем УДХК.

Глюкокортикостероиды (ГКС) снижают уровень билирубина при печеночно-клеточной желтухе (преднизолоно-

вая проба), но не оказывают влияния собственно на холестаза. Их назначение может уменьшать такие симптомы, как кожный зуд. Однако прием ГКС приводит к резкому снижению минеральной плотности костной ткани, увеличивая риск развития остеопороза, а также повышает риск развития других неблагоприятных явлений. Поэтому ГКС рекомендуются при ограниченном числе холестатических заболеваний, где иммуносупрессия оказывает основное патогенетическое воздействие (IgG₄-холангиопатия, аутоиммунный гепатит).

Трансплантация печени остается единственным методом лечения пациентов при прогрессирующем течении заболевания и развитии печеночной декомпенсации. На более ранних стадиях хронических холестатических заболеваний в качестве показаний для включения в лист ожидания могут рассматриваться инвалидизирующая слабость, резистентный кожный зуд, тяжелый остеопороз.

Лечение кожного зуда

Европейская и Американская ассоциации по изучению болезней печени рекомендуют следующие препараты для лечения холестатического кожного зуда [8, 9]:

1-я линия: секвестранты желчных кислот (холестирамин – 4 г 4 раза в сутки); в Российской Федерации в последние годы отсутствуют.

2-я линия: рифампицин (150–300 мг/сут с возможным повышением дозы до 600 мг/сут) – индуктор X-рецепторов прегнана, регулирующих биосинтез, детоксикацию и транспортровку токсичных желчных кислот. При холестазах рифампицин, возможно, оказывает не только симптоматический, но и патогенетический эффект [10].

3-я линия: пероральные антагонисты опиатов (налтрексон 50 мг/сут), вероятно, действуют на зуд за счет снижения опиоидергической нейротрансмиссии.

4-я линия: сертралин (75–100 мг/сут) предположительно влияет на перцепцию зуда [11].

В рекомендациях особо отмечено, что при неэффективности указанных препаратов могут быть использованы экспериментальные методы лечения и может обсуждаться вопрос о ранней трансплантации печени.

Антигистаминные препараты, фенобарбитураты и ондансетрон больше не рекомендуются для лечения холестатического зуда в связи с низкой эффективностью и побочными эффектами.

К другим возможным методам купирования зуда относятся экстракорпоральные методики: альбуминовый диализ, плазмаферез.

Физиотерапия: ультрафиолетовое облучение по 9–12 мин ежедневно в некоторых случаях позволяет уменьшить кожный зуд и гиперпигментацию [12].

Мезенхимально-воспалительный (иммуновоспалительный) синдром

Мезенхимально-воспалительный синдром – гепатологический синдром, свидетельствующий о сенсибилизации иммунокомпетентных клеток и активности ретикулоэпителиолимфоцитарной системы под влиянием антигенной стимуляции печени микроорганизмами и токсинами из кишечника, а также антигенов самих гепатоцитов. Большинство заболеваний печени, сопровождающиеся синдромом цитолиза гепатоцитов, одновременно протекают с повреждением мезенхимы и стромы органа. Показатели этой реакции используются для диагностики и оценки активности процесса [3].

Клиническая картина

Клинические проявления синдрома могут быть в виде повышения температуры тела, увеличения селезенки, лимфаденопатии, полиартралгии, поражении кожи, легких, почек по типу васкулитов.

Лабораторная диагностика

К лабораторным изменениям мезенхимально-воспалительного синдрома относятся повышение в крови Ig различных классов, циркулирующих иммунных комплексов, показателей белково-осадочных проб, увеличение СОЭ, С-реактивного белка, серомукоида, неспецифических антител к ДНК, гладкомышечным волокнам, митохондриям, микросомам, печеночному липопротеиду; появление LE-клеток, изменение количества и функциональной активности Т- и В-лимфоцитов.

При хронических заболеваниях печени часто повышены Ig, однако их изменения неспецифичны и мало используются в клинической диагностике. Слабое увеличение наблюдается при остром гепатите, умеренное – при хроническом активном гепатите, высокое – при аутоиммунном гепатите. Высокий уровень IgM определяется при первичном билиарном циррозе, IgA – при алкогольной болезни печени, IgG – при аутоиммунном гепатите.

Высокие титры антимитохондриальных антител наблюдаются у более 95% пациентов с первичным билиарным циррозом и используются в диагностике этого заболевания.

При аутоиммунном гепатите часто определяются гладкомышечные антитела к актину, антиядерные антитела, антитела к печеночно-почечным микросомам-1.

Литература/References

1. Вялов С.С. Поражение печени и сопутствующая патология: рациональная комбинация гепатопротекторов. Рус. мед. журн. 2013; 31: 1621–6. / Vialov S.S. Porazhenie pecheni i sopushtvuiushchaia patologija: ratsional'naia kombinatsiia gepatoprotektorov. Rus. med. zhurn. 2013; 31: 1621–6. [in Russian]
2. Вялов С.С. Синдром цитолиза в гастроэнтерологии: тактика ведения пациентов в общей практике. Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2013; 1: 42–8. / Vialov S.S. Sindrom tsitoliza v gastroenterologii: taktika vedeniia patsientov v obshchej praktike. Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum). 2013; 1: 42–8. [in Russian]
3. Давыдова А.В. Клиническая интерпретация биохимического анализа крови при заболеваниях печени. Учеб. пособие для студентов. Иркутск: ИГМУ, 2013. / Davydova A.V. Klinicheskaja interpretatsiia biokhimicheskogo analiza krvi pri zabolevaniiah pecheni. Ucheb. posobie dlia studentov. Irkutsk: IGMU, 2013. [in Russian]
4. Руководство по медицине: диагностика и лечение: The Merk Manual. Пер. с англ. Под общ. ред. акад. РАМН А.Г.Чучалина. М.: Литтерра, 2010. / Rukovodstvo po meditsine: diagnostika i lechenie: The Merk Manual. Per. s angl. Pod obshch. red. akad. RAMN A.G.Chuchalina. M.: Litterra, 2010. [in Russian]
5. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Клин. рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Рос. общ.-ва по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2015; 25 (2): 41–57. / Ivashkin V.T., Shirokova E.N., Maevskaja M.V. i dr. Klin. rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoi associacii i Ros. obshh.-va po izucheniju pecheni po diagnostike i lecheniju holestaza. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. 2015; 25 (2): 41–57. [in Russian]
6. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н. Холестаз. Руководство для врачей. М.: СИМК, 2012. / Ivashkin V.T., Shirokova E.N. Holestaz. Rukovodstvo dlja vrachej. M.: SIMK, 2012. [in Russian]
7. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Семенов Н.В., Солоницын Е.Г. Принципы лечения холестатических заболеваний печени. Лечащий врач. 2012; 7: 30–8. / Baranovskij A.Yu., Rajhel'son K.L., Semenov N.V., Solonitsyn E.G. Principy lechenija holestatische-skih zabolevanij pecheni. Lechashhij vrach. 2012; 7: 30–8. [in Russian]
8. EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009; 5: 237–67.
9. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R et al. Primary Biliary Cirrhosis. Hepatology 2009; 50 (1): 291–308.
10. Bachs L, Pares A, Elena M et al. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1992; 102 (6): 2077–88.
11. Browning J, Combes B, Mayo MJ. Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2736–41.
12. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство. Пер. с англ. Под ред. З.Г.Апросиной, Н.А.Мухина. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. / Sherlok Sh., Duli Dzh. Zabolevaniia pecheni i zhelchnyh putej. Prakticheskoe rukovodstvo. Per. s angl. Pod red. Z.G.Aprosinoj, N.A.Muhina. M.: GJeOTAR-Medicina, 1999. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Макарова Марина Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», науч. сотр. лаб. интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России. E-mail: mma123@list.ru

Баранова Ирина Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: baranova@ro.ru