

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия»

"Утверждено"
на заседании кафедры
внутренней медицины №1
Заведующий кафедрой
Профессор Скрыпник И.Н.

Протокол № 2 от 15.09.2016 г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ
ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗАНЯТИЮ

| | |
|------------------------------|---|
| <i>Учебная дисциплина</i> | Внутренняя медицина |
| <i>Модуль</i> | Основы внутренней медицины |
| <i>Содержательный модуль</i> | Основы диагностики, лечения и профилактики болезней органов пищеварения |
| <i>Тема занятия</i> | Хронические гепатиты. |
| <i>Курс</i> | IV |
| <i>Факультет</i> | Подготовки иностранных студентов |

Полтава 2016 г.

1. АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ:

На сегодняшний день хронические гепатиты занимают одно из ведущих мест среди болезней органов желудочно-кишечного тракта и в качестве причин развития инвалидности и смертности населения всех стран мира. Ежегодно более 1 млн. человек умирает от хронических заболеваний печени, связанных с развитием вирусных гепатитов, включая циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой, которая стоит на 6-м месте по распространенности среди опухолей. Передача инфекции осуществляется парентеральным, половым и другими путями. Правильное и своевременное выявление болезни, адекватно назначенное лечение могут предотвратить прогрессирование заболевания, развитие осложнений, фиброза и цирроза печени и летальных последствий. Понимание причин возникновения хронических гепатитов и их профилактики могут предотвратить развитие и прогрессирование болезни. Поэтому изучение вопросов этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики хронических гепатитов является необходимым в программе изучения заболеваний органов пищеварения.

2. УЧЕБНЫЕ ЦЕЛИ ЗАНЯТИЯ:

1. Ознакомиться:

- с распространенностью хронических гепатитов;

2. Студент должен знать:

- определение понятия хронического гепатита;
- этиологию и патогенез хронических гепатитов;
- рабочую классификацию хронических гепатитов;
- особенности клиники и течения хронических гепатитов;
- современные принципы терапии хронических гепатитов и их профилактики.

3. Студент должен уметь:

- провести клиническое обследование больных с хроническим гепатитом;
- составить план дополнительного обследования больных хроническим гепатитом;
- интерпретировать результаты исследований;
- провести дифференциальную диагностику;
- обосновать и сформулировать диагноз хронического гепатита;
- составить план лечения больного хроническим гепатитом;
- составить план профилактических мероприятий предотвращению развития хронического гепатита.

3.МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ.

| ДИСЦИПЛИНА | ПОЛУЧЕННЫЕ НАВЫКИ |
|------------------------------------|---|
| 1. Нормальная анатомия | Обнаружить изменения со стороны желудочно-кишечного тракта |
| 2. Нормальная физиология | Обнаружить нарушение основных физиологических функций пищеварительной системы |
| 3.Биохимия | Оценить данные лабораторных методов обследования при патологии печени |
| 4. Патофизиология | Определить патологические изменения со стороны пищеварительной системы |
| 5. Патанатомия | Определить патологические изменения на клиническом уровне |
| 6.Пропедевтика внутренних болезней | Провести клиническую, лабораторную и инструментальную диагностику больного. Провести физикальное обследование тематического больного и оценить изменения лабораторных и функциональных исследований |

4. ЗАДАНИЕ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ВО ВРЕМЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАНЯТИЮ

4.1. Перечень основных терминов, параметров, характеристик, которые должен усвоить студент при подготовке к занятию:

| № п./п. | Термин | Определение |
|---------|---|--|
| 1. | Тельца Меллори | Центролобулярное скопление гиалина |
| 2. | Телеангиоэктазии («сосудистые звездочки») | Состоят из поднятой над поверхностью кожи пульсирующей центральной частью и тонких сосудов, которые напоминают лучики или паучки |
| 3. | Пальмарная эритема | Симметричное пятнистое покраснение ладонь и подошв, особенно выраженное в участке тенора и гипотенора. Пятна бледнеют при надавливании и опять быстро краснеют после прекращением давления |

4.2. Теоретические вопросы к занятию:

1. Определение хронического гепатита
2. Этиология заболевания
3. Патогенез хронического гепатита
4. Классификация хронических гепатитов
5. Клинические особенности течения хронических гепатитов
6. Критерии диагностики хронических гепатитов
7. Лечение хронических гепатитов, критерии эффективности
8. Профилактика возникновения хронических гепатитов
9. Патогенез алкогольного поражения печени
10. Клинические формы алкогольной болезни печени
11. Критерии диагностики алкогольной болезни печени
12. Лечение алкогольной болезни печени
13. Профилактика возникновения алкогольного поражения печени

4.3. Практические задания, которые выполняются на занятии:

1. Провести клиническое обследование больного.
2. Обосновать предварительный диагноз больного.
3. Составить план дополнительного обследования больного:
 - I обще клинические методы;
 - II специальные методы;
 - III инструментальные методы.
4. Дать интерпретацию данных дополнительных методов исследования.
5. Обосновать клинический диагноз больного.
6. Составить план лечения больного.

Хронический гепатит – воспалительно-дистрофическое заболевание печени, которое продолжается более 6 месяцев и характеризуется гистіолімфоцитарною інфільтрацією портальних трактів, гіперплазією зірчастих ретикулоендотеліоцитів (купферовських кліток, умеренним фіброзом в поєднанні з дистрофією печеночних кліток при збереженні долової структури печінки з вторинним порушенням печеночних функцій.

Деструктивні зміни представлені очаговими некрозами паренхіми, пері портальними ступінчастими некрозами, перисептальними ступінчастими некрозами, обширними глобулярними некрозами з утворенням місткоподібних зв'язок або без них. Розповсюдженість хронічного гепатиту (ХГ) в європейських країнах становить близько 1% дорослого

населения. В Украине заболеваемость ХГ составляет 52,8 случаев на 100000, то есть 3,1% в структуре всех заболеваний органов пищеварения. У 30% больных поражение печени протекает латентно в течение нескольких лет. Чаще болеют мужчины. Этиология. Главные причины, которые вызывают развитие хронического гепатита: - перенесенные острые вирусные гепатиты (В, С и D);

- бактериальные и паразитарные поражения печени;

- контакт с токсическими или токсико-аллергическими факторами, в частности - алкоголем, медикаментами;
- заболевания других органов желудочно-кишечного тракта, системы крови, органов кровообращения;
- действие ионизирующей радиации.

Преобладающим является хронический гепатит вирусной этиологии, который встречается в 70-80% случаев.

Классификация хронических гепатитов (Лос- Анджелес, 1994; с дополнением)

1. По этиологии:

- хронический вирусный гепатит В;
- хронический вирусный гепатит D;
- хронический вирусный гепатит С;
- хронический гепатит, обусловленный неиндетифицированным типом вируса;
- аутоиммунный гепатит (тип 1,2,3);
- медикаментозный гепатит;
- гепатит неизвестной этиологии (криптогенный).

2. По степени активности процесса (по данным клинико-лабораторного и морфологического обследования):

- минимальная;
- слабо выраженная;
- умеренная;
- выраженная.

3. По стадии хронического гепатита:

а) на основании степени выраженности фиброза:

0 - фиброз отсутствует

1 - слабо выраженный перипортальный фиброз;

2 - умеренный фиброз с порто-портальными септами;

3 - выраженный фиброз с порто-центрными сетами;

4 - развитие цирроза печени (рассматривают как конечную и необратимую стадию ХГ с возможным развитием гепатоцеллюлярной карциномы).

б) с проявлениями портальной гипертензии:

- без клинически выраженного асцита;
- асцит, который устраняется медикаментами;
- ригидный асцит.

в) с проявлениями признаков печеночной недостаточности.

Для оценки степени активности ХГ используются также уровень в крови АЛТ: Минимальная активность - АЛТ меньше трех норм, средняя активность - АЛТ от 3 до 10 норм, тяжелое течение - АЛТ > 10 норм.

АУТОИМУННЫЙ ГЕПАТИТ (АГ) - хроническое прогрессирующее заболевание печени неизвестной этиологии, которое характеризуется перипортальным или более широким воспалением, гипергаммаглобулинемией, появлением в сыворотке широкого спектра аутоантител и, как правило, поддается лечению глюкокортикостероидами.

В патогенезе аутоиммунного гепатита ведущая роль принадлежит врожденному дефициту Т-супрессоров, особенно у носителей антигена гистосовместимости (HLA) - В8, DR3. В результате такого дефицита образуются антитела против поверхностных антигенов гепатоцита (печечно-специфического липопротеина), антитела к их ядрам гладкой мускулатуры и ДНК, определяются антитела к цитохрому Р-450 и печечно-почечные микросомальные антитела, а также к растворимому печечному антигену. Заболевание чаще развивается у женщин, девочек в возрасте от 2 до 14 лет (II тип).

Клиника

Возможно острое начало с выраженной слабостью, желтухой, лихорадкой. Развернутая клиника характеризуется астеническим синдромом, субфебрилитетом, артралгиями, миалгиями, абдоминальным дискомфортом, желтухой. Объективно: телеангиоэктазии, розовые стрии, геморрагическая сыпь, кушингоидное перераспределение жировой ткани, болезненность в правом подреберье, гепатоспленомегалия. Системные проявления: васкулиты, полиартрит, полимиозит, лимфаденопатия, пневмонит, фиброзирующий альвеолит, полисерозит, тиреоидит, гломерулонефрит, синдром Шегрена, язвенный колит, сахарный диабет, гемолитическая анемия, тромбоцитопения.

В крови отмечается повышение СОЭ, умеренная лейко- та тромбоцитопения, анемия (гемолитическая или анемия хронического заболевания), билирубин повышен за счет прямой фракции в 2-10 раз, трансаминазы - в 5 раз и больше, АЛТ>АСТ. При высокой активности процесса наблюдается гипоальбуминемия, снижение протромбинового индекса, гамма-глобулины увеличиваются в 2 и больше раз (за счет Ig G).

В сыворотке крови обнаруживают антинуклеарные антитела (ANA), антитела к гладкой мускулатуре (SMA), антитела к микросомам печени и почек (at-LKM1).

Морфологические изменения представлены перипортальным гепатитом со ступенчатыми или мостовидными некрозами, лимфомacroфагальной или плазматической инфильтрацией, образованием железоподобных скоплений гепатоцитов, изоляцией групп гепатоцитов в виде розеток. В большинстве случаев нарушается дольковая структура печени с избыточным фиброгенезом и формированием цирроза печени.

Классификация

1. АГ I тип определяется у 85 % больных и характеризуется наличием в сыворотке ANA в 70-80% пациентов и SMA в 50-70 %. У части больных гепатит сочетается с другой аутоиммунной патологией (аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, язвенный колит). У 40% больных в течение трех лет формируется цирроз печени. АГ I типа поддается лечению глюкокортикостероидами.
2. АГ II тип обнаруживается у 10-15 % больных и характеризуется наличием в сыворотке at-LKM1. Болезнь развивается преимущественно в возрасте 2-14 лет. Резистентность к иммуносупрессивной терапии и более быстрое формирование цирроза определяет тяжелый прогноз.
3. АГ III тип – наличие SLA (антител к печечному антигену) при отсутствии ANA, SMA, LKM-1.

Лечение проводится глюкокортикостероидами как в монотерапии так и в комбинации с азатиоприном.

Показания

| Абсолютные | Относительные | Лечение не проводится |
|---|--|--|
| Симптомы выражены Неуклонное прогрессирование | Симптомы выражены умеренно или отсутствуют | Бессимптомное течение с незначительными лабораторными изменениями. Непереносимость преднизолона и/или азатиоприна в анамнезе |
| АСТ ≥ 10 норм | АСТ 3-9 норм | АСТ < 3 норм |
| АСТ > 5 норм + гамма-глобулины > 2 норм | АСТ ≥ 5 норм + гамма-глобулины < 2 норм | Выраженная цитопения |
| Мостовидные некрозы Мультилобулярные | Перипортальный гепатит | Портальный гепатит. Неактивный цирроз Декомпенсированный цирроз с кровотечением из вен пищевода в анамнезе |

| | | |
|---------|--|--|
| некрозы | | |
|---------|--|--|

Схемы лечения

| Недели | Монотерапия преднизолоном мг в день | Комбинированная терапия | |
|---------------|---|---------------------------|--------------------------|
| | | Преднизолон, мг в день | Азатиоприн, мг в день |
| I | 60 | 30 | - |
| II | 40 | 20 | 50 |
| III и IV | 30 | 15 | 50 |
| V и следующие | 20 | 10 | 50 |

НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ (НАСГ) - полиэтиологический, диффузный воспалительный и дисметаболический процесс, который длится больше 6 мес и предполагает гистиолимфолейкоцитарную инфильтрацию печеночных долек, гиперплазию перисинусоидальных звездчатых клеток, жировую дистрофию гепатоцитов и фиброз с сохранением архитектоники печени.

Этиология. Различают два вида НАСГ: первичный и вторичный, которые обусловлены эндогенными и экзогенными этиологическими факторами. Первичный эндогенный НАСГ чаще всего связан с метаболическим синдромом или состояниями, которые его определяют: ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и гиперлипидемией, врожденными дефектами β -окисления жирных кислот; а также с дефицитом α_1 -антитрипсина, идиопатическим гемохроматозом, болезнью Вильсона - Коновалова, липодистрофией.

К вторичным эндогенным этиологическим факторам НАСГ относят синдром мальабсорбции, который возникает в результате хирургического лечения при ожирении (илеоеюнальное шунтирование), наложение билиарно-панкреатической стомы, гастропластики, резекции тонкой кишки, синдром избыточного бактериального роста (дисбиоз толстой кишки, эндотоксинемия).

К экзогенным первичным факторам относится быстрое уменьшение массы тела при лечении ожирения, полное длительное парентеральное питание (несбалансированное по содержанию углеводов и липидов), к вторичным - длительное применение лекарственных препаратов (амиодарон, изониазид) и влияние гепатотоксичных химических веществ (промышленные яды).

Патогенез. Различают два патогенетических механизма:

1. Повышение поступления жира в печень в следствие:

а) перегрузки ее пищевым жиром и углеводами;

б) обеднение печени гликогеном, что приводит к мобилизации жира из депо и повышенного откладывания его в печени;

в) снижение окисления жира в результате нарушения обмена жиров (общее ожирение, анемия);

г) повышение секреции соматотропного гормона гипофиза, который мобилизует жир из жировых депо (декомпенсированный диабет, гиперфункция передней доли гипофиза).

2. Затрудненное удаление жира из печени в следствие:

а) сниженного образования β -липопротеидов как транспортного средства удаления жира;

б) повышенного синтеза триглицеридов при снижении синтеза фосфолипидов (лецитина), который развивается при дефиците липотропных факторов в пище.

Клинико-морфологические формы НАСГ (J. Ludwig):

1) макровезикулярная жировая болезнь печени, без фиброза, с минимальными воспалительными изменениями, для которой прогресс не характерен;

2) микровезикулярная жировая болезнь печени с умеренными центролобулярными смешанными воспалительными инфильтратами и наличием в 3-й зоне умеренного фиброза, для которой характерно медленное прогрессирование, но в части случаев она может привести к стеатогенному циррозу печени;

3) подострый (субфульминантный) НАСГ, при котором наблюдается жировая болезнь печени (чаще по макро-микровезикулярным типу) с развитием субмассивных, мостовидных некрозов со смешанным

воспалительным инфильтратом. Эта форма может привести к гепатоцеллюлярной недостаточности и смерти в течение нескольких месяцев.

Морфологическая классификация НАСГ по степеням (градациям) и стадиями процесса (Brunt E.m. et al., 1999; Brunt E.m., 2004). Степень поражения печени определяют по выраженности стеатозу и некрозу, стадию - по распространенности фиброза. Согласно этой классификации **различают три степени гистологической активности НАСГ:**

1-я степень - умеренный, характеризуется стеатозом гепатоцитов менее 33% площади или 33-66% площадей печеночной ткани, с минимальными проявлениями баллонной дистрофии и лобулярными некрозами менее 33% площади.

2-я степень - средней тяжести, характеризуется стеатозом гепатоцитов более 33% площади печеночной ткани, с наличием баллонной дистрофии гепатоцитов в 3-й зоне, а также лобулярных и портальных некрозов от 33 до 66% площади печеночной ткани.

3-я степень - тяжелый, характеризуется стеатозом свыше 66% площадей печеночной ткани, с умеренными и выраженными проявлениями баллонной дистрофии в 3-й зоне, а также наличием лобулярных и портальных некрозов свыше 66% площадей ткани.

Различают четыре стадии НАСГ.

I стадия определяет развитие перипортального, перисинусоидального, фокального или экстенсивного фиброза 3-ей зоны с отсутствием портального и мостовидного типов фиброза.

II стадия - это развитие перипортального, перисинусоидального, фокального или экстенсивного фиброза 3-ей зоны с фокальным или экстенсивным портальным фиброзом.

III стадия - развитие мостовидных септ в 3-ей зоне и выраженного портального фиброза.

IV стадия - объединение трех зон септами, замещения портальных трактов полями фиброза и септами, распространенный мостовидный фиброз с цирротической перестройкой печеночной ткани.

Клиника

У большинства пациентов клинические симптомы, характерные для заболеваний печени, отсутствуют. Чаще всего обнаруживают неопределенный дискомфорт, ощущение тяжести, ноющую боль в правом подреберье, появление астеничного, диспепсического синдромов. При мелкокапельном стеатозе возможно развитие эпизодов обморока, артериальной гипотензии, которая может быть обусловлена влиянием гиперпродукции фактора некроза опухоли- α . При осмотре у 75% больных НАСГ обнаруживают гепатомегалию, увеличение селезенки - в 10-25%; желтуху, асцит, «печеночные знаки» обнаруживают редко; повышен индекс массы тела.

Диагностика

Среди биохимических маркеров чаще всего обнаруживают повышение активности АСТ (в 2-8 раз) и АЛТ (в 2-10 раз) в сыворотке крови. Гипербилирубинемия (в пределах 30-60 мкмоль/л) обнаруживают в 12-17% случаев, значительно чаще содержание билирубина сохраняется в пределах нормы. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) повышена в 40-70% пациентов. Редко наблюдают нарушение белковосинтезирующей функции печени. При мелкокапельном стеатогепатите возможно снижение протромбинового индекса (ПТИ), хотя, как правило, при НАСГ, при условиях инсулинорезистентности, наблюдается увеличение ПТИ в пределах 17-25% должного.

Маркеры мезенхимально-воспалительного синдрома: гипер- γ -глобулинемия, повышение тимоловой пробы. Маркеры нарушения углеводного обмена и относительной инсулиновой недостаточности: гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия, повышение содержания в крови С-пептида, повышения HbA_{1c}, уменьшение соотношения глюкоза/инсулин.

Признаки гипер- и дислипидемии: повышение содержания общих липидов, общего холестерина, триацилглицеролов, содержания липопротеинов низкой и очень низкой плотности, снижение содержания липопротеинов высокой плотности.

Повышение содержания лептина в крови и насыщения трансферина железом у больных НАСГ положительно коррелируют с выраженностью фиброза печени.

Ультразвуковые признаки стеатоза печени: гепатомегалия, гиперэхогенность («яркость») паренхимы в результате диффузной жировой инфильтрации, мелко- или среднезернистые уплотнения, дорзальное затухание ультразвукового сигнала. При проведении компьютерной или магнитно-

резонансной томографии обнаруживают участки паренхимы печени с низким коэффициентом поглощения.

По данным радионуклидного сканирования с коллоидом серы из ^{99m}Tc можно определить очаговый стеатоз по снижению накоплению изотопа.

Гистологические изменения в печени объединяют признаки жировой дистрофии гепатоцитов и лобулярного стеатонекроза. В большинстве случаев обнаруживают макровезикулярный стеатоз, преимущественно в третьей зоне (центролобулярно), которая характеризуется наличием больших одиночных липидных капель, «пустых» вакуолей в цитоплазме гепатоцитов со сдвигом ядра к периферии клетки. При микровезикулярном стеатозе в гепатоцитах обнаруживают множество мелких липидных капель, ядро располагается в центре клетки. Обнаруживают также гепатоциты в состоянии баллонной дистрофии. С разной частотой обнаруживают гиалиновые тельца Меллори, ультраструктура которых похожа с такой при алкогольном стеатогепатите. Фокальные центролобулярные некрозы чаще возникают при микровезикулярном стеатозе. Воспалительный инфильтрат содержит лимфоциты и нейтрофильные гранулоциты. Фиброз характеризуется ранним перипортальным, перисинусоидальным («коллагенизация, которая ползет») и перивенулярным распространением в третьей зоне. При прогрессировании процесса обнаруживают присоединение к вышеупомянутым признакам портального, перипортального и септального типов фиброза. Иногда НАСГ сопровождается накоплением железа в печени, его содержание в 50% коррелирует со стадией фиброза печени.

Лечение

В выборе лечебного подхода учитывают наличие фоновых заболеваний и факторов риска.

1. Диета и режим физической активности, направленные на постепенное и умеренное похудание (на 9-28 % массы тела). Диета должна быть обогащена продуктами с высоким содержанием липотропных веществ (домашний сыр, овсяная, гречневая и пшеничные каши, дрожжи). Содержание животных белков не должно превышать 100-120 г в сутки; ограничивается количество жиров животного происхождения.
2. При наличии илеоюнонального анастомоза - метронидазол 1-1,5 г 3 приема в течение 7-10 дней.
3. Препараты урсодезоксихолевой кислоты, эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, альфа-липоевая кислота.
4. Коррекция дислипидемии, гипергликемии, инсулинорезистентности.

ТОКСИЧЕСКИЙ (МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ) ГЕПАТИТ - воспалительное заболевание печени, обусловленное токсичным действием медикаментозных препаратов, или их метаболитов, или реакцией идиосинкразии к препарату или его метаболиту.

Патогенез

Гепатотоксины прямого действия (парацетамол, салицилаты, метотрексат, 6-меркаптопурин, тетрациклин в высоких дозах) приводят к развитию фокального некроза гепатоцитов. Путем интерференции цитотоксического и холестатического влияния обусловлено воздействие на печень анаболических стероидных гормонов, аминазина, хлорпромазина). За счет аллергических реакций по типу гиперчувствительности замедленного типа вызывают медикаментозный гепатит антидиабетические препараты (хлорпропамид, букарбан), транквилизаторы, фторотан, оксациллин. В процессе биотрансформации лечебных средств в печени могут образовываться токсичные метаболиты, способные повреждать гепатоциты и вызывать хронический гепатит.

Клиника

Абдоминально-болевой синдром, диспепсия, гепатомегалия без спленомегалии, гиперглобулинемия, цитолиз, часто паренхиматозная желтуха. При аутоиммунном варианте медикаментозного гепатита воспалительный процесс в печени быстро исчезает после отмены гепатотропных препаратов. Продолжение приема лекарств приводит к прогрессированию гепатита в фиброз или цирроз печени, развитию печеночной недостаточности, наличию аутоантител ANA, Lkm1.

Морфологически: дистрофия гепатоцитов, выраженная инфильтрация портальных трактов с нарушением граничной пластинки и развитием перипортальных некрозов. Могут развиваться мостовидные и мультилобулярные некрозы, характерные пятнастые некрозы внутри частиц.

Воспалительный инфильтрат ткани состоит из лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов, эозинофилов. Иногда в портальных трактах образуются фолликулы из скоплений лимфоидных клеток.

Лечение

1. Отмена препарата, который привел к патологии печени.
2. Исключение вредных привычек (курение, прием алкоголя), тяжелых физических нагрузок.
3. Гепатопротекторы: гепабене, карсил, гепатофальк, силибор, антраль, аргинина глутамат, силимарин.
4. Урсодезоксихолевая кислота (урсофальк, урсосан)
5. Дезинтоксикационная терапия (L-аргинин, глюкоза, лактулоза, препараты незаменимых и полунезаменимых аминокислот).

Профилактика

1. избегать полипрагмазии;
2. не назначать медикаменты, на которые раньше отмечалась реакция;
3. при наличии хронических заболеваний печени не назначать лекарственные средства с установленной гепатотоксичностью;
4. проводить тесты на индивидуальную чувствительность.

Дифференциальный диагноз между хроническим гепатитом и циррозом печени

| Признаки | ХГ | ЦП |
|---|---|---|
| Дистрофические изменения | Редко | Часто |
| Печеночные знаки | Редко | Часто |
| Плотность края печени при пальпации | Средней плотности | Край острый, очень плотный, «деревянистый» |
| Степень увеличения селезенки | Незначительно, часто не увеличенная | Увеличенная, как правило, значительно |
| Асцит | Редко, непостоянный | Часто, постоянный |
| Другие признаки портальной гипертензии (расширение вен пищевода, передней брюшной стенки и так далее) | Редко, появляются при обострении | Как правило, присутствуют |
| Синдром гиперспленизма | Редко, непостоянный | Встречается часто |
| Биохимический синдром гепатоцеллюлярной недостаточности | Редко, появляется при обострении | Часто, стойкий |
| Сканирование печени | Печень увеличена, накопление диффузно-неравномерное | Печень деформирована, возможны дефекты накопления |
| Лапароскопия | Поверхность печени гладкая, отсутствуют признаки портальной гипертензии | Поверхность печени мелко- или крупнобугристая |
| Исследование биоптата печени | Архитектоника печени не изменена | Изменения архитектоники печени |

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ (АБП) - это совокупность нозологических форм, обусловленных токсичным действием этанола на печень, и включает алкогольный стеатоз, стеатогепатит, цирроз печени.

Основными механизмами алкогольного поражения печени являются:

- повреждение мембран печеночных клеток со снижением содержания в них фосфатидилхолина, нарушение ультраструктуры митохондрий, уменьшение обеспечения кислородом и продукции энергии, необходимых для нормальной жизнедеятельности клетки;

- метаболические нарушения, в частности окислительно-восстановительных процессов (оксидантный стресс);
- нарушение иммунных реакций, воспаление, активация процессов фиброгенеза, особенно в третьей зоне, повышение коллагеногенеза, стимуляция канцерогенеза;
- рост степени эндотоксемии, что стимулирует процессы фибротизации печени.

Факторы риска развития АБП: доза и длительность употребления алкоголя, генетическая склонность, женский пол, дефицит питания, инфицированность вирусами гепатита В и С.

Морфологическими проявлениями АБП является гидропическая и баллонная дистрофия, образование телец Меллори, центролобулярных некрозов гепатоцитов с последующей инфильтрацией их полиморфноядерными лейкоцитами.

Варианты клинического течения

Различают определенные формы алкогольного поражения печени: адаптивную гепатомегалию, алкогольную жировую инфильтрацию печени (стеатоз), алкогольный фиброз печени, алкогольный острый гепатит, хронический алкогольный гепатит, алкогольный цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному алкогольного генеза - в сущности являются фазами заболевания.

Алкогольная адаптивная гепатомегалия. Субъективные проявления отсутствуют или минимальные, возможно незначительное увеличение печени. Функциональные пробы печени не изменены. В крови повышена активность ГГТП. Морфологически: гиперплазия эндоплазматического ретикулума. Изменения в печенке обратимы.

Алкогольный стеатоз. Абдоминально-болевой синдром, диспепсия, астенический синдром, гепатомегалия.

Функциональные пробы печени изменены мало: умеренное повышение уровня АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубина, желчных кислот, липопротеидов.

УЗИ: печень увеличена, структура однородная повышенной эхогенности.

При морфологическом исследовании обнаруживается не только накопление в цитоплазме гепатоцитов больших капель нейтрального жира, но и гиперфункция ферментных систем (АДГ, каталаза и микросомальная этанолоксидантная система), которые метаболизируют этанол, а также задержка в печени некоторых транспортных белков, которые ею синтезируются.

Изменения в печенке обратимы.

Алкогольный фиброз печени. Абдоминально-болевой, диспептический, астенический синдромы, незначительная или умеренная гепатомегалия.

Функциональные пробы печени не изменены или изменены мало: умеренное повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП.

Повышение в крови пролина и оксипролина (маркеров интенсивного фиброзообразования), повышение экскреции с мочой оксипролина.

Морфологически: сочетание центролобулярного перивенулярного фиброза с жировой дистрофией печени. В более поздней фазе появляется перипортальный фиброз. Алкогольный фиброз печени может рассматриваться как предстадия цирроза печени. В отличие от цирроза при фиброзе частичная архитектура печени сохраняется.

Острый алкогольный гепатит (ОАГ) развивается у больных хроническим алкоголизмом на фоне стеатогепатита, алкогольного фиброза, хронического гепатита, цирроза печени обычно после употребления алкоголя в особенно высоких дозах.

Продромальный период при ОАГ отсутствует. Клиническими проявлениями является желтуха, лихорадка, симптомы алкогольной абстиненции (дрожание, потливость, возбуждение). Часто наблюдаются тошнота, рвота, боль в верхней половине живота. Большинство больных неадекватны - находится в эйфорийном или, напротив, подавленном состоянии. Как правило, наблюдаются явления гепатоцеллюлярной недостаточности. Печень увеличена, при пальпации мягковата, но плотнее, чем при других острых гепатитах. Для острого гепатита тяжелой степени характерно наличие энцефалопатии, желтухи (билирубин до 100 мкмоль/л), отечно-асцитического и геморрагического синдромов.

Функциональные пробы печени: повышение активности aminотрансфераз в 2-3 раза, ГГТП - больше чем в 3-5 раз выше нормы, нередко наличие гиперхолестеринемии и β -липопротеидемии, рост уровня

мочевой кислоты в сыворотке крови. Характерно развитие лейкоцитоза, нейтрофилеза, анемии, гиперхолестеринемии, высокой гипербилирубинемии при незначительной гипертрансфераземии.

Независимо от предыдущего поражения печени острый алкогольный гепатит имеет определенные гистологические проявления: некроз гепатоцитов, воспалительная инфильтрация портальных трактов, преимущественно полинуклеарными лейкоцитами, наличие в гепатоцитах алкогольного гиалину.

Хронический алкогольный гепатит имеет малосимптомное течение и характеризуется умеренно выраженной гепатомегалией, умеренным повышением АЛТ, АСТ, ГГТП, билирубина, отсутствием признаков портальной гипертензии и печеночной недостаточности. Кроме этого свойственные признаки хронической алкогольной интоксикации: тремор, полинейропатия, мускульная атрофия, гипергидроз, гинекомастия, контрактура Дюпюитрена, гиперемия лица с расширением сетки кожных капилляров, пальмарная эритема, телеангиоэктазии.

Гистологически: воспалительные изменения разной степени выраженности - от умеренной инфильтрации до мостовидных и мультилобулярных некрозов, сочетание признаков воспаления с фиброзом, образование перивенулярного алкогольного гиалина (телец Меллори).

Алкогольный цирроз печени характеризуется гепато- и спленомегалией, гепатоцеллюлярной недостаточностью и портальной гипертензией, выраженными признаками белковой и витаминной недостаточности.

В пользу алкогольной этиологии цирроза печени указывают такие данные:

- 1) длительное употребление алкоголя;
- 2) возраст пациентов свыше 40 лет;
- 3) псевдокушингоидный и псевдогипертиреозидный вид больных, своеобразная эйфоричная манера поведения, увеличения околоушных желез, телеангиоэктазии, особенно в зоне декольте;
- 4) внепеченочные проявления алкоголизма (периферические невриты, миопатии, атрофия мышц, энцефалопатия, кардиомиопатия, панкреатит, эрозивный гастрит, рецидивирующая пневмония);
- 5) нейтрофильный лейкоцитоз, анемия, рост СОЭ, уровня IGA, значительная активность ГГТП;
- 6) морфологические критерии: центрлобулярное скопление гиалина (тельца Меллори), нейтрофильная реакция вокруг гепатоцитов, крупнокапельное ожирение гепатоцитов, относительное сохранение портальных трактов, перичеселлюлярный фиброз (гистологический рисунок соответствует микронодулярному циррозу).

Гепатоцеллюлярна карцинома формируется у 4-15 % больных алкогольным циррозом печени. Характерных клинических признаков не имеет: слабость, истощение, тяжесть и боль в правом подреберье, анорексия. Печень увеличена, деревянистой плотности, желтуха, асцит, портальная гипертензия, лихорадка. В крови: повышение ГГТП, ЩФ, лейкоцитов, СОЭ, α -фетопротейна. Диагноз подтверждается данными УЗИ, компьютерной томографии.

Лечение АБП зависит от клинической формы болезни, но главным условием является отказ от приема алкоголя.

При алкогольной адаптивной гепатомегалии полный отказ от алкоголя полностью возобновляет структуру печени. Необходимости в медикаментозной коррекции нет.

При алкогольном жировом гепатозе больные нуждаются в полноценном питании с достаточным содержанием белка, повышенным количеством ненасыщенных жирных кислот, микроэлементов и ограниченным содержанием жиров животного происхождения. Показаны кокарбоксилаза, витамины В₆, В₁₂, фолиевая и липоевая кислота, рутин, аскорбиновая кислота, витамин Е. Для возобновления структур гепатоцитов назначают эссенциальные фосфолипиды (эссенциале, энерлив) в течение 2-3 месяцев, мембраностабилизирующие препараты, которые тормозят перекисное окисление липидов (февихол, карсил) в течение 2-3 месяцев. Для улучшения жирового обмена целесообразное назначение цитрагинина в течение 3 недель.

В лечении хронического алкогольного гепатита кроме диеты, эссенциальных фосфолипидов, растительных гепатопротекторов, используют дезинтоксикационную терапию: раствор глюкозы 5% с витаминами и электролитами, глутаргин, реосорбилакт, раствор Рингера препараты лактулозы. При выраженной потере аппетита и отсутствии печеночной энцефалопатии вводят аминокислотные смеси

травазола, альвезина в сочетании с поливитаминами. При холестатической форме алкогольного гепатита назначают урсодезоксихолевую кислоту

Лечение острого алкогольного гепатита включает мероприятия, которые совпадают с такими при обострении хронического алкогольного гепатита. Дополнительно с первых часов назначают преднизолон. Новым направлением в лечении является применение препаратов с антицитокиновыми свойствами - антител к TNF- α (инфликсимаб), какой вводится в дозе 5 мг/кг однократно. Доказано преимущество комбинации инфликсимабу с преднизолоном над монотерапией преднизолоном. При условиях резистентности к стандартным методам терапии препаратом выбора является этанерсепт - димер внеклеточной частицы TNF- α 75 г, конъюгированный с Fc-фрагментом человеческого IgG₁, который блокирует растворимый TNF- α . Эффективным ингибитором продукции TNF- α является пентоксифиллин, который снижает летальность среди больных острым алкогольным гепатитом тяжелой степени. Антибактериальные средства применяются с целью профилактики и лечения инфекционных осложнений, уменьшения степени эндотоксемии. Препаратом выбора является цефалоспорины II и III поколения, амоксициллин/клавулат, а для угнетения синтеза эндотоксина применяют комбинацию пероральных фторхинолонов III–IV поколения и метронидазола. Назначают дезинтоксикационную терапию. По окончании курса интенсивной терапии назначают адеметионин по 400-800 мг внутривенно капельно с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 800-1200 мг/сутки сроком до 1,5-3 месяцев.

Базисная терапия АБП на стадии цирроза печени включает:

- профилактику кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода путем применения неселективных β -адреноблокаторов или пролонгированных нитратов, а также их комбинации;
- лечение отеочно-асцитического синдрома: низкосолевая диета, антагонисты альдостерона (100-400 мг/сутки) в комбинации с петлевыми диуретиками - фуросемидом (40-160 мг/сутки), инфузии альбумина;
- нормализация трофологического статуса: сбалансированная диета, специальные аминокислотные смеси для энтерального и парентерального питания;
- влияние на патогенетические звенья прогресса АБП (гепатопротекторы, ингибиторы провоспалительных цитокинов, дезинтоксикационная терапия).

В последующем на фоне базисной терапии проводится симптоматическое лечение, в том числе по поводу осложнений цирроза печени (энцефалопатия, портальная гипертензия, асцит и тому подобное).

По окончании основного курса лечения рекомендуется принимать эссенциальные фосфолипиды по 1,8 грамм/сутки или адеметионин по 800-1200 мг/сутки на протяжении 3-6 месяцев.

С целью коррекции диспептических явлений применяют панкреатин 10 000 ОД по 1 т 3-4 раза в день во время приема пищи.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Справочник по гастроэнтерологии и гепатологии: справочное издание / Сек.Блум, Дж.Вебстер, пер с англ. под ред. В.Т.Ивашкина, Ы.В.Маэва, А.С.Трухманова. – М.: Гозтар-медиа, 2010. – 592 с.
2. Н.Швец, И.Н.Скрыпник, Т.М.Бенца/Фармакотерапия заболеваний пищеварительной системы в практике терапевта.-Киев.2007
3. Василюк В.М., Кравчук Н.В., Василюк В.В. Семиотика и диагностика внутренних болезней (физические методы исследования): Учебное пособие. – Тернополь: Укрмедкнига, 2005. – 286 с.
4. Стародуб Является.М., Самагальська А.Есть., Шостак С.Есть. Алгоритм диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения: Руководство. – Тернополь: Укрмедкнига, 2004. – 164 с.
- 5 Пасечко Н.В., Лемке М.А., Мазур П.Есть. Основы сестринского дела: Учебник. – Тернополь: Укрмедкнига, 2000. – 544 с.
5. Пропедевтика внутренних болезней с уходом за терапевтическими больными / Общ. ред. А.В. Епишина. – Тернополь: Укрмедкнига, 2001. – 768 с.

- 6.Современные классификации и стандарты лечения распространенных заболеваний внутренних органов / под ред. проф. Ю.М.Мостового. – 14-е изд., доп. и перераб. – Вінниця: ДП «ДКФ», 2012. – 576 с.
- 7.Триполка С.А. Дифференциальная диагностика суставного синдрома в практике семейного врача / Сек.А.Триполка, А.В.Благовещенская // Украинский терапевтический журнал. – 2011 – № 2. – С.73-78.
8. Шуліпенко І.М. Пропедевтика внутрішньої медицини: Загальна семіотика і діагностика: Учеб. посібник. – К.: Медицина, 2008. – 304 с.
9. Чаплинская Н.В. Аспекты дифференциальной диагностики кашля / Н.В.Чаплинская, В.М.Заячук, Н.С.Позур //Архив клинической медицины. – 2011. - № 2. – С.49-52.
10. Панчишин Ю.М., Радченко А.М., Макаренко Т.М., Комариця А.И., Гук-Лешневська Из.А. Основы диагностики и лечения гепатитов и циррозов печени (лекции и собственные исследования). – Львов, Кварт. – 2010. – 276 с.

Методические указания составил:

к.мед.н. ас. Шапошник О.А.