

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	6
Введение	9
Структура, основные патологические процессы и методы исследования печени	11
Архитектоника печени.....	11
Клетки печени	12
Желчь	16
Стадии заболеваний печени	16
Основные методы исследования печени	18
Методы лучевой и функциональной диагностики.....	18
Инвазивные исследования	19
Лабораторное исследование печени.....	21
Основные синдромы заболеваний печени.....	21
Синдром цитолиза	21
Синдром внутри- и внепеченочного холестаза	21
Синдром недостаточности синтетических процессов в гепатоцитах.....	23
Типы нарушений печеночных проб.....	24
Метаболиты гепатоцитов.....	24
Глюкоза и гликоген.....	24
Белки и альбумин	25
Липиды и желчь.....	27
Билирубин и желтухи.....	28
Факторы гемостаза	32
Ферменты.....	33
Клиническое значение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы при заболеваниях печени	35
Клиническое значение лактатдегидрогеназы.....	39
Клиническое значение γ -глутамилтрансферазы	40
Клиническое значение щелочной фосфатазы	42
Клиническое значение холинэстеразы.....	42
Клинико-лабораторная характеристика заболеваний печени	44
Подготовка пациентов и проб для лабораторного анализа	44
Жировая болезнь печени	44
Этиология жировой болезни печени	45
Лабораторные показатели при жировой болезни печени	49

Инвазивные и неинвазивные исследования для диагностики жировой болезни печени.....	50
Индексы лабораторно-инструментальной диагностики жировой болезни печени.....	52
Индексы скрининга стадии фиброза печени при жировой болезни печени.....	55
Диагностический алгоритм жировой болезни печени из клинических рекомендаций.....	59
Алкогольная болезнь печени.....	61
Основные факторы риска алкогольной болезни печени	61
Клинические проявления алкогольной болезни печени	63
Метаболизм алкоголя в печени	63
Характерные изменения лабораторных показателей при алкогольной болезни печени.....	65
Гепатиты	68
Вирусный гепатит А.....	69
Вирусный гепатит В.....	71
Серологическая диагностика	72
Молекулярно-биологические методы.....	73
Вирусный гепатит С.....	75
Вирусный гепатит D.....	77
Вирусный гепатит E.....	78
Серологическая диагностика	79
Молекулярно-биологические методы.....	79
Особенности вирусных гепатитов при беременности	80
Гепатит В и беременность.....	80
Хронический гепатит В с D-агентом.....	81
Гепатит E и беременность.....	82
Аутоиммунный гепатит.....	83
Типы аутоиммунного гепатита.....	84
Характерные изменения лабораторных показателей при аутоиммунном гепатите	85
Фармакотерапия аутоиммунного гепатита	86
Гепатоцеллюлярный рак.....	88
Клиническая картина	89
Лабораторные маркеры.....	90
α-Фетопротеин.....	90
Биопсия печени.....	92
Клинические случаи	93
Синдром наследственной неконъюгированной гипербилирубинемии. Клинический случай № 1.....	93

Недостаточность синтетических процессов в печени при отравлении зоокумарином, проявившаяся коагулопатией. Клинический случай № 2.....	95
Печеночная недостаточность при быстрой потере массы тела у больной с ожирением. Клинический случай № 3.....	97
Вторичная коагулопатия при снижении белоксинтезирующей функции печени. Клинический случай № 4.....	100
Эффективное лечение тяжелой жировой болезни печени у молодой женщины с сахарным диабетом 2-го типа. Клинический случай № 5.....	101
Диагностическое значение неинвазивных методов скрининга жировой болезни и фиброза печени. Клинический случай № 6.....	105
Аутоиммунный гепатохолангит после COVID-19. Клинический случай № 7.....	111
Острый алкогольный гепатит, состояние средней степени тяжести. Клинический случай № 8.....	115
Алкогольный гепатит, тяжелая форма. Клинический случай № 9.....	118
Алкогольная гипогликемия. Клинический случай № 10.....	120
Алкогольный цирроз печени. Клинический случай № 11.....	121
Шпороклеточная анемия при алкогольном циррозе печени. Клинический случай № 12.....	123
Острая печеночная недостаточность. Клинический случай № 13.....	127
Тяжелый острый гепатит А. Клинический случай № 14.....	132
Микст-инфекция вирусом гепатита А и хантавирусом с развитием печеночной недостаточности. Клинический случай № 15.....	135
Острый гепатит В. Клинический случай № 16.....	139
Вирусный гепатит у наркозависимого. Клинический случай № 17.....	141
Беременность и гепатиты В и D. Клинический случай № 18.....	143
Реактивации гепатита В после лечения гепатита С. Клинический случай № 19.....	145
Резистентный гепатит С, осложненный компенсированным циррозом печени и неходжкинской лимфомой. Клинический случай № 20.....	149
Гепатоцеллюлярный рак. Клинический случай № 21.....	153
Список литературы.....	156

ВВЕДЕНИЕ

Печень — центральная железа внешней секреции, орган, обеспечивающий функционирование практически всех систем организма. Печень является основной биохимической лабораторией всех млекопитающих. Удивительно, но при значительной патологии самой печени, когда фиброз и цирроз захватывают чуть ли не 90% гепатоцитов, печень продолжает обеспечивать адекватный белковый, липидный, углеводный обмен для других систем организма. После практически полного истощения гепатоцитов, часто относительно внезапно для пациента, формируется патологическое состояние — печеночная недостаточность, выйти из которой сложно, требуется трансплантация печени.

В руководстве рассмотрены основные синдромы патологии печени, лабораторные показатели, отражающие функционирование и повреждение гепатоцитов, механизмы выведения из организма жирорастворимых метаболитов, удаления эндогенных токсичных веществ и ксенобиотиков. Отдельные подглавы посвящены разбору патогенеза, этиологии, клиническим проявлениям, лабораторным показателям, фармакотерапии и ее контролю при жировой болезни печени (ЖБП), алкогольной болезни печени (АБП), аутоиммунном гепатите (АИГ), гепатоцеллюлярном раке (ГЦР). В отдельную главу выделены вопросы, связанные с диагностикой, ведением больных, профилактикой и прогнозом вирусных гепатитов. Материал излагается с позиции совместной клиничко-экспертной работы врача клинической лабораторной диагностики и терапевта в широкой сети первичной медицинской помощи. В руководстве представлены сведения о диагностической эффективности лабораторных тестов гепатостеатоза, фиброза, предназначенных для неинвазивной диагностики, приведен анализ действующих отечественных и международных клинических рекомендаций по диагностике заболеваний печени. На клинических примерах интерпретируются результаты

диагностики и лечения нозологических форм, раскрываются практические аспекты диагностики и лечения заболеваний печени.

Издание предназначено врачам широкого профиля, терапевтам, гепатологам, специалистам в области клинической лабораторной диагностики, студентам медицинских вузов.

СТРУКТУРА, ОСНОВНЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Архитектоника печени

Печень — самый большой внутренний орган человека, массой около 2 кг, получает около 30% объема сердечного выброса из воротной вены и печеночной артерии. Продукты переваривания пищи в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) поступают в печень через воротную вену, кислород — через печеночную артерию. Кровь покидает печень через печеночные вены, впадающие в нижнюю полую вену, и возвращается в сердце. Печень — паренхиматозный орган, внутри которого нет соединительнотканного скелета, клетки примыкают друг к другу, весь орган покрыт капсулой. Такое анатомическое строение обуславливает массивный ответ клеток на повреждение. При повышении внутрипеченочного давления и появлении очага повреждения происходит массивное сдавление клеток в пределах печеночной доли. У внутрипеченочных желчных протоков также нет соединительнотканной оболочки, поэтому внутрипеченочный холестаз приводит к повреждению и гепатоцитов. Основное поступление крови в печень происходит из поллой вены, в которую попадает кровь из кишечника, селезенки, поджелудочной железы и других органов брюшной полости. Артериальная кровь поступает в печень из печеночной артерии.

Под структурно-функциональной единицей печени понимается печеночный ацинус — комплексная микросистема, включающая специализированные клетки органа и внеклеточные образования, которые имеют единую нейрогуморальную и иммунную регуляцию. Ряды гепатоцитов расходятся от центральной вены, между гепатоцитами и синусоидальным пространством расположен монослой фенестрированного эндотелия, ретикулоэндотелиоцитов (клетки Купфера), клетки Ито и ямочные клетки (**рис. 1**).

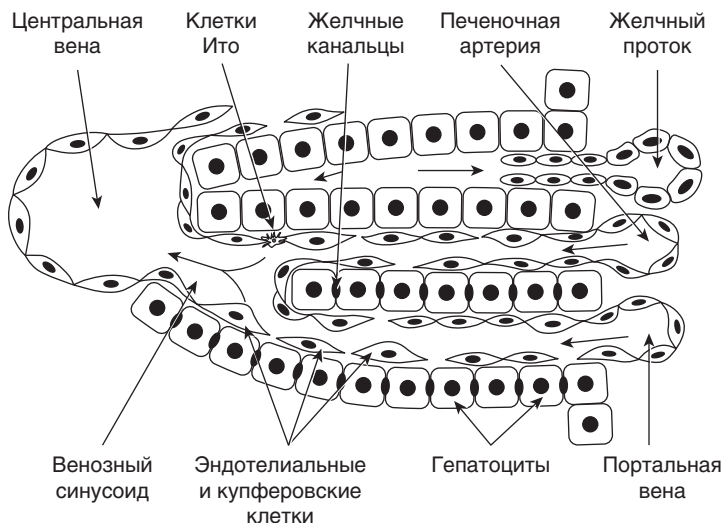


Рис. 1. Печеночный ацинус. Кровь из печеночной артерии и портальной вены проходит вдоль гепатоцитов, сливается в венозном синусоиде. Клетки Купфера (оседлые макрофаги) и эндотелиальные клетки способны к фагоцитозу. Клетки Ито стабилизируют архитектуру ацинуса

Субэндотелиальное пространство, известное как пространство Диссе (0,2–1 мкм), отделяет эндотелиальные клетки от гепатоцитов. Фенестры и прерывистость эндотелия обуславливают свободный ток плазмы, но не клеточных элементов, в пространство Диссе, обеспечивая незатрудненный обмен макромолекулами между просветом синусоидов и гепатоцитами и в обратном направлении. Этот обмен важен в физиологическом отношении, так как гепатоциты секретируют в кровь большое число липопротеинов, альбумина, фибриногена. Базолатеральная поверхность гепатоцита, которая обращена в пространство Диссе, содержит многочисленные микроворсинки и обладает высокой эндоцитозной и пиноцитозной активностью.

Клетки печени

Клеточный состав печени представлен гепатоцитами, звездчатыми клетками Ито, клетками Купфера, эндоте-

лиальными клетками, внутрипеченочными лимфоцитами, стволовыми клетками, стромальными элементами. Каждый тип клеток имеет определенную морфологию и функции.

Гепатоциты являются клетками многогранной формы диаметром 20—30 мкм. Цитоплазма гепатоцита — эозинофильная из-за большого количества митохондрий и агранулярной эндоплазматической сети. Поверхность каждого гепатоцита находится в контакте со стенкой синусоидов через пространство Диссе, а также с поверхностью других гепатоцитов. В тех участках, где контактируют 2 гепатоцита, они ограничивают трубчатое пространство между ними — желчный каналец. Клеточные мембраны около этих капилляров прочно связаны плотными соединениями. Ток желчи происходит в направлении, противоположном направлению тока крови, то есть от центра доли к ее периферии. На периферии доли желчь попадает в желчные протоки, образованные кубическими клетками. Гепатоцит содержит 1 или 2 круглых ядра с одним или двумя ядрышками. В гепатоците сильно развита гранулярная и агранулярная эндоплазматическая сеть. На гранулярной сети в рибосомах синтезируются белки, в том числе альбумин и фибриноген, в агранулярной идут процессы окисления, метилирования и конъюгации, необходимые для инактивации или детоксикации веществ до их выделения из организма. Гепатоцит содержит гликоген, который под электронным микроскопом выглядит как крупные электронно-плотные гранулы. Количество гликогена в печени меняется в соответствии с суточным ритмом, поддерживая постоянный уровень глюкозы в крови. Каждый гепатоцит содержит приблизительно 2000 митохондрий. Другими клеточными компонентами являются лизосомы (важны для обновления внутриклеточных органелл), пероксисомы (содержат ферменты, обильно представленные в гепатоцитах), комплекс Гольджи (обеспечивает секрецию белков и липопротеинов в плазму). Гепатоциты не накапливают белки в виде секреторных гранул, а непрерывно выделяют их в кровоток. Секреция желчи является экзокринной функцией — гепатоциты обеспечивают захват, переработку

и выделение компонентов крови в желчные капилляры. Желчь содержит желчные кислоты, фосфолипиды, холестерол, лецитин и билирубин. Желчные кислоты обладают важной функцией в эмульгировании липидов в пищеварительном тракте, обеспечивая их более легкое переваривание липазами и последующее всасывание. От 70 до 90% билирубина образуется вследствие разрушения гемоглобина стареющих циркулирующих эритроцитов, которое осуществляется главным образом в селезенке, но происходит также в периферической системе мононуклеарных фагоцитов, включая клетки Купфера в печени.

В крови билирубин тесно связан с альбумином. После переноса в гепатоцит гидрофобный билирубин конъюгируется с глюкуроновой кислотой с образованием гидрофильного глюкуронида билирубина, который секретируется в желчные капилляры. Липиды и углеводы накапливаются в печени в форме триглицеридов (ТГ) и гликогена. Эта способность запасать метаболиты играет важную роль в обеспечении организма энергией в промежутках между приемами пищи. Печень служит главным источником накопления витаминов, особенно витамина А. Гепатоциты обеспечивают дезаминирование аминокислот, в результате чего вырабатывается мочеви́на, которая транспортируется кровью к почкам и выделяется с мочой. Различные лекарственные препараты и вещества могут инактивироваться путем окисления, метилирования или конъюгации. Глюкуронилтрансфераза — фермент, который обеспечивает конъюгацию глюкуроновой кислоты с билирубином, конъюгирует также стероиды, барбитураты, антигистаминные и противосудорожные препараты.

Клетки Купфера являются резидентными макрофагами печени и составляют 80–90% тканевых макрофагов, образуются из циркулирующих моноцитов, берущих начало от клеток костного мозга. Около половины клеток Купфера занимают перипортальную зону ацинуса, четверть клеток расположено в центролобулярной зоне, четверть — в перивенулярной зоне. Перипортальные клетки Купфера крупнее, они проявляют более высокую фагоцитарную и лизосомальную активность, выполняют детоксикационную

функцию, захватывают токсины. Расположение клеток Купфера в центре дольки объясняет феномен поражения в первую очередь перипортальных участков токсинами, которые метаболизируются в печени (например, фосфорорганические соединения). Токсины, которые первично не связаны с печеночным метаболизмом (инсектициды, некоторые цитостатики), повреждают чаще участки по периферии дольки.

Клетки Ито (синонимы: звездчатая клетка, липоцит) расположены в пространстве Диссе, охватывая снаружи своими длинными отростками синусоиды и контактируя с гепатоцитами. Иммунофенотип клеток Ито характеризуется экспрессией маркеров, присущих мезенхимальным клеткам. Отличительной чертой клеток является присутствие в их цитоплазме запасов витамина А (ретиноида) в форме жировых капель. Спокойные клетки Ито составляют 5–8% численности клеток печени. При воздействии повреждающих факторов и провоспалительных цитокинов клетки Ито начинают продуцировать потенциальные митогены для гепатоцитов. При повреждениях печени активированные клетки Ито играют главную роль в формировании рубцовой ткани — фиброгенезе. Активированные клетки Ито пролиферируют, сокращаются, теряют запасы ретиноида и превращаются в миофибробластные клетки. Активация клеток Ито свидетельствует о ранней стадии фиброгенеза.

Ямочные клетки (pit-клетки) составляют около 5% клеток синусоидов, располагаются в просвете синусоидов (прикрепляясь отростками к эндотелию), реже — в пространстве Диссе. Контактуют с клетками Купфера и гепатоцитами, оказывая на них регуляторные воздействия. Ядро темное, цитоплазма содержит характерные гранулы с плотным центром, похожим на фруктовую косточку (pit). По ряду признаков сходны с натуральными киллерами, обладают высокой противоопухолевой активностью.

Синусоидальные эндотелиальные клетки являются одними из наиболее специализированных эндотелиальных клеток с высокой проницаемостью, которые взаимодействуют с клетками крови, с одной стороны, и с гепатоцитами —

с другой. При хроническом воспалении эндотелиальные клетки играют ключевую роль в прогрессировании хронического заболевания печени посредством ангиогенеза, вазоконстрикции и выработки медиаторов, увеличивающих трансмиграцию иммунных клеток в ткань печени.

Лимфоциты синусоидов печени на 60% состоят из Т-лимфоцитов с фенотипом CD8, характерным для цитотоксических Т-лимфоцитов, а 30% имеют фенотип CD56, то есть фенотип натуральных киллеров.

Стволовые клетки печени — это единицы организации ткани, ответственные за развитие и поддержание гомеостаза и регенерацию. Стволовые клетки являются мультипотентными, среди них выделяют гемопоэтические (кроветворные) и мезенхимальные (стромальные), которые служат источником различных типов клеток печени.

Желчь

Желчь — водянистая желто-зеленая жидкость со щелочной реакцией, состоящая преимущественно из желчных кислот, синтезируемых из холестерина (ХС). Желчные кислоты требуются для всасывания пищевых липидов. Желчь участвует в экскреции лекарственных веществ и побочных продуктов метаболизма, которые не могут выводиться из организма с мочой. Желчь синтезируется в гепатоцитах и секретируется из них по желчным канальцам, которые объединяются в более крупные внутрипеченочные желчные протоки. Вне печени правый и левый желчные протоки соединяются в общий желчный проток, впадающий в двенадцатиперстную кишку. Синтез желчи в печени идет постоянно — ежедневно образуется около 500 мл.

Стадии заболеваний печени

Гепатит — воспаление печени, вызывается различными вирусами (вирусный гепатит), стеатозом (стеатогепатит), в том числе жировым, а также некоторыми токсинами печени (например, алкоголем), аутоиммунными или наследственными заболеваниями. Характеризуется диффузным или фокальным некрозом.

Фиброз печени — реакция заживления некроза, при которой поврежденные участки инкапсулируются внеклеточным матриксом или рубцом. Он развивается почти у всех пациентов с хроническим повреждением печени с различной скоростью, в зависимости от причины заболевания печени и факторов организма. Компоненты фиброзной ткани идентичны независимо от причины травмы. Для развития фиброза обычно требуется от нескольких месяцев до нескольких лет непрерывного воспаления. В то время как фиброз обратим на начальных стадиях, прогрессирующий фиброз может привести к циррозу печени.

Цирроз печени представляет собой позднюю стадию прогрессирующего фиброза печени, характеризующуюся искажением архитектуры, кровоснабжения и образованием регенеративных узлов. Он считается необратимым на поздних стадиях, на этом этапе единственным вариантом лечения может быть трансплантация печени. Любое хроническое заболевание печени может привести к циррозу, вызывая хроническое воспаление печени или холестаз.

Клинические проявления цирроза включают неспецифические симптомы (анорексия, потеря массы тела, слабость, усталость), признаки и симптомы печеночной декомпенсации (желтуха, зуд, признаки кровотечения из ЖКТ, асцит, спутанность сознания из-за печеночной энцефалопатии).

Для оценки функции печени при циррозе одной из наиболее распространенных международных шкал, которая основана на лабораторных показателях, является шкала Чайлда—Пью (табл. 1).

Интерпретация: хроническое поражение (нарушение функции) печени при циррозе классифицируется как Child—Pugh класса А, В или С, в зависимости от суммы баллов, полученных для каждого параметра. Класс А: 5–6 баллов, класс В: 7–9 баллов и класс С: 10–15 баллов.

Цирроз печени делится на 2 стадии — компенсированную (Child Pugh A5-6), когда у пациентов отсутствуют или слабо выражены симптомы, и декомпенсированную (Child-Pugh B7-C10), с осложнениями, такими как асцит, энцефалопатия, кровотечение из варикозно расширенных вен, желтуха.

Таблица 1. Шкала оценки функции печени по Чайлду–Пью
(оригинальное название — Child–Pugh classification)

Характеристика	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия	Нет	I–II степень или контролируется лекарствами	III–IV степень или рефрактерная
Асцит	Нет	Незначительный	Значительный или рефрактный
Альбумин	>35 г/л	28–35 г/л	<28 г/л
Протромбин (превышение верхней границы) или международное нормализованное отношение (МНО)	На 1–3 с <1,7	На 4–6 с 1,7–2,3	Более 6 с >2,3
Билирубин	<34,2 мкмоль/л (1–2 мг/дл)	34,2–51,3 мкмоль/л (2–3 мг/дл)	>51,3 мкмоль/л (>3 мг/дл)

Рак печени — злокачественная опухоль печени, которая обычно развивается на фоне хронического заболевания печени, особенно у пациентов с циррозом или хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита. Примерно 75% первичных опухолей печени являются гепатоцеллюлярной карциномой, при этом холангиокарцинома составляет большинство оставшихся случаев.

Основные методы исследования печени

Первым этапом в диагностике заболевания печени является тщательный сбор анамнеза пациента, физикальное обследование и лабораторный анализ. Следующий этап включает обследование методами функциональной и лучевой диагностики, в том числе неинвазивные методы оценки стадии фиброза и в некоторых случаях биопсию печени.

Методы лучевой и функциональной диагностики

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости — одно из самых распространенных и доступных методов. Позволяет выявлять новообразования, воспалительные

заболевания, конкременты, кисты, последствия травм. Предоставляет информацию о структуре, но не функции органа.

Эластография — метод ультразвуковой диагностики, который позволяет оценить эластичность тканей органа и определить степень поражения печени с помощью звуковых волн и измерения скорости их распространения в тканях. Использует визуализацию сдвиговой волны для оценки жесткости печени. Механический источник вибрации прикладывают к ткани, а поперечные волны, создаваемые возбуждением, измеряют с помощью ультразвукового детектора. Варианты модальности включают транзиторную (вибрационно-контролируемую) эластографию, силовую импульсную визуализацию акустического излучения (ARFI), двумерную (2D) эластографию сдвиговой волны (SWE) и магнитно-резонансную эластографию (MRE). Эластография не обеспечивает морфологическую визуализацию, так как ультразвуковой детектор является одномерным (1D), тем не менее эластография точно диагностирует цирроз печени и полезна для дифференциации прогрессирующего фиброза от минимального фиброза или отсутствия фиброза.

Допплерная ультрасонография используется для оценки направления и скорости кровотока в сосудах печени. Определяет наличие портальной гипертензии и проходимость печеночных вен.

Компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография могут более точно показать поражение печени или обструкцию желчевыводящих путей.

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПТ) более чувствительна и специфична в диагностике патологии желчевыводящих путей.

Инвазивные исследования

Гистопатологическое исследование ткани печени предоставляет информацию о типе и степени повреждения и/или наличии фиброза. Показания к биопсии печени включают: 1) диагностическую оценку очаговых или диффузных аномалий, паренхиматозных заболеваний печени,

хронически аномальных печеночных проб неясной этиологии, а также длительную лихорадку неясной этиологии; 2) определение стадии известного паренхиматозного заболевания печени и 3) разработку плана лечения на основе гистологического анализа.

Биопсия печени считается стандартным критерием при оценке заболевания печени, но в настоящее время она необходима не столько для диагностики, сколько для классификации (активности) и стадии (фиброза) заболевания.