

ФГБОУ ВО СОГМА
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра внутренних болезней № 4.

Зав. каф. д. м. н. п р о ф е с с о р АСТАХОВА З.Т.

**Методические указания для проведения практического занятия
со студентами 6 курса лечебного факультета по теме:**

.

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРОЯВЛЯЮЩИХСЯ ГЕПАТОМЕГАЛИЕЙ
И ГЕПАТОЛИЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ.**

**(продолжительность занятия 12 часов, Третье занятие 4
часа)**

Владикавказ 2020 – 2021 уч.год

*Методические указания для проведения практического занятия
со студентами 6 курса лечебного факультета по теме:*

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРОЯВЛЯЮЩИХСЯ ГЕПАТОМЕГАЛИЕЙ И
ГЕПАТОЛИЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ.**

Цель занятия: в процессе клинического разбора больного повысить уровень (качество) и умения студентов в диагностике (дифференциальной диагностике), формулировке диагноза цирроза печени, осложнений цирроза печени.

Мотивация актуальности темы:

Во всем мире заболевания печени занимают существенное место среди причин нетрудоспособности и смертности. Более того, отмечается тенденция к росту заболеваемости, в частности острым вирусным гепатитом ежегодно заболевает не менее одного миллиона жителей земного шара. Увеличивается число больных хроническими поражениями печени, которые распространены преимущественно у людей работоспособного возраста. Социальная значимость болезней печени обусловила их интенсивное изучение.

В последние десятилетия гепатология достигла значительных успехов. Это особенно относится к изучению тонкой структуры и метаболизма печени, экспериментальной и клинической разработке таких важнейших синдромов, как желтуха, холестаз, печеночная недостаточность, портальная гипертензия. Широкое внедрение новых методов исследования – радионуклидных, ангиографических, лапароскопии с прицельной биопсией, иммунологических, биохимических, энзимологических, прижизненного морфологического исследования – способствовало улучшению диагностики и лечения.

Наибольшим достижением в области гепатологии за последние два десятилетия является открытие маркеров вирусов гепатита, установление их взаимодействия с факторами гуморального и клеточного иммунитета.

В последние годы утвердилось представление об алкогольном поражении печени. Алкогольная болезнь печени объединяет такие нозологические формы, как жировая дистрофия печени, алкогольный гепатит, фиброз и цирроз с учетом их этиологической общности.

Определение уровня подготовки студентов:

Второй уровень знаний: методы контроля – письменный опрос (20 мин). Студент должен знать сущность заболевания, определение и классификацию циррозов печени, этиологию и патогенез циррозов печени, основные факторы риска, клинические проявления основных синдромов – иммуно- воспалительного, портальной гипертензии, холестаза, отека и др., дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, проявляющихся гепатомегалией, студент должен уметь – владеть пропедевтическими навыками, самостоятельно выделить основные патологические синдромы в гепатологии, поставить предварительный диагноз согласно принятой классификации, определить необходимый объем исследований и уметь интерпретировать данные дополнительных методов исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, б/х анализ крови, копрограмму, анализ кала на скрытую кровь, фибросканирование печени, результаты ректоманоскопии, ирригоскопии, колоноскопии, ФГДС, биопсии печени, УЗИ).

Доклад студентов кураторов в палате: при докладе больного студенты должны обратить особое внимание на следующее:

Цирроз печени – хроническое полиэтиологическое диффузное прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся значительным уменьшением количества функционирующих гепатоцитов, нарастающим фиброзом, перестройкой нормальной структуры паренхимы и сосудистой

системы печени, появлением узлов регенерации и развитием в последующем печеночной недостаточности и портальной гипертензии.

Декомпенсация цирроза печени проявляется:

1. Печеночно-клеточной недостаточностью (печеночной энцефалопатией; кровотечениями и расстройствами, связанными с кровопотерей; внепеченочными кожными знаками – печеночные ладони, сосудистые звездочки и др.; нарушениями метаболизма лекарств; потерей массы тела).
2. Асцитом.
3. Портальной гипертензией.

СТАДИИ ПЕЧЕНОЧНО–КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

1. Компенсированная (начальная) стадия – характеризуется следующими признаками:

- общее состояние удовлетворительное;
- умеренно выраженные боли в области печени и эпигастрии, горечь во рту, вздутие живота;
- снижение массы тела и желтухи нет;
- печень увеличена, плотна, поверхность ее неровная, край острый;
- может быть увеличена селезенка;
- показатели функционального состояния печени изменены незначительно;
- клинически выраженных проявлений печеночной недостаточности нет.

2. Субкомпенсированная стадия имеет следующую симптоматику:

- выраженные субъективные проявления заболевания (слабость, боли в правом подреберье, метеоризм, тошнота, рвота, горечь во

рту, поносы, снижение аппетита, носовые кровотечения, кровоточивость десен, кожный зуд, головные боли, бессонница);

- снижение массы тела;
- желтуха;
- «малые признаки» цирроза печени;
- гепатомегалия, спленомегалия;
- начальные проявления гиперспленизма: умеренная анемия, лейкопения, тромбоцитопения;
- изменение показателей функциональной способности печени: уровень билирубина в крови повышен в 2,5 раза, аланиновой аминотрансферазы – в 1,5-2 раза по сравнению с нормой, тимоловая проба повышена до 10 ед., содержание альбумина в крови снижено до 40%, сулемовая проба – до 1,4 мл.

3. Стадия выраженной декомпенсации характеризуется следующими клиническими и лабораторными проявлениями:

- выраженная слабость;
- значительное падение массы тела;
- желтуха;
- кожный зуд;
- геморрагический синдром;
- отеки, асцит;
- печеночный запах изо рта;
- симптомы печеночной энцефалопатии;
- изменения показателей функциональной способности печени: содержание в крови билирубина повышено в 3 и более раз, аланиновой аминотрансферазы – более, чем в 2-3 раза по сравнению с нормой; уровень протромбина меньше 60%, общего белка - меньше 65 г/л, альбумина ниже 40-30%, холестерина – меньше 2,9 ммоль/л.

Основные клинические проявления портальной гипертензии:

- упорные диспептические явления, особенно после еды;
- вздутие живота и чувство переполненного желудка после приема любой пищи («ветер перед дождем»);
- ощущение постоянно переполненного кишечника;
- прогрессирующее похудание и признаки полигиповитаминоза при достаточно полноценном питании;
- периодические поносы без болей и лихорадки, после чего самочувствие улучшается;
- спленомегалия;
- асцит;
- олигурия;
- caput medusae;
- варикозно расширенные вены пищевода и желудка, выявляемые при рентгеноскопии желудка и ФЭГДС;
- желудочные и геморроидальные кровотечения;
- повышение давления в селезеночной вене.

Различают следующие ***стадии портальной гипертензии:***

1. Компенсированная стадия характеризуется следующими основными проявлениями:

- выраженный метеоризм;
- частый жидкий стул, после которого метеоризм не уменьшается;
- расширение вен передней брюшной стенки;
- увеличение диаметра воротной вены и недостаточное расширение ее во время вдоха (определяется с помощью ультразвукового исследования).

2. Начальная декомпенсация портальной гипертензии имеет следующую симптоматику:

- варикозное расширение вен нижней трети пищевода;

- нередко выраженный гиперспленизм;
- остальные симптомы те же, что в первой стадии.

3. Декомпенсированная (осложненная) стадия портальной гипертензии характеризуется значительным гиперспленизмом; геморрагическим синдромом; резко выраженным расширением вен нижней трети пищевода и желудка и кровотечениями из них, отеками и асцитом; порто-кавальной энцефалопатией.

Асцит – скопление свободной жидкости в брюшной полости, приводящее к увеличению объема живота, представляет обычное осложнение заболеваний печени, но наиболее часто асцит встречается при циррозе.

Патогенез асцита сложен и зависит от взаимодействия нескольких факторов: портальной гипертензии, гормонального и нервно-гуморального, обусловленных гемодинамическими сдвигами и нарушением водно-электролитного равновесия.

Портальная гипертензия и связанный с ней застой в воротной вене считаются серьезными факторами, предрасполагающими к развитию асцита. Повышение синусоидального гидростатического давления при внутрипеченочной портальной гипертензии вызывает повышенную транссудацию богатого белком фильтрата через стенки синусоидов в пространства Диссе.

Внутрипеченочный блок оттока приводит у больных циррозом печени к *повышенному лимфообразованию*. Усиленное функционирование лимфатической системы способствует разгрузке венозной сети, но в дальнейшем развивается динамическая недостаточность лимфообращения, приводящая к пропотеванию жидкости с поверхности печени в брюшную полость.

Гипоальбуминемия, возникающая в результате снижения синтеза белков, нарушения их усвоения, а также потери белков при удалении

асцитической жидкости, наряду с повышенным лимфообразованием и увеличением объема интерстициальной жидкости способствует снижению онкотического давления. Следствием этих гидростатических и гипоонкотических нарушений являются пропотевание интерстициальной жидкости в полость брюшины и формирование асцита.

Накопление асцитической жидкости приводит к снижению эффективного, т.е. участвующего в циркуляции, объема плазмы, так как значительная ее часть депонирована в сосудах брюшной полости. Уменьшение эффективного объема плазмы стимулирует повышенную секрецию ренина в юктагломерулярном аппарате почек. Ренин в свою очередь усиливает образование ангиотензина I из синтезируемого печенью ангиотензиногена. Ангиотензин I превращается в ангиотензин II. Ангиотензин II приводит не только к снижению гломерулярной фильтрации и почечного кровотока, но и повышает секрецию антидиуретического гормона гипофиза и альдостерона надпочечников.

Под влиянием альдостерона у больных циррозом печени увеличиваются реабсорбция натрия и экскреция калия в дистальных отделах почечных канальцев и возрастает реабсорбция натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев со снижением толерантности к водной нагрузке.

Повышенная потеря калия и водорода на фоне гиперальдостеронизма приводит к снижению содержания калия, магния в сыворотке крови и метаболическому алкалозу. Несмотря на снижение экскреции натрия с мочой, у большинства больных развивается гипонатриемия, так как большая часть натрия переходит в интерстициальную и асцитическую жидкость.

Таким образом, согласно рассмотренной теории, вследствие гемодинамических нарушений – «недостаточного наполнения» центрального венозного и артериального русла – возникает активация ренин-ангиотензин-

альдостероновой системы. Вторичная задержка почками ионов натрия приводит к накоплению в организме воды.

Асцит может возникнуть внезапно или развиваться постепенно, в течение нескольких месяцев, сопровождаясь ощущением распирающей тяжести и боли в животе, метеоризмом. При большом объеме асцита появляются затруднения при наклоне туловища, одышка при ходьбе, отеки ног.

Печеночная энцефалопатия – весь комплекс церебральных нарушений, развивающихся вследствие острого или хронического поражения печени.

Клиническая картина печеночной энцефалопатии. ПЭ включает пять основных симптомов, четыре из которых не являются специфическими:

- нарушение психического состояния
- нервно-мышечные расстройства (астериксис)
- нарушения электроэнцефалограммы
- гипераммониемия
- печеночный запах и гипервентиляция.

СТАДИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус	Поведение	Нейромышечные функции
0 (латентная)	Не изменено	<i>Концентрация ↓</i> Память ↓ (выявляются при целенаправленном исследовании)	<i>Не изменено</i>	Время выполнения психометрических тестов ↑
I	Дезориентация Нарушение ритма сна и бодрствования	<i>Логическое мышление ↓</i> Внимание ↓ Способность к счету ↓	Депрессия, раздражительность, эйфория, беспокойство	Тремор, гиперрефлексия, дизартрия (+)
II	Сомноленция	<i>Дезориентация во</i>	Апатия, агрессия,	Астериксис (+), выраженная

		времени Способность к счету ↓	неадекватная реакция на внешние раздражители	дизартрия (++), гипертонус
III	Сопор	Дезориентация в пространстве Амнезия	Делирий, примитивные реакции	Астериксис (++), нистагм, ригидность
IV	Кома	-	-	Атония, арефлексия, отсутствие реакции на боль

Печеночная кома – резко выраженное расстройство функций центральной нервной системы (полная утрата сознания), кровообращения, обмена веществ, возникающие в связи с тяжелой печеночно-клеточной недостаточностью и (или) массивным портосистемным сбросом крови.

Этиология печеночной комы:

1. Тяжелые формы острого вирусного гепатита (В, С, D).
2. Тяжелое течение желтушного лептоспироза (болезнь Васильева-Вейля).
3. Цирроз печени.
4. Отравление ядовитыми грибами, солями тяжелых металлов, промышленными ядами (токсические гепатиты).
5. Токсико-аллергические лекарственные поражения печени.
6. Механическая желтуха любой этиологии (сдавление общего желчного протока камнем, опухолью).
7. Острое расстройство печеночного кровообращения (тромбоз печеночной вены, печеночной артерии).
8. Портокавальные анастомозы (как естественно сформировавшиеся при циррозе печени, тромбозе печеночных вен, тромбозе воротной вены, так и искусственно созданные).

9. Тяжело протекающий сепсис.
10. Обширное торможение тканей и обширные ожоги.
11. Острая жировая печень беременных.
12. Первичный или метастатический рак печени.
13. Переливание несовместимой крови.

Патогенетически можно выделить следующие **варианты** печеночной комы:

1. Эндогенная печеночная кома (печеночно-клеточная, истинная печеночная кома), в основе развития которой лежат острые и подострые массивные некрозы печени.

Основные патогенетические факторы эндогенной печеночной комы следующие:

- а) накопление в крови большого количества аммиака;

При истинной эндогенной коме в связи с печеночно-клеточной недостаточностью метаболизм аммиака нарушен и количество его в крови резко возрастает. Механизм патогенного действия аммиака следующий:

- уменьшается образование и использование клетками головного мозга АТФ;
- уменьшается содержание γ -аминомасляной кислоты (главного медиатора головного мозга);
- прямое токсическое действие на клетки головного мозга;

б) накопление в крови других церебротоксических веществ: ароматических (триптофан, фенилаланин, тирозин) и серосодержащих (тауриновая кислота, метионин, цистеин) аминокислот; продуктов окисления метионина — метионинсульфона и метионинсульфоксида; продуктов метаболизма триптофана (индола, индолина); короткоцепочечных жирных кислот (масляной, валериановой, капроновой, производных пировиноградной кислоты);

в) появление в крови ложных нейромедиаторов, в качестве которых могут выступать производные триптамина, тирозина, фенилаланина (октопамин, β -фенилэтиламин), а также низкомолекулярные жирные кислоты. Ложные нейромедиаторы конкурируют с нормальными медиаторами головного мозга – норадреналином, адреналином и нарушают взаимодействие нейронов в головном мозге;

г) гипогликемия, обусловленная циркуляцией в крови большого количества инсулина (деградация его в печени нарушена), а также угнетением образования глюкозы в печени;

д) нарушение кислотно-щелочного равновесия. При эндогенной печеночной коме развивается метаболический ацидоз, обусловленный накоплением в крови пировиноградной и молочной кислот. В условиях ацидоза усиливается проникновение токсических веществ в клетки головного мозга. Метаболический ацидоз ведет к гипервентиляции и в дальнейшем может развиваться респираторный алкалоз;

е) электролитные нарушения, которые наиболее часто проявляются гипокалимией;

ж) гипоксемия и гипоксия органов и тканей вследствие резкого нарушения всех видов обмена веществ и нарушения образования энергии, а также гемодинамических нарушений (гиповолемия, артериальная гипотензия, снижение периферического сопротивления);

з) развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома);

и) нарушение функции почек (нередко весьма выраженное – вплоть до олигоанурии, азотемии, гиперкалиемии), обусловленное интоксикацией, снижением корковой перфузии в почках, ДВС-синдром.

II. Экзогенная (шунтовая, портокавальная) печеночная кома развивается у больных циррозом печени с наличием портальной гипертензии и портокавальных анастомозов. Основное значение в развитии этой комы

придается прямому поступлению токсических веществ (прежде всего аммиака) непосредственно в кровь по анастомозам, минуя печень, которые, таким образом, не подвергаются в ней метаболизму и обезвреживанию. Этот вид комы развивается медленно, хроническая печеночная энцефалопатия может длиться годами.

III. Смешанная печеночная кома, в развитии которой имеют значение патогенетические факторы как эндогенной, так и экзогенной печеночной комы, поскольку у больного циррозом печени с выраженным коллатеральным кровообращением могут быть некрозы печени.

Лечебная программа при печеночной коме

I. Базисная (классическая) терапия.

1. Лечебный режим и исключение факторов, которые могут усугубить печеночную кому.
2. Борьба с интоксикацией и предупреждение дальнейшего накопления токсических веществ в организме.
3. Обеспечение достаточной энергетической ценности рациона и количества жидкости, витаминов, коферментов.
4. Коррекция гипогликемии.
5. Коррекция гипоксемии и гипоксии.
6. Коррекция нарушений электролитного баланса.
7. Коррекция нарушений кислотно-щелочного баланса.
8. Лечение ДВС-синдрома.
9. Нормализация гемодинамики.
10. Лечение глюкокортикоидами.

II. Специальные (активные) методы лечения.

1. Обменное переливание крови.
2. Гемосорбция.
3. Плазмаферез.

4. Лимфосорбция.
5. Гемодиализ и перитонеальный диализ.
6. Дренирование грудного лимфатического протока.
7. Трансплантация печени.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1-ый этап диагностики цирроза печени – обязательные исследования: определение общего билирубина и его фракций, белкового спектра сыворотки крови, холестерина, протромбина, щелочной фосфатазы, печеночных трансфераз, белково-осадочных проб, УЗИ, сканирование печени, при необходимости ЭРХП, биопсия печени.

Лабораторные и инструментальные данные

1. **Общий анализ крови:** анемия, при развитии синдрома гиперспленизма – панцитопения; в периоде обострения цирроза – лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
2. **Общий анализ мочи:** в активной фазе болезни – протеинурия, цилиндрuria, микрогематурия.
3. **Биохимический анализ крови:** изменения более выражены в активной и декомпенсированной фазах цирроза печени, а также при развитии печеночно-клеточной недостаточности. Отмечаются гипербилирубинемия с увеличением как конъюгированной, так и неконъюгированной фракций билирубина; гипоальбуминемия, гипер α_2 - и γ -глобулинемия; высокие показатели тимоловой и низкие сулемовой проб; гипопротромбинемия; снижение содержания мочевины, холестерина; высокая активность аланиновой аминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы и органоспецифических ферментов печени: фруктозо-1-фосфатальдотазы, аргиназы, нуклеотидазы, орнитинкарбамоилтрансферазы; при активном циррозе печени выражены биохимические проявления воспалительного процесса – увеличивается содержание в крови гаптоглобина, фибрина, сиаловых

кислот, серомукоида; повышено содержание проколлаген-III-пептида – предшественника коллагена, что свидетельствует о выраженности образования соединительной ткани в печени.

4. **УЗИ печени:** на ранних стадиях цирроза печени обнаруживается гепатомегалия, паренхима печени гомогенна, иногда гиперэхогенна. По мере прогрессирования заболевания при микронодулярном циррозе печени появляется однородное повышение эхогенности паренхимы. При макронодулярном циррозе паренхима печени неоднородна, выявляются узлы регенерации повышенной плотности, обычно менее 2 см в диаметре, возможна неправильность контуров печени за счет узлов регенерации. В терминальной стадии цирроза печени может быть значительно уменьшена в размерах. Обнаруживается также увеличение селезенки и проявления портальной гипертензии.
5. **Лапароскопия.** Макронодулярный цирроз печени имеет следующую характерную картину – определяются крупные узлы округлой или неправильной формы; глубокие рубцовые соединительнотканые серовато-белые втяжения между узлами; вновь образованные узлы ярко-красного, а сформировавшиеся ранее – коричневатого цвета. Микронодулярный цирроз печени характеризуется незначительной деформацией печени. Печень имеет ярко-красную или серовато-розовую окраску, определяются узелки не более 0,3 см в диаметре. В ряде случаев узелки регенерации не видны, отмечается лишь утолщение капсулы печени.
6. **Пункционная биопсия печени.** Для микронодулярного цирроза печени характерны тонкие, одинаковой ширины соединительнотканые септы, рассекающие печеночную дольку на отдельные псевдодольки, приблизительно равные по величине. Псевдодольки лишь изредка содержат портальные тракты и печеночные вены. В процесс вовлечена каждая долька или большинство из них. Узелки регенерации не

превышают 3 мм. Макронодулярный цирроз печени характеризуется псевдодольками различной величины, нерегулярной сетью соединительной ткани в виде тяжей различной ширины, которые часто содержат сближенные портальные триады и центральные вены. Смешанный макронодулярный цирроз печени сочетает в себе черты микро- и макронодулярного циррозов.

7. Радиоизотопное сканирование выявляет гепатомегалию, диффузный характер изменений печени, спленомегалию. При радиоизотопной гепатографии обнаруживается снижение секреторно-экскреторной функции печени.

8. ИФА крови – при вирусном циррозе печени в сыворотке крови выявляются маркеры вируса гепатита В, С, Д.

9. ФЭГДС и рентгеноскопия пищевода и желудка выявляют варикозно расширенные вены пищевода и желудка, хронический гастрит, а у ряда больных – язву желудка или 12-перстной кишки.

2-ой этап – установить морфологический тип цирроза печени (макронодулярный-постнекротический, микронодулярный-портальный, смешанный).

Предварительный диагноз: на основании ведущих жалоб и клинических проявлений, а также показателей дополнительных исследований установить наличие у больного цирроза печени и осложнений заболевания.

Дифференциальный диагноз: необходимо овладеть дифференциальной диагностикой и уметь своевременно назначить дополнительной обследований согласно рекомендуемым стандартам, позволяющее достоверно подтвердить или исключить диагноз заболевания печени с сопутствующими осложнениями.

Клинический диагноз: формулируется на основе классификации А.С. Логинова, 1987г с указанием этиологического варианта, стадии портальной

гипертензии, стадии ПЖН, степенью активности, течения заболевания, осложнений.

Проведение занятия в тематическом учебном классе. Разбор особенностей факторов риска, патогенеза и клиники цирроза печени и его осложнений у конкретного больного.

Заключительная часть занятия: контроль полученных знаний – тестовый контроль.

Резюме.