

СИНДРОМ ГЕПАТОМЕГАЛИИ В ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Пасиешвили Л.М.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Синдром гепатомегалии – собирательное понятие, объединяющее многие заболевания внутренних органов, для которых характерно увеличение печени. Нозологические формы, которые подпадают под этот симптомокомплекс, включают заболевания крови, гепатиты и циррозы печени различной этиологии, первичный или метастатический опухолевый процесс, хроническую сердечную недостаточность и ряд других. Говорить о распространенности синдрома не приходится, т.к. разнообразие его манифестаций не подлежит статистическому учету.

Выделяют группы риска пациентов, которые в большей степени характерны для лиц с первичными заболеваниями печени – гепатитом и циррозом – когда разговор идет об участии вирусов А, В, С, Д, Е в их возникновении. При этом передача вирусов А и В через воду и пищу способствует развитию острого гепатита, а наличие вируса С приводит к развитию хронического гепатита (ХГ). При этом попадание вируса С в организм может происходить после переливания крови, кровезаменителей, введении различных препаратов у наркоманов; реже ХГ может возникнуть при длительном контакте с гепатотропными ядами, приеме лекарственных препаратов, облучении.

Вторичное поражение печени может быть следствием многих заболеваний, в частности, в эндокринологической практике гепатомегалия наблюдается при ожирении, сахарном диабете, акромегалии и ряде других нозологий.

В основе патогенеза синдрома гепатомегалии рассматривают ряд возможных направлений его развития, которые могут вызывать как истинное увеличение печени за счет поражения сосудистого русла, инфекционного или неопластического процесса, а также дегенеративных, интоксикационных, аутоиммунных, травматических и эндокринных изменений. Кроме того,

возможны изменения и на анатомическом уровне - паренхима печени, система желчных протоков, сосудистая сеть, соединительная ткань.

Для облегчения понимания тактики диагностического поиска и систематизации знаний, предложено использование мнемонического приема с запоминанием аббревиатуры СИНДИВАТЭ, представляющей собой последовательность первых букв всех групп этиологических факторов гепатомегалий (табл. 1).

Таким образом, большинство проявлений гепатомегалии в эндокринологической практике подпадает под структурные изменения печени, обусловленные поражением ее паренхимы (жировая болезнь печени, акромегалия), или желчных протоков (наличие камней в протоковой системе при сахарном диабете). Необходимо также отметить возможное поражение печени при беременности как результат эндокринной перестройки организма матери, так и ее токсическое поражение при использовании ряда препаратов, применяемых в терапии заболеваний.

Клинической практикой предложено деление гепатомегалий на три группы. *Первая группа* включает истинные заболевания печени и ее сосудов, такие как: гепатиты, циррозы, стеатоз, доброкачественные или злокачественные опухоли, эхинококкоз, альвеококкоз, непаразитарные кисты печени, туберкулезный гранулематоз и туберкулому печени.

Ко *второй группе* относят болезни обмена веществ и накопления: гликогенозы, возникающие при нарушении биосинтеза гликогена, и гемохроматоз, формирующийся при недостаточности ферментных систем, регулирующих всасывание железа.

Третья группа болезней - заболевания сердечно-сосудистой системы, приводящие к недостаточности кровообращения по правожелудочковому типу.

Так, из первой группы гепатомегалий в эндокринологии особого внимания заслуживает стеатоз печени, как результат избыточного отложения жира в строме печени. Развитие данной формы заболевания связывают с

формированием избыточной массы тела или ожирения, которое может иметь наследственный характер, и связано с гормональными нарушениями в организме, или быть результатом алиментарных излишеств.

Онтогенез жировой ткани берет свое начало с 30 недели внутриутробного развития плода и продолжается до 1 года жизни ребенка. Число жировых клеток зависит от секреции соматотропного гормона и характер питания. Максимальное увеличение количества и размеров адипоцитов наблюдается на протяжении первого года жизни. К шестилетнему возрасту адипоциты увеличиваются в 3 раза и продолжают дальнейший рост в подростковом периоде. Во взрослом возрасте количество жировых клеток не изменяется; ожирение развивается в результате увеличения самих клеток. Следовательно, избыточная масса тела и ожирение у детей и подростков происходит за счет увеличения количества и объема жировых клеток, тогда как у взрослых – только за счет увеличения самой клетки, вплоть до 40% от первоначальной величины.

Однако было бы неправильным говорить только об увеличении объема адипоцита. Жировая ткань – «многоцелевой» эндокринный орган, оказывающий влияние на все сферы деятельности организма. Составляющие клетки и их производные многообразны, а, именно ее образуют: жировые клетки (адипоциты), клетки-предшественники (преадипоциты), фибробласты, тучные и нервные клетки, клетки сосудистой стенки, а также макрофаги, которые при ожирении усиливают инфильтрацию жировой ткани. Жировая ткань подвержена иммунологическому регуляторному и терапевтическому воздействию, что подтверждается ее взаимодействием с аутоантителами, продукцией гормонов и гормоноподобных субстанций.

Особое внимание в топографии жира привлекает его преимущественное накопление в верхних или, наоборот, нижних отделах туловища. К верхнему (центральному или андроидному) типу часто тяготеют зависимые от возраста изменения по мере старения. Такой тип ожирения характерен для *болезни Иценко-Кушинга*. Довольно часто поражение пищеварительного тракта при

данной нозологии, наряду с болями в подложечной области, которые связывают с развитием хронического гиперацидного гастрита или гастродуоденальными язвами («стероидная язва»), характеризуется умеренным (до 2-3 см) увеличением печени с нарушением ее антитоксической, синтетической, галактозофиксирующей, холестерин-эстерифицирующей функций.

Хотя полной аналогии между верхним и так называемым висцеральным (внутренним, в противоположность подкожному) типами жировоголожения нет, именно с ними связывают комплекс симптомов инсулинорезистентности. В последние годы этот синдром наблюдается все чаще, что обусловлено изменением образа жизни людей (диетические привычки, уровень физической активности и т.д.). Это явление получило условное название “глобализация” или “кока-колонизация”. В то же время регистрируемая в течение последних десятилетий эпидемия ожирения уже сама по себе служит достаточным основанием для детального изучения различных функций жировой ткани.

Развитие умеренной гепатомегалии при *ожирении* (пальпация печени в пределах «от края реберной дуги до 3-4 см ниже ее») связывают не только с увеличением размеров клеток - апудоцитов, но и их составом. Так, в настоящее время известно более 50 адипокинов – высокоактивных веществ, синтезируемых в печени, которые гетерогенны по структуре и выполняемым функциям. Им присущи паракринный, аутокринный и эндокринный механизмы действия, тем самым, адипокины влияют на метаболизм липидов, гомеостаз глюкозы, процессы воспаления, свертывания крови, иммунитета, ангиогенеза, образования костной ткани, опухолевого роста и др. Вырабатываемые жировой тканью гормоноподобные вещества – адипокины (адипонектин, резистин, апелин, фракталкин, васпин, хемерин и др.), провоспалительные цитокины (ФНО-альфа, интерлейкин-1 и интерлейкин-6), комплемент С3, ингибитор-1 активатора плазминогена и другие, позволяют им «вмешиваться» в энергетический, метаболический и

иммунный процесс в организме. В тоже время развитие ожирения способствует повышению чувствительности к липолитической активности катехоламинов; приводит к избыточной экспрессии жировыми клетками ангиотензиногена; нарушению метаболизма углеводов и липидов (25% случаев) и развитию гиперинсулинемии.

Таким образом, увеличение печени при ожирении обусловлено не только ее «перенасыщением» жиром, когда происходит механическое сдавливание гепатоцитов избытком жировой ткани, но и одним из факторов ее поражения может явиться развитие стеатогепатоза или стеатогепатита. И если при активном синтезе гормонов жировой ткани в большей степени разговор идет о нарушении всех видов обмена и инсулинорезистентности, то выделение провоспалительных цитокинов обеспечивает воспалительный компонент в органе с возможным переходом стеатогепатоза в стеатогепатит, о чем свидетельствует увеличение острофазовых показателей и активация «печеночных проб» крови. Такая «смена» нозологической формы обуславливает необходимость коррекции терапевтических мероприятий на фоне соответствующей терапии.

Одним из важных моментов развития ожирения является развитие ***инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа***. Наблюдаемые при этом изменения в печени, которые подпадают под симптомокомплекс «жировая инфильтрация печени» (стеатогепатоз), обуславливают нарушения всех видов обмена, что характеризует формирование так называемого метаболического синдрома (МС). В данном случае мы говорим о метаболическом синдроме не как о нозологической форме, а как о патофизиологической составляющей. С этой позиции наиболее правильным представляется термин «синдром инсулинорезистентности» (Синяченко О.В.,2012), т.к. объединяющей основой всех проявлений МС является первичная инсулинорезистентность (снижение реакции инсулиночувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации) и сопутствующая системная гиперинсулинемия. Тем не

менее, формирование стеатогепатоза усугубляет течение заболевания, а при коморбидности ожирения с заболеваниями сердечно-сосудистой системы может провоцировать развитие застойной печени с усугублением недостаточности кровообращения.

Необходимо отметить, что увеличение печени наблюдается еще на стадии «избыточной массы тела», а по мере увеличения степени ожирения изменения в органе усиливаются, хотя и не выявлено прямой зависимости между степенью ожирения и выраженностью стеатогепатоза.

Сахарный диабет 2 типа в большинстве своем протекает на фоне различной степени выраженности гепатомегалии, что не только ухудшает течение заболевания за счет нарушения всех видов обмена, но и способствует неполному усвоению лекарственных препаратов, иногда атипичному их действию, передозировке при терапевтических дозах или развитию токсического поражения печени.

Наличие гепатомегалии у таких больных резко ограничивает круг лечебных мероприятий, в частности разговор, идет о непереносимости ряда препаратов или их отмене в такой ситуации.

Среди проблем, ассоциированных с эндокринной функцией жировой ткани, следует выделить и так называемое фетальное программирование (связь спектра заболеваний во взрослой жизни с особенностями внутриутробной динамики массы тела и с ее последующим “нагоняющим” приростом), секулярный тренд (акцелерацию развития) и децелерацию (снижение скорости прироста) ведущих заболеваний человека после достижения определенного возраста (обычно 80-85 лет). Во всех этих примерах доля жира в теле, а, следовательно, и соответствующие эндокринные особенности могут иметь важное, если не решающее значение.

Одной из нозологических форм, приводящих к развитию гепатомегалии, является *акромегалия*. Возникновение акромегалии связывают с избыточным синтезом соматотропного гормона, под «действие» которого подпадают все органы и системы. Патологическая диспропорция в росте костей скелета,

мягких тканей и внутренних органов может приводить к увеличению объема печени, которая является следствием общей спланхномегалии. У таких пациентов печень и ряд других органов по размерам и массе в 2-4 раза превышают норму. Также увеличение печени при акромегалии может быть результатом декомпенсации сердечно-сосудистой патологии, разнообразие проявлений которой характеризуется различной клинической симптоматикой. Одними из наиболее частых ее проявлений являются артериальная гипертензия (25-25% случаев), миокардиодистрофия и кардиосклероз, дисфункция клапанного аппарата, блокады сердца, а также кардиомегалия как проявление общей спланхномегалии. Преимущественное разрастания соединительной ткани и неадекватная гипертрофия миофибрилл, несоответствие клапанных структур увеличенным размерам камер сердца, а на поздних стадиях – сердечная недостаточность, являются факторами, способствующими застойным изменениям в печени с последующим развитием кардиального цирроза печени. При этом печень может значительно превышать нормальные размеры.

Также увеличение печени при акромегалии может возникнуть вследствие «диабетического гепатита» (гипофизарный сахарный диабет). В этих случаях значительно страдает функциональная активность печени. Нарушение жирового обмена, высокие показатели холестерина крови могут содействовать образованию камней желчного пузыря и развитию дискинезии желчных путей.

Изменения в печени *при беременности* возникают довольно часто, как правило, в третьем триместре. У 50% здоровых беременных при осмотре можно обнаружить эритему ладоней и сосудистые звездочки на коже груди и спины, обусловленные высоким уровнем циркулирующих эстрогена и прогестерона и увеличением объема циркулирующей крови.

Чаще не наблюдается изменение размеров печени, а отмечается лишь ее смещение беременной маткой назад и вверх; орган становится более

объемным и полнокровным. При этом уменьшаются экскурсии диафрагмы, что вызывает затруднения выведения желчи.

В большинстве своем функция печени во время беременности не страдает, однако при клинико-лабораторных исследованиях можно выявить некоторые отклонения. Так, в последнем триместре беременности можно определять слабый холестаза: умеренное повышение активности щелочной фосфатазы (за счет плацентарной фракции), уровня холестерина, триглицеридов, α -1- и α -2-глобулинов. Уровень желчных кислот незначительно повышается; содержание альбумина, мочевины и мочевой кислоты в сыворотке снижаются в связи с разведением плазмы.

Все заболевания печени, которые возникают в период беременности и вызывают гепатомегалию, делят на три группы:

- Поражения органа связанные с беременностью (возникают только у беременных).
- Внутрпеченочный холестаза беременных – редкое заболевание, которое диагностируют у 20% женщин. В основе патологии лежит наследственная предрасположенность к неправильной холестатической реакции на продуцируемые в период вынашивания эстрогены и прогестероны.
- Поражение печени при раннем токсикозе - при чрезмерной рвоте, которая приводит к обезвоживанию организма, катаболизму белка, электролитным нарушениям и снижению массы тела. Такие изменения встречаются у 2% беременных, развиваются между 4 и 10 неделями, прекращается к 20 неделе беременности.

Помимо вышеописанных причин, гепатомегалия при беременности может возникнуть из-за сосудистого застоя, жирового гепатоза, диабета, лейкоза, воспалительных заболеваний, опухолевых новообразований и кист.

При *патологически протекающей беременности* наступает срыв процессов адаптации, функциональные нарушения в печени могут стать органическими.

К заболеваниям печени, возникающим *остро во время беременности*, относят: острый гепатит (вирусный, лекарственный, токсический); острую жировую

печень; острый холестаз, билиарную обструкцию (механическая желтуха); синдром Бадда-Киари, HELLP-синдром

Хронические заболевания печени, предшествовавшие беременности: хронический вирусный гепатит С, аутоиммунная патология печени, цирроз печени. Учитывая изменение эндокринного фона как при нормально протекающей, так и патологической беременности, вырабатываемые при этом гормоны, оказывают активное влияние на формирование патологии.

Так, **острая жировая печень беременных** характеризуется жировой инфильтрацией печени и может быстро вызвать печеночную недостаточность и смерть. Встречаемость патологии невысокая (1 на 10-15 тыс. рожениц), однако материнская смертность превышает 18%, а новорожденных - 23%.

Эндокринные изменения при беременности способствуют проявлению генетически обусловленного нарушения перекисного окисления липидов, что приводит к накоплению гепатоцитами микровезикул жира и повреждению митохондрий. Острая жировая печень обычно развивается в 3 триместре, с пиком встречаемости на 36–37 неделе гестации. Чаще наблюдается у первородящих, при многоплодной беременности, при развитии пре-эклампсии и эклампсии.

Клинические проявления могут варьировать от неспецифических симптомов до фульминантной печеночной недостаточности. Развивается тошнота, рвота, боли в верхних отделах живота, общая слабость. Прогрессирование печеночной недостаточности может вызвать желтуху, ДВС-синдром, генерализованное кровотечение, гипогликемию, печеночную энцефалопатию и почечную недостаточность. В крови определяется повышение трансаминаз до 300 ед/л, щелочной фосфатазы и билирубина. Данное состояние является показанием к экстренному родоразрешению, переливанию компонентов крови, коррекции гипогликемии.

Внутрипеченочный холестаз беременных чаще развивается в последнем триместре. Его возникновение связывают с повышением секреции прогестерона и других плацентарных гормонов, что тормозит выработку

гонадотропных гормонов гипофиза и приводит к повышенному синтезу холестерина в печени. В пользу роли гормональных факторов свидетельствуют рецидивы кожного зуда при повторных беременностях, а также тот факт, что холестаза чаще развивается у женщин, применявших до беременности пероральные контрацептивы

В легкой форме заболевание проявляется лишь кожным зудом, в более тяжелых случаях больные предъявляют жалобы на слабость, сонливость, раздражительность, нарушения сна, тупые боли в правом подреберье, стойкие запоры, мучительную изжогу, интенсивность которой нарастает со сроком беременности. При осмотре больные заторможены, вялы, апатичны, постепенно нарастают явления энцефалопатии.

Заболевание обычно рецидивирует при последующих беременностях, повышает риск недоношенности, дистресс-синдрома и смерти плода или новорожденного в перинатальном периоде.

Развитие **HELLP-синдрома** (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets) при беременности проявляется гемолизом, увеличением активности печёночных энзимов (ферментов) и тромбоцитопенией. HELLP-синдром возникает в III триместре беременности, чаще после 35 недель.

В настоящий момент не удалось выяснить точную причину заболевания. Несомненным является измененный эндокринный фон при беременности, на фоне которого возможно проявление следующих моментов: иммуносупрессии (снижение количества лимфоцитов); аутоиммунного поражения (разрушение собственных клеток агрессивными антителами); нарушения в системе гемостаза (патология свертывающей системы крови и тромбоз в сосудах печени); антифосфолипидного синдрома. Также его развитие может быть результатом приема лекарственных препаратов (в частности тетрациклинов); наследственной предрасположенности (врожденная нехватка ферментов печени).

Среди теорий возникновения HELLP-синдрома наибольшей популярностью пользуется версия об аутоиммунном поражении эндотелия. При воздействии

некоторого повреждающего фактора запускается сложная цепочка патологических процессов, приводящих к сужению сосудов плаценты. Развивается ишемия, образуются тромбы, нарушается поставка кислорода ко всем тканям плода. Одновременно с этим происходит поражение печени, некроз органа и развитие токсического гепатоза.

Прогрессирование HELLP-синдрома может привести к развитию серьезных осложнений: печеночной недостаточности, комы, отека легких, отека головного мозга, почечной недостаточности, разрыву печени, кровотечению и кровоизлиянию в жизненно важные органы.

Острая печеночная недостаточность возникает при повреждении паренхимы печени и проявляется нарушением сознания, развитием судорог и комой. Поражение печени может привести не только к нарушению работы ЦНС, но и другим опасным последствиям. Изменение кровотока в печеночных сосудах приводит к растяжению капсулы органа и его дальнейшему разрыву, что сопровождается сильным кровотечением и является опасным для жизни состоянием.

Таким образом, поражение печени при различных эндокринологических заболеваниях и состояниях - довольно часто диагностируемая патология, что обуславливает проведение дифференциальной диагностики и составления (или коррекции) плана лечебных мероприятий.