

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
3-я КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

**А. И. Близнюк**

# **ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ И ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2010

УДК 616.36–002.2–004 (075.8)

ББК 54.13 я 73

Б 69

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 23.12.2009 г., протокол № 4

**Р е ц е н з е н т ы:** д-р мед. наук, проф. каф. общей врачебной практики Белорусской государственной медицинской академии, гл. внештат. гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Республики Беларусь Н. Н. Силивончик; д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета И. И. Гончарик

**Близнюк, А. И.**

Б 69 Хронические гепатиты и цирроз печени : учеб.-метод. пособие / А. И. Близнюк. – Минск : БГМУ, 2010. – 123 с.

ISBN 978–985–528–252–6.

Изложены причины и механизмы развития воспалительной патологии печени, подробно рассмотрены вопросы клиники, диагностики и современных подходов к терапии хронических гепатитов и осложнений цирроза печени.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов лечебного факультета.

УДК 616.36–002.2–004 (075.8)

ББК 54.13 я 73

ISBN 978–985–528–252–6

© Оформление. Белорусский государственный медицинский университет, 2010

## Список сокращений

- ААА — антиактиновые антитела
- АИГ — аутоиммунный гепатит
- АИХ — аутоиммунный холангит
- АКТГ — адренкортикотропный гормон
- АЛТ (АлАТ) — аланиновая аминотрансфераза
- АМА — антимитохондриальные антитела
- АСТ (АсАТ) — аспарагиновая аминотрансфераза
- анти-HBs (HBsAb), анти-HBcore, анти-HBe — антитела к соответствующим антигенам HBV
- АТФ — аденозинтрифосфат
- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
- ГАМК —  $\gamma$ -аминомасляная кислота
- $\gamma$ -ГТП —  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза.
- ГМГ-КОА —  $\beta$ -гидроксил- $\beta$ -метилглутарил-коэнзим-А
- ГРС — гепаторенальный синдром
- Г-1-Ф — глюкозо-1-фосфат
- Г-6-Ф — глюкозо-6-фосфат
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ИГА — индекс гистологической активности
- ИФА — иммуноферментный анализ
- КТ — компьютерная томография
- ЛАП — лейцинаминопептидаза
- ЛДГ — лактатдегидрогеназа
- НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
- ОАлГ — острый алкогольный гепатит
- ОВГ — острый вирусный гепатит

ОИТР — отделение интенсивной терапии и реанимации  
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция  
ПБЦ — первичный билиарный цирроз  
ПГГП — портальная гипертензивная гастропатия  
ПОЛ — перекисное окисление липидов  
ПСХ — первичный склерозирующий холангит  
ПСЭ — портосистемная энцефалопатия  
ПТИ — протромбиновый индекс  
ПЦР — полимеразная цепная реакция  
ПЭГ — полиэтиленгликоль  
СБП — спонтанный бактериальный перитонит  
ТОА — транскрипционно-опосредованная амплификация  
Тх — Т-хелперы  
УДХК — урсодезоксихолевая кислота  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли- $\alpha$   
ФТЛ — физиотерапевтическое лечение  
ХАГ — хронический активный гепатит  
ХАлГ — хронический алкогольный гепатит  
ХДХК — хенодезоксихолевая кислота  
ХК — холевая кислота  
ЦНС — центральная нервная система  
ЦТЛ — цитолитический лимфоцит  
ЧМН — черепно-мозговые нервы  
ЩФ — щелочная фосфатаза  
ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия  
ЭЭГ — электроэнцефалограмма  
ANA — антинуклеарные антитела

CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T<sub>H</sub> — Т-лимфоциты, имеющие CD<sub>4</sub><sup>+</sup> рецепторы

HBcAg — антиген короны (ядерный) HBV

HBeAb — антитела к HBe-антигену

HBeAg — ядерный антиген HBV

HBcAb — антитела к ядерному антигену HBV

HBsAb — антитела к HBs-антигену

HBsAg — поверхностный антиген HBV

HBV — вирус гепатита В

HCV — вирус гепатита С

HCVAb (анти-HCV) — антитела к ядерному антигену HCV

HDV — вирус гепатита D

HLA — система лейкоцитарных антигенов

IgA — иммуноглобулин А

IgM — иммуноглобулин М

IgG — иммуноглобулин G

IL (ИЛ) — интерлейкин

LKM — антитела к микросомам клеток печени и почек

LSP — специфический печеночный протеин

RIBA — рекомбинантный иммуноблотинговый анализ

RNA (РНК) — рибонуклеиновая кислота

SAMe — S-аденонил-L-метионин

SMA — антитела к гладкой мускулатуре

P<sub>O<sub>2</sub></sub> — парциальное давление кислорода

## Строение и функции печени

### Анатомия печеночной долики

Основным структурным элементом печени является печеночная доля. «Классическая» *гексагональная доля* на гистологических препаратах, дающих двухмерное изображение ткани, имеет вид шестиугольника (анатомическая доля), центром которого является печеночная венула (центральная вена) — начальное звено венозной системы, собирающей кровь, оттекающую от печени. По углам шестиугольника расположены портальные тракты, которые не принадлежат ни к одной конкретной доле, и каждый относится к трем долям (вместе — портальная или функциональная доля), между которыми он проходит. Доли отделены друг от друга прослойками соединительной ткани, поэтому классические доли хорошо видны лишь у животных тех видов, у которых хорошо развиты соединительнотканые септы (свинья, енот). Междольковая соединительная ткань нормальной печени человека развита слабо, доли не имеют четких границ, о наличии и очертаниях их можно судить по расположению центральной вены и портальных триад. Паренхима долек образована радиально расположенными вокруг центральной вены печеночными балками, представляющими пластинчатые образования толщиной в одну клетку. Ближе к портальным трактам радиальное направление балок утрачивается. В портальных полях проходят разветвления воротной вены, печеночной артерии, желчного протока, лимфатических сосудов, а также нервов. Проникая через терминальную пластинку гепатоцитов, отделяющую паренхиму долек от портального поля, портальная вена и печеночная артерия отдают свою кровь синусоидам. Синусоиды впадают в центральную вену доли. Диаметр синусоидов колеблется от 4 до 25 мкм в зависимости от функционального состояния печени. В местах впадения венулы в синусоид и синусоида в центральную вену расположены наружный и внутренний гладкомышечные сфинктеры, которые регулируют приток крови в долю. Печеночные артерии, подобно соответствующим венам, распадаются на капилляры, которые входят в долю печени и на ее периферии сливаются с капиллярами, берущими начало от портальных вен. Благодаря этому во внутридольковой капиллярной сети происходит смещение крови, поступающей из воротной вены и печеночной артерии.

Концепция о *портальной доле* (ацинусе) основывается на том, что в печени человека значительно больше терминальных веточек воротной вены, чем терминалей *v. hepatica*. Схематически такая доля имеет форму треугольника, сторонами которого являются линии, соединяющие центральные вены трех соседних классических гексагональных долек, а в центре этой фигуры расположен портальный тракт. Число портальных долек в 2 раза больше, чем долек анатомических.

Зоны ацинуса, состоящие из печеночных пластинок, располагаются вокруг оси ацинуса, подобно слоям луковицы. Клетки первой микроциркуляторной зоны ацинуса прилежат к афферентным сосудам, а клетки третьей зоны расположены от них на наибольшем расстоянии, вследствие этого зоны ацинуса находятся в разных условиях кровоснабжения. Распределение крови идет так, что в направлении от внутреннего (первая зона) к наружному (третья зона) отделам ацинуса снижается  $P_{O_2}$  и постепенно удаляются находящиеся в ней вещества. Этим определяется и концентрационный градиент синусоидальной крови, и метаболическая организация гепатоцитов. Функция гепатоцитов зависит от их локализации в ацинусах. В гепатоцитах первой зоны активнее протекают пиноцитоз и поглощение нутриентов из портальной крови, интенсивнее метаболизм протеинов и синтез плазменных белков, осуществляется экскреция холевых кислот и билирубина. В гепатоцитах третьей зоны обеспечиваются гликолиз, усвоение глюкозы, детоксикация аммиака.

Таким образом, единственно с позиций печеночного ацинуса возможно правильное объяснение многообразных метаболических и детоксикационных функций печени. Ацинус — это не только микроциркуляторная единица печени, но и секреторная. Желчные терминальные дуктулы являются частью соответствующих аксиальных триад, занимающих центр ацинуса. Диаметр желчных канальцев в первой зоне больше, чем в третьей зоне. Сложный ацинус образуют 3–4 простых ацинуса. Кровь из сложного ацинуса оттекает в терминальные печеночные вены, расположенные между третьими зонами простых ацинусов.

*Внутридольковые* синусоиды, представляющие собой микроциркуляторное русло кровеносной системы печени, непосредственно соприкасаются с каждым гепатоцитом. Максимальному обмену между кровеносным руслом и печеночной паренхимой способствует своеобразие строения стенок печеночных синусоидов. Стенки синусоидов печени не имеют свойственной капиллярам других органов базальной мембраны и построены из одного ряда эндотелиальных клеток. Между эндотелиальными клетками и поверхностью печеночных клеток имеется свободное пространство — пространство Диссе. Установлено, что поверхность эндотелиальных клеток покрыта веществом мукополисахаридной природы, заполняющим также клеточные поры купферовских клеток, межклеточные щели и пространства Диссе. В этом веществе осуществляется интермедиарный обмен между кровью и печеночными клетками. Функционально активная поверхность печеночных клеток значительно увеличивается за счет многочисленных мельчайших выростов цитоплазмы — микроворсинок.

*Синусоидальные клетки* в зависимости от функционального состояния разделяются на эндотелиальные, звездчатые ретикулоэндотелиоциты (клетки Купфера), клетки Ито и ямочные клетки. Звездчатые ретикулоэн-

дотелиоциты представляют собой органоспецифические макрофаги, которые имеют свойства клеток гистиомоноцитарного профиля и осуществляют органоспецифические функции печени. Клетки Купфера локализуются преимущественно вокруг портальных трактов. Они фагоцитируют различные иммуногены из крови, оттекающей от кишечника, и задерживают поступление их в общий кровоток. При гистохимическом исследовании в цитоплазме этих клеток выявляется повышенное содержание РНК, ШИК-положительных гранул, высокая активность кислой фосфатазы. Фагоцитарная функция осуществляется за счет большого количества лизосом, содержащих кислые гидролазы, и ультраструктурных образований, обеспечивающих эндоцитоз.

Клетки Ито расположены в перисинусоидальном пространстве, цитоплазма их может содержать множество липидных гранул. Эти клетки участвуют в интралобулярном фиброгенезе и синтезе коллагена. Ямочные (pit) клетки содержат гранулы, характерные для эндокринных клеток, что позволяет отнести их к APUD-системе, у человека эти клетки не обнаружены.

В соединительной ткани портальных полей наряду с портальной триадой, включающей ветви воротной вены, печеночной артерии и междольковые желчные протоки, содержатся единичные лимфоциты, гистиоциты, плазматические клетки и фибробласты. Соединительная ткань портальных трактов представлена коллагеновыми волокнами, хорошо выявляемыми при окраске пикрофуксином или трехцветным методом по Маллори.

### **Физиология печени**

Печень представляет собой центральный орган химического гомеостаза, где создается единый обменный и энергетический пул для метаболизма белков, жиров и углеводов. К основным функциям печени относятся обмен белков, углеводов, липидов, ферментов, витаминов, водный и минеральный обмен, пигментный обмен, секреция желчи, детоксикационная функция. Все обменные процессы в печени чрезвычайно энергоемки. Основными источниками энергии являются процессы аэробного окисления цикла Кребса и нуклеотиды, выделяющие значительное количество энергии в результате высвобождения фосфатидных связей при переходе аденозинтрифосфата в аденозиндифосфат.

**Белковый обмен.** Печень ответственна как за основные анаболические, так и за катаболические процессы обмена белков. ***Синтез белков*** в печени осуществляется из свободных аминокислот. Это прежде всего экзогенные аминокислоты, поступающие с кровью воротной вены из кишечника. Приток этих аминокислот в печень зависит от количественного и качественного состава пищи, активности пищеварительных ферментов, фазы пищеварения и т. д. Колебания поступления аминокислот в нормальных условиях соответствуют суточному циклу активности печеночных клеток.



Эндогенные свободные аминокислоты образуются в организме вследствие физиологического клеточного распада в других органах. Обычно приток этих веществ в печень относительно постоянен. Небольшое количество аминокислот образуется в самой печени из углеводов и жирных кислот.

*Печень — единственное место синтеза альбуминов, фибриногена, протромбина, проконвертина, проакцелерина.* Основная масса  $\alpha$ -глобулинов, значительная часть  $\beta$ -глобулинов, гепарина, ферментов также образуется в печени. Синтез белков и многочисленных ферментов осуществляется в гепатоцитах рибосомами.

Собственные белки и ферменты печеночных клеток синтезируются на свободных рибосомах и полисомах гиалоплазмы гепатоцитов, не связанных с мембранами эндоплазматической сети. Синтез белков «на экспорт» осуществляется рибосомами зернистой эндоплазматической сети.

Большинство заболеваний печени с тяжелыми повреждениями паренхимы сопровождается снижением уровня альбуминов. Гипоальбуминемия — один из характерных признаков острой и хронической недостаточности печени.

Синтез  $\gamma$ -глобулинов осуществляется преимущественно плазматическими клетками. Звездчатые ретикулоэндотелиоциты печени, как показали радионуклидные исследования, также участвуют в их синтезе. Значительное повышение уровня  $\gamma$ -глобулинов крови при болезнях печени с выраженной иммунной реакцией связано не только с общей реакцией ретикулоэндотелиальной ткани, но и с плазматической инфильтрацией.

Следует отметить, что  $\gamma$ - и  $\beta$ -глобулины представляют фракции различных иммуноглобулинов. Причиной повышения уровня иммуноглобулинов при хронических болезнях печени служит усиление антигенной стимуляции иммунной системы вследствие нарушения секвестрации антигена в звездчатых ретикулоэндотелиоцитах и развития коллатералей. Определенную роль играют нарушение катаболизма иммуноглобулинов в ткани печени и снижение функции Т-супрессоров.

Печень не только синтезирует такие важнейшие компоненты свертывающей системы крови, как протромбин, фактор VII, но и наряду с другими органами участвует в образовании гепарина. Вследствие этого система свертывания крови в значительной мере зависит от белковосинтетической функции печени и патологических изменений гепатоцитов.

В печени осуществляются все этапы **расщепления белков** до образования мочевины. Протеолитические ферменты расщепляют тканевые и сывороточные белки до низкомолекулярных соединений. Ферменты дезаминирования, окисления, входящие в цикл Кребса, производят дальнейшее многоэтапное расщепление пептидных соединений и аминокислот. При значительных поражениях паренхимы, особенно при массивных некрозах,

повышается уровень свободных аминокислот, остаточного азота в крови, при этом значительная часть свободных аминокислот выделяется с мочой. В печени из свободных аминокислот наряду с их разрушением с образованием мочевины и частичной реутилизацией с новообразованием белков синтезируются желчные и жирные кислоты, а также кетоновые тела. Следовательно, фрагменты белкового обмена в печени включаются в обменные циклы других веществ.

Печень осуществляет катаболизм нуклеопротеидов с их расщеплением до аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований, последние превращаются в мочевую кислоту, выделяемую затем почками. Важно отметить, что конечные этапы катаболических изменений белковых тел в печени одновременно представляют ее детоксицирующую функцию.

**Углеводный обмен.** Печень играет центральную роль в многочисленных реакциях промежуточного обмена углеводов. Среди них особенно важны: превращение галактозы в глюкозу; превращение фруктозы в глюкозу; синтез и распад гликогена; глюконеогенез; окисление глюкозы; образование глюкуроновой кислоты.

**Превращение галактозы в глюкозу.** Галактоза поступает в организм в составе молочного сахара. В печени происходит ее превращение через уридиндифосфогалактозу в Г-1-Ф. При нарушении функции печени способность организма использовать галактозу снижается, на этом основана функциональная проба печени с нагрузкой галактозой.

**Синтез и распад гликогена.** Гликоген синтезируется из активированной глюкозы, т. е. из Г-6-Ф. Печень может синтезировать гликоген и из других продуктов углеводного обмена, например из молочной кислоты. Распад гликогена в печени происходит и гидролитически, и (преимущественно) фосфоролитически. Под действием фосфоорилазы образуется Г-1-Ф, который превращается в Г-6-Ф; последний включается в различные метаболические процессы. Печень служит единственным поставщиком глюкозы в кровь, так как только под влиянием печеночной микросомальной Г-6-фосфатазы из Г-6-Ф освобождается глюкоза. Таким образом, под влиянием обратимых реакций синтеза и распада гликогена регулируется количество глюкозы в соответствии с потребностями организма. Уровень гликогена регулируется гормональными факторами: АКТГ, глюкокортикоиды и инсулин повышают содержание гликогена в печени, а адреналин, глюкагон, соматотропный гормон и тироксин — понижают.

**Глюконеогенез.** Глюкоза может синтезироваться из различных соединений неуглеводной природы, таких как лактат, глицерин, некоторые метаболиты нитратного цикла и глюкостатические аминокислоты (глицин, аланин, серин, треонин, валин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, аргинин, гистидин, пролин и оксипролин). Глюконеогенез связывает

между собой обмен белков и углеводов и обеспечивает жизнедеятельность при недостатке углеводов в пище.

**Образование глюкуроновой кислоты.** С обменом углеводов связан синтез глюкуроновой кислоты, необходимой для конъюгации плохо растворимых веществ (фенолы, билирубин и др.) и образования смешанных полисахаридов (гиалуроновая кислота, гепарин и др.).

В основе **нарушений обмена углеводов** при болезнях печени лежат повреждения митохондрий, которые ведут к снижению окислительного фосфорилирования. Вторично страдают функции печени, требующие расхода энергии — синтез белка, эстерификация стероидных гормонов. Дефицит углеводов приводит также к усилению анаэробного гликолиза, вследствие чего в клетках накапливаются кислые метаболиты, вызывающие снижение pH. Следствием этого являются разрушение лизосомальных мембран и выход в цитоплазму кислых гидролаз, вызывающих некроз гепатоцитов.

**Жировой обмен.** Печень играет ведущую роль в обмене липидных веществ — нейтральных жиров, жирных кислот, фосфолипидов, холестерина. Участие печени в обмене липидов тесно связано с ее желчевыделительной функцией: желчь активно участвует в ассимиляции жиров в кишечнике. При нарушении образования или выделения желчи жиры в повышенном количестве выделяются с калом. Желчь усиливает действие панкреатической липазы и вместе с рядом других веществ участвует в образовании хиломикронов. Гепатоциты с помощью микроворсинок непосредственно захватывают липиды из крови. В печени осуществляются следующие процессы обмена липидов: окисление триглицеридов, образование кетоновых тел, синтез триглицеридов и фосфолипидов, липопротеидов, холестерина.

**Гидролиз триглицеридов** на глицерин и жирные кислоты происходит под действием внутripеченочных липолитических ферментов. Печень является центральным местом метаболизма жирных кислот. В ней происходят синтез жирных кислот и их расщепление до ацетилкофермента А, а также образование кетоновых тел, насыщение ненасыщенных жирных кислот и их включение в ресинтез нейтральных жиров и фосфолипидов с последующим выведением в кровь и желчь. Катаболизм жирных кислот осуществляется путем  $\beta$ -окисления, основной реакцией которого является активирование жирной кислоты с участием кофермента А и АТФ. Освобождающийся ацетилкофермент А подвергается полному окислению в митохондриях, в результате чего клетки обеспечиваются энергией. Следует отметить, что в печени образуется лишь 10 % общего количества жирных кислот, основным местом их синтеза является жировая ткань. **Кетоновые тела** (ацетоуксусная,  $\beta$ -оксимасляная кислоты и ацетон) образуются почти исключительно в печени. В норме их содержание в плазме не превышает

10 мг/л, а при сахарном диабете оно может увеличиться в сотни раз. Возникающий в патологических условиях кетоз связан с диссоциацией кетогенеза в печени и утилизацией кетоновых тел в других органах. Из жирных кислот, глицерина, фосфорной кислоты, холина и других оснований печень синтезирует важнейшие составные части клеточных мембран — *различные фосфолипиды*. **Синтез нейтральных жиров и фосфолипидов** связан главным образом с митохондриями, а также с гладкой эндоплазматической сетью.

**Синтез холестерина** (более 90 %) в основном происходит в печени. Холестерин представляет собой важную составную часть плазмы крови и используется для синтеза кортикостероидных гормонов и витамина D. Основная масса его синтезируется гладкой эндоплазматической сетью.

*Ключевым ферментом*, определяющим скорость *синтеза холестерина*, является ГМГ-КОА-редуктаза, которая катализирует превращение ГМГ-КОА в мевалонат.

Активность фермента регулируется поступлением холестерина из пищи и других тканей. Уровень холестерина поддерживается постоянным в результате синтеза, катаболизма и выведения избыточного количества с желчью в кишечник: пятая часть его выделяется с калом, а большая часть всасывается вновь, обеспечивая печеночно-кишечную циркуляцию. Печеночные клетки полностью ответственны за удаление избыточного количества холестерина из организма путем выведения как самого холестерина, так и его производных (желчные кислоты) с желчью. Нарушение печеночно-кишечной циркуляции вследствие окклюзии желчевыводящих путей приводит к резкому возрастанию синтеза желчных кислот из холестерина и развитию *желчнокаменной болезни*.

В печени происходит **синтез липопротеидов**, особой транспортной формы фосфолипидов, нейтральных жиров и холестерина. Предполагают, что фосфолипиды служат связующим звеном между белком и липидным компонентом. В зависимости от того, с какой фракцией сывороточных белков они передвигаются, при электрофорезе различают  $\gamma$ -,  $\beta$ - и пре- $\beta$ -липопротеиды. Пре- $\beta$ -липопротеиды — главная транспортная форма эндогенных триглицеридов.

**Пигментный обмен.** Возникновение желтухи всегда обусловлено нарушением обмена билирубина, который образуется в результате распада гемоглобина, эритроцитов и разрушения гема. Этот процесс является естественной составной частью постоянного обновления красной крови в организме.

**Образование билирубина.** Гемоглобин превращается в билирубин в ретикулоэндотелиальной системе, преимущественно в печени, селезенке и костном мозге, посредством сложного комплекса окислительно-восстановительных реакций. Конечным продуктом распада является били-

вердин, не содержащий железа и белковой части. Клетки ретикулоэндотелиальной системы выделяют в кровь непрямой, свободный билирубин. За сутки у человека распадается около 1 % циркулирующих эритроцитов с образованием 100–250 мг билирубина, при этом 5–20 % билирубина образуется из гемоглобина незрелых, преждевременно разрушенных эритроцитов и из других гемсодержащих веществ. Это так называемый шунтовый, или ранний, билирубин.

Значительно увеличивается образование раннего билирубина при болезнях, связанных с неэффективным эритропоезом (железодефицитная анемия, пернициозная анемия, талассемия, сидеробластная анемия, эритропоэтическая порфирия, свинцовое отравление). При этих состояниях количество раннего пигмента колеблется от 30 до 80 % всех желчных пигментов. Больные с этой патологией имеют значительно увеличенную фекальную уробилиногенную экскрецию как следствие увеличенного тотального желчного пигментного оборота, но без укорочения жизни эритроцитов периферической крови.

Существование второго неэритроцитного компонента раннего билирубина доказано с применением меченой аминолевулиновой кислоты, являющейся маркером гема из неэритроидных источников. Наиболее вероятным источником неэритроцитного гема служат печеночные протеиды: миоглобин, цитохромы, каталаза и триптофанпирролаза печени.

**Обмен билирубина.** Печень выполняет три важнейшие функции в обмене билирубина:

- 1) захват билирубина из крови печеночной клеткой;
- 2) связывание билирубина с глюкуроновой кислотой;
- 3) выделение связанного билирубина из печеночной клетки в желчные капилляры.

Перенос билирубина из плазмы в гепатоцит происходит в печеночных синусоидах.

Свободный (непрямой) билирубин отделяется от альбумина в цитоплазматической мембране, внутриклеточные протеины захватывают его и, возможно, ускоряют перенос в гепатоцит. Из цитоплазмы печени выделены 2 неспецифических связывающих протеина, обозначенных как Y- и X-протеины, которые, по-видимому, отвечают за большую часть внутриклеточного захвата билирубина. Протеин Y присутствует в печени в относительно большом количестве и связывает также другие органические анионы, такие как бромсульфалеин, метаболиты кортизона. Предполагают, что печеночная мембрана активно участвует в захвате билирубина из плазмы.

**Транспорт билирубина.** Выделение билирубина в желчь представляет собой конечный этап обмена пигмента в печеночных клетках. В желчи обнаруживается лишь небольшое количество несвязанного билирубина, так как связывание требуется для экскреции пигмента печенью. О меха-

низмах переноса билирубина из печени в желчь известно мало, определенную роль в этом процессе играет градиент концентрации.

Некоторые вещества конкурируют с билирубином за путь выделения в желчь и могут вызвать желтуху. К ним относятся анаболические стероиды с C<sub>17</sub>-замещенным радикалом, рентгеноконтрастные препараты для холецистографии, бромсульфалеин. Билирубин выделяется из печени в желчь с помощью цитоплазматических мембран билиарного полюса гепатоцита, лизосом и пластинчатого комплекса.

**Образование фекальных желчных пигментов.** Связанный билирубин в желчи образует макромолекулярный комплекс (мицеллу) с холестерином, фосфолипидами и солями желчных кислот. С желчью билирубин выводится в тонкий кишечник. У взрослого человека кишечные бактерии восстанавливают пигмент с образованием уробилиногена.

Около 10 % билирубина восстанавливается до уробилиногена на пути в тонкий кишечник во внепеченочных желчных ходах и желчном пузыре. Из тонкого кишечника часть образовавшегося уробилиногена всасывается через кишечную стенку, попадает в v. portae и током крови переносится в печень (так называемая кишечно-печеночная циркуляция уробилиногена). В печени пигмент полностью расщепляется.

Основное количество уробилиногена из тонкого кишечника поступает в толстый и выделяется с калом. Количество фекального уробилиногена (стеркобилиногена) варьирует от 47 до 276 мг в день в зависимости от массы тела и пола (у мужчин немного больше).

**Мочевая экскреция желчных пигментов.** Уровень уробилиногена в моче у здоровых людей невысок. Он может повышаться за счет увеличения фекального уробилиногена (стеркобилиногена) при гемолизе, а также при повышенном содержании связанного билирубина в плазме. Клиническое значение имеет то, что при нарушении функции печени уробилиноген может быть обнаружен в моче до того, как выявляется желтуха. При механической желтухе уробилиноген в моче отсутствует.

Билирубин в моче (желчные пигменты) появляется только при увеличении в крови конъюгированного (связанного, прямого) билирубина.

**Внешнесекреторная функция печени.** Образование и выделение желчи имеют жизненно важное значение для организма.

**Желчь** — сложный водный раствор органических и неорганических веществ с осмотическими свойствами, близкими к таковым плазмы. Основные органические компоненты желчи — желчные кислоты, фосфолипиды, холестерин и желчные пигменты. Другие органические составляющие, включая протеины, присутствуют в очень малых концентрациях. Желчные кислоты и фосфолипиды (лецитин) составляют основную часть твердой фракции желчи. В печеночной желчи человека нормальные концентрации желчных кислот имеют значения от 3 до 45 ммоль/л или

8–53 % общей твердой части желчи, концентрация лецитина — от 1,4 до 8,1 г/л или от 9 до 21 % твердой части, концентрация холестерина — от 2,52 до 8,32 ммоль/л, что соответствует 3–11 % твердого осадка. Концентрация билирубина определяется цифрами от 205,25 до 1197,28 мкмоль/л или от 0,4 до 2 % твердого осадка. В желчном пузыре концентрация всех составляющих значительно выше, что связано с реабсорбцией воды и неорганических электролитов.

Фиксированное соотношение концентрации желчных кислот, фосфолипидов и холестерина обеспечивает им более высокую растворимость в воде. При этом образуется устойчивая мицелла, которая впоследствии была названа липидным комплексом. На ее поверхности могут адсорбироваться другие компоненты желчи.

Физиологическая роль липидного комплекса заключается, таким образом, в обеспечении не только эффективного пищеварения, но и функционирования особой выделительной системы — из печени в кишечник.

Основные компоненты желчи (желчные кислоты, фосфолипиды, холестерин), всасываясь в кишечнике, постоянно совершают печеночно-кишечный круговорот, что позволяет поддерживать их оптимальную концентрацию в период пищеварения, а также разгружает обмен веществ и облегчает синтетическую работу печени. Нарушения состава желчи могут способствовать образованию конкрементов в желчевыводящих путях.

*Желчные кислоты* — важнейший стабилизатор коллоидного состояния желчи. Желчные кислоты синтезируются из холестерина, и на это расходуется около 40 % его содержания в организме. В печени человека образуются две 24-углеродные желчные кислоты: ХК и ХДХК.

## **Синдромы болезней печени**

### **Неспецифические синдромы общего состояния больного**

**Диспептический синдром.** Выделяют:

1) желудочную диспепсию: плохой аппетит, горечь во рту, тяжесть в эпигастрии, отрыжка, плохая переносимость жирной пищи, тошнота, иногда рвота;

2) кишечную диспепсию: упорное вздутие живота, поносы, запоры.

Наблюдается при многих заболеваниях печени и желчевыводящих путей, особенно при острых гепатитах, циррозе печени и холелитиазе. Нередко сочетается с похуданием, которое может достигать до степени кахексии при циррозе печени и опухолях.

**Астенодепрессивный синдром.** Слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, подавленное настроение, раздражи-

тельность, злобливость, бессонница, головные боли, кардиалгия. Характерен для хронического гепатита и цирроза печени.

**Психоневрологический синдром.** Снижение памяти, нарушение мышления, сонливость, неадекватное поведение, периодическая дезориентация во времени и пространстве. Наблюдается при портосистемной энцефалопатии, развивающейся при циррозе печени.

**Болевой синдром.** Чувство тяжести, давления и ноющая боль в правом подреберье обусловлены воспалительным поражением капсулы печени (перигепатит). Обычно при хроническом гепатите боли в правом подреберье не выраженные или отсутствуют.

Интенсивная боль в правом подреберье (вызывается острым растяжением капсулы печени) возможна при остром гепатите.

Печеночная и желчная колика возникает при желчнокаменной болезни и гипермоторной дискинезии желчных путей.

**Лихорадка.** Повышение температуры тела может быть ремиттирующим или даже гектическим, с ознобом и потоотделением (свойственно холангиту, абсцессу печени). Она возможна в преджелтушной стадии острого вирусного гепатита, при токсических поражениях печени, хроническом активном гепатите, активной стадии цирроза и раке печени.

#### **Симптомы болезней печени, обнаруживаемые при объективном обследовании**

*Желтуха* — один из важнейших симптомов болезней печени и может быть обнаружена на уровне билирубинемии 34,2 мкмоль/л, а становится явной при уровне билирубина 120 мкмоль/л. Раньше всего ее выявляют на склерах и слизистой оболочке мягкого неба. В отдельных случаях желтушное окрашивание бывает парциальным — в области носогубного треугольника, лба, ладоней. При интенсивной желтухе с наличием прямого билирубина цвет кожи со временем становится зеленовато-желтым из-за окисления билирубина в биливердин.

Пигментация кожи бледно-розового оттенка с дымчато-серой окраской ладоней и подмышечных впадин характерна для *гемохроматоза*. *Меланоз* может иногда сопровождать циррозы печени различной этиологии.

*Ксантомы* — внутрикожные бляшки, располагающиеся особенно часто на веках (ксантелазмы), кистях рук, локтях, коленях, стопах, ягодицах, в подмышечных областях. Происхождение ксантом связано с повышенным содержанием в крови липидов, они могут наблюдаться при длительном холестазе, а также при атеросклерозе, сахарном диабете, гипотиреозе, эссенциальной гиперлипидемии.

*«Печеночные ладони» (пальмарная эритема)* — симметричное покраснение ладоней и подошв, особенно выраженное в области тенара и гипотенара, иногда сгибательных поверхностей пальцев. Пятна бледнеют при надавливании и быстро краснеют при прекращении давления. Паль-



марная эритема чаще наблюдается у больных хроническими диффузными заболеваниями печени, но бывает и при беременности, септическом эндокардите, тиреотоксикозе.

*Сосудистые звездочки* (телеангиэктазии, звездчатые ангиомы) состоят из пульсирующей центральной артерии и лучеобразных разветвлений сосудов, напоминающих ножки паука. Они располагаются на шее, лице, плечах, кистях, груди, весьма часто их можно обнаружить на слизистой оболочке верхнего неба, рта, глотки, реже — носа. Их размеры колеблются от 1 мм до 1–2 см. Механизм их возникновения связывают с повышением эстрогенов в крови и изменением чувствительности рецепторов. Сосудистые звездочки обнаруживаются, в основном, при активных поражениях печени, преимущественно при циррозе. Иногда единичные сосудистые звездочки возникают и у здоровых лиц, весьма часто в первой половине беременности, а после родов они исчезают. Улучшение функционального состояния печени сопровождается уменьшением количества сосудистых звездочек или их исчезновением.

*Гинекомастия и женский тип оволосения, атрофия яичек у мужчин* (связанные с гиперэстрогемией), *аменорея* у женщин наблюдаются при циррозах печени.

*«Малиновый язык»*, *выпадение волос* в подмышечных впадинах и на лобке характерны для хронических заболеваний печени.

*Припухлость суставов* («билиарный ревматизм») наблюдается главным образом при билиарном циррозе печени.

*Кожный зуд* сопровождает холестаз и связан с задержкой желчных кислот и раздражением ими кожных рецепторов. Нередко на коже обнаруживаются расчесы и ссадины, вызванные зудом. Долгие месяцы и годы зуд может оставаться единственным симптомом заболевания. Особенной интенсивности кожный зуд достигает у больных с рецидивирующим внутрипеченочным холестазом и рецидивирующей желтухой беременных. У  $\frac{2}{3}$  больных он выявляется при закупорке общего желчного протока опухолью. Он может быть при внутрипеченочном холестазе у больных хроническим гепатитом, микро- и макронодулярном циррозе, у 75 % больных первичным билиарным циррозом.

*Кожные кровоизлияния и точечные геморрагии* — проявления геморрагического диатеза, наблюдаются при тяжелом поражении печеночной паренхимы.

*Печеночный запах* — сладковатый, ароматический, ощущаемый при дыхании больных. Запах обусловлен нарушением обмена аминокислот и ароматических соединений, в частности продуктов превращения метионина. При эндогенной коме запах схож с запахом сырой печени, при экзогенной — с запахом серы или переспелых фруктов.

*Расширенные подкожные вены на передней брюшной стенке живота* представляют собой анастомозы между системой воротной вены и нижней и верхней полых вен при синдроме портальной гипертензии. Анастомозы вокруг пупка носят название «голова медузы». По коллатералям брюшной стенки, расположенным выше пупка, кровь из воротной вены поступает в верхнюю полую вену, по коллатералям ниже пупка — в нижнюю полую вену. При затруднении тока крови по нижней полую вене развиваются коллатерали между системами нижней и верхней полых вен, располагающихся в боковых отделах брюшной стенки.

Асцит — проявление портальной гипертензии и поражения паренхимы печени. При осмотре бросается в глаза большой живот на фоне сравнительно тонких, неотечных конечностей. В случае сдавления нижней полую вены наряду с асцитом выявляют отек нижних конечностей.

### **Специфические синдромы, характерные для заболеваний печени**

**Синдром цитолиза.** Клинически проявляется астенией, лабораторно — повышением содержания в крови внутриклеточных ферментов:

- фруктозомонофосфатальдолазы;
- сорбитдегидрогеназы;
- лактатдегидрогеназы (печеночной фракции);
- орнитинкарбомилтрансферазы;
- урокиназы;
- АлАТ;
- АсАТ.

Выраженность синдрома цитолиза отражает тяжесть воспалительного процесса в печени.

**Синдром мезенхимального воспаления.** Включает в себя следующие признаки:

- повышение температуры тела;
- лейкоцитоз;
- ускорение СОЭ;
- эозинофилию;
- увеличение показателя тимоловой пробы;
- повышение содержания в крови  $\alpha$ - и  $\gamma$ -глобулинов;
- повышение содержания в крови тромбоцитов и серотонина;
- положительный С-реактивный белок.

Возможно появление антител к ткани печени, волчаночных клеток.

Данный синдром характерен для воспалительных заболеваний печени: острого и хронического гепатита, обострений цирроза печени.

**Синдром холестаза.** Нарушение синтеза, секреции или оттока желчи обозначается термином *холестаз*. Холестаз не является аналогом желтухи.

Под холестазом понимают недостаточное выделение всех или основных компонентов желчи, в первую очередь желчных кислот. Синдром холестаза наблюдается при воспалительных и опухолевых гепатобилиарных заболеваниях. Вместе с тем функциональные и морфологические изменения, характерные для холестаза, могут иметь место при поражениях других органов (например, опухоли головки поджелудочной железы).

**Формы холестаза.** *Парциальный холестаз* характеризуется уменьшением объема синтезируемой желчи. *Диссоциированный холестаз* связан с задержкой только отдельных компонентов желчи. Например, на ранних стадиях первичного билиарного цирроза в сыворотке крови повышается содержание только желчных кислот и щелочной фосфатазы, в то время как уровень билирубина, холестерина, фосфолипидов еще остается в норме.

*Тотальный холестаз* обусловлен нарушением поступления желчи в 12-перстную кишку.

По этиологии холестаз подразделяется на внутриспеченочный и внепеченочный.

*Внепеченочный холестаз* связан с нарушением оттока желчи, вызванным механическими факторами. Препятствие оттоку желчи находится в области крупных внутри- и/или внепеченочных ходов и может быть установлено с помощью эндоскопической ультрасонографии, чреспеченочной и ретроградной холангиографии, компьютерной томографии.

*Внутриспеченочный холестаз* в зависимости от уровня повреждения может быть классифицирован на внутريدольковый (печеночно-канальцевый) и междольковый (протоковый). Холестаз имеет функциональные клинические, лабораторные и гистологические критерии.

Клинические симптомы холестаза являются общими для всех форм и включают потемнение мочи, посветление кала, зуд кожи и желтуху.

**Биохимические критерии** синдрома холестаза связаны с накоплением в сыворотке крови веществ, обычно экстрагируемых с желчью, — билирубина (конъюгированная фракция), желчных кислот, индикаторных ферментов холестаза (щелочная фосфатаза,  $\gamma$ -ГТП, 5-нуклеотидаза, ЛАП). Трансаминазы сыворотки крови могут быть нормальными, умеренно или значительно повышенными.

**Синдром печеночно-клеточной, или гепатоцеллюлярной недостаточности.**

*Клинические проявления:*

- синдром «плохого питания» — плохой аппетит, тошнота, непереносимость алкоголя, табака, исхудание, сухая шелушащаяся кожа, полигиповитаминоз;
- лихорадка вследствие процессов аутолиза в печени;
- паренхиматозная желтуха;

- эндокринные нарушения (гинекомастия, атрофия яичек у мужчин, аменорея у женщин);
- печеночный запах изо рта;
- геморрагический диатез.

*Лабораторные симптомы:*

- падение внутриклеточного уровня ферментов, синтезирующихся в печени — трансаминазы, альдолазы, оксидазы;
- возрастание уровня неконъюгированного билирубина;
- снижение содержания в крови общего белка, альбуминов (гипоальбуминемия), факторов свертывания крови;
- нарушение захвата и выделения эндо- и экзогенных веществ;
- относительная гиперальдостеронемия;
- гипокалиемия;
- изменения кислотно-щелочного равновесия.

**Компенсированная (начальная) стадия печеночно-клеточной недостаточности.** Общее состояние удовлетворительное. Умеренно выраженные боли в области печени и эпигастрии, горечь во рту, вздутие живота. Снижения массы тела и желтухи нет. Печень увеличена, плотная, поверхность ее неровная, край острый. Показатели функционального состояния печени изменены незначительно. Клинически выраженных проявлений печеночной недостаточности нет.

**Субкомпенсированная стадия.** Рвота, поносы, носовые кровотечения, кровоточивость десен, кожный зуд, головные боли, бессонница. Снижение массы тела. Желтуха. Начальные проявления гиперспленизма: умеренная анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Изменение показателей функциональной способности печени: уровень билирубина в крови повышен в 2,5 раза, АлАТ — в 1,5–2 раза по сравнению с нормой, тимоловая проба повышена до 10 ЕД, содержание альбумина снижено до 28 г/л.

**Стадия выраженной декомпенсации.** Выраженная слабость, падение массы тела. Желтуха, кожный зуд. Геморрагический синдром. Отеки, асцит. Печеночный запах изо рта. Симптомы печеночной энцефалопатии. Выраженное изменение показателей функциональной способности печени: содержание билирубина в крови повышено в 3 и более раз, альбумина — ниже 28 г/л.

**Синдром портальной гипертензии.** Является важным признаком цирроза печени и заключается в повышении давления в бассейне воротной вены. Возникает вследствие редукции кровотока по синусоидам. Это обусловлено следующими факторами:

- сдавление мелких печеночных вен узлами регенерирующих гепатоцитов;

- редукция конечных и более крупных ветвей портальной вены и печеночной артерии в результате воспалительного процесса в печени;
- сужение просвета синусоидов пролиферирующими эндотелиальными клетками и воспалительными инфильтратами.

Клиническим проявлением синдрома портальной гипертензии являются портокавальные анастомозы:

- в кардиальной части желудка и брюшной части пищевода, соединяющие сосуды воротной и верхней полый вены через систему непарной вены. При очень высоком давлении в них могут возникать сильные кровотечения, которые приводят к летальному исходу;
- верхних геморроидальных вен со средними и нижними геморроидальными венами, соединяющие бассейны воротной и нижней полый вены;
- между ветвями воротной вены и венами передней брюшной стенки и диафрагмы;
- между венами органов ЖКТ, забрюшинными и медиастинальными венами (соединяют воротную и нижнюю полую вены).

Для синдрома портальной гипертензии весьма характерны упорные диспептические явления, особенно после приема пищи, вздутие живота (метеоризм) и чувство переполненного желудка после приема пищи, ощущение постоянно переполненного кишечника, прогрессирующее похудание, периодические поносы без болей и лихорадки, приносящие улучшение самочувствия.

К клиническим диагностическим критериям синдрома портальной гипертензии относятся спленомегалия, асцит, олигурия, увеличение диаметра воротной вены, расширение подкожных вен живота, вокруг пупка, варикозно расширенные вены пищевода и желудка, желудочные и геморроидальные кровотечения, повышение давления в селезеночной вене.

**Компенсированная стадия портальной гипертензии.** Отмечается выраженный метеоризм, частый жидкий стул, после которого метеоризм не уменьшается. Наблюдается расширение вен передней брюшной стенки, увеличение диаметра воротной вены (по данным УЗИ).

**Начальная декомпенсация** проявляется следующими симптомами: варикозное расширение вен нижней трети пищевода, нередко выраженный гиперспленизм (цитопения). Остальные симптомы те же, что и в первой стадии.

**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, портокавальной энцефалопатией. Возможно развитие спонтанного бактериального перитонита, наиболее частым возбудителем которого является кишечная палочка.

**Синдром печеночной энцефалопатии. Печеночная энцефалопатия** — это потенциально обратимое нарушение функции мозга, возни-

кающее в результате острой печеночной недостаточности (эндогенная энцефалопатия), а также хронических заболеваний печени с синдромом печеночно-клеточной недостаточности и портосистемного шунтирования крови (портосистемная, или экзогенная энцефалопатия). Спектр нарушений мозга при заболеваниях печени включает в себя обратимую метаболическую энцефалопатию, отек мозга, а также хронические и необратимые структурные изменения в мозге.

Клинические симптомы печеночной энцефалопатии складываются из психических, нервно-мышечных расстройств и изменений электроэнцефалограммы. Эти симптомы могут прогрессировать от минимальной сонливости, нарушения внимания (рассеянности, несобранности), потери остроты психической деятельности до глубокой комы. Понятие печеночной энцефалопатии охватывает 4 стадии нарушений психического статуса и двигательных расстройств на фоне поражения печени.

**Печеночная кома** — это наиболее тяжелая стадия печеночной энцефалопатии, выражающаяся в исчезновении сознания больного, отсутствии ответа на все раздражители. *Эндогенная* (истинная) *печеночная кома* развивается при острой печеночной недостаточности и является следствием массивного некроза печеночных клеток, вызванного интоксикацией или воспалительным процессом (тяжелый острый вирусный гепатит). В развитии энцефалопатии у больных с острой печеночной недостаточностью преобладает фактор паренхиматозной недостаточности печени с неблагоприятным прогнозом. *Экзогенная* (портокавальная, шунтовая, ложная) *кома* является терминальной стадией этого варианта энцефалопатии. *Смешанная кома* возникает при развитии некрозов паренхимы печени у больных циррозами с выраженным коллатеральным кровообращением.

Начинающаяся кома сопровождается резкой головной болью, психомоторным возбуждением, бредом, эпизодами возбуждения в течение 1–4 дней.

Факторы, способствующие печеночной энцефалопатии: повышенный распад белков, связанный со значительным содержанием их в диете или гастроинтестинальными кровотечениями; применение седативных средств, алкоголя, диуретических препаратов, которые вызывают гипокалиемию или гипомagneзиемию; хирургические вмешательства, парацентез; сопутствующие инфекции; наркоз.

Печеночная энцефалопатия при острой печеночной недостаточности очень быстро переходит в кому, если не исключаются те этиологические и патогенетические факторы, которые способствуют ее возникновению и развитию.

Печеночная энцефалопатия, развивающаяся у больных с портосистемным шунтированием, может быть эпизодической со спонтанным разрешением (при исключении способствующих факторов) или интермиттирующей, длящейся многие месяцы, даже годы.

При хронической портокавальной энцефалопатии наряду с рецидивирующими психическими расстройствами, выражающимися сумеречными, делириозными, параноидно-галлюцинаторными, сопорозными расстройствами сознания, прогрессирует деградация личности и формируется комплекс нервно-мышечных нарушений по типу гепатоцеребральной дегенерации. Она может проявляться стойким паркинсоническим тремором с атаксией, ригидностью, аномальными движениями конечностей хореоатетического типа. У отдельных больных развиваются эпилептические припадки, спастическая параплегия. Важным симптомом печеночной энцефалопатии является **астериксис** — хлопающий тремор согнутой в дорсальном положении кисти при вытянутой руке или ритмические сокращения кисти при попытке пациента удержать кисть.

*Субклиническая печеночная энцефалопатия:* при рутинном исследовании изменения не выявляются. Возможны нарушения при выполнении обычной работы, снижение способности к вождению. Наблюдается нарушение выполнения стандартизированных психомоторных тестов.

Стадии печеночной энцефалопатии:

– **первая** — легкая несобранность, апатия, возбуждение, беспокойство, эйфория, утомляемость, нарушение ритма сна, наблюдается легкий тремор, нарушения координации.

– **вторая** — сонливость, летаргия, дезориентация, неадекватное поведение. Наблюдается астериксис, дизартрия, примитивные рефлексы (сосательный, хоботковый), атаксия.

– **третья** — сопор, выраженная дезориентация, нечеткая речь. Наблюдается гиперрефлексия: патологические рефлексы (Гордона, Жуковского), миоклонии, гипервентиляция.

– **четвертая** — кома. Децеребрационная ригидность (разгибание в руках и ногах). Окулоцефалический феномен. На ранней стадии сохранен ответ на болевые раздражители, в терминальной стадии отсутствие ответа на все раздражители. Печеночная кома характеризуется отсутствием сознания, исчезновением реакции на болевые раздражители, отмечается ригидность мышц затылка и конечностей, маскообразное лицо. В терминальной фазе расширяются зрачки, реакция на свет исчезает, угасают рефлексы.

**Гепатолиенальный синдром (гепатоспленомегалия).** Основным симптомом гепатолиенального синдрома любой этиологии служит увеличение печени и селезенки. Размеры органов значительно варьируют. При заболеваниях печени консистенция обоих органов плотная, особенно при циррозах и раке печени; величина органов колеблется в зависимости от стадии заболевания и не всегда отражает тяжесть процесса. На далеко зашедших стадиях цирроза печени она уменьшается в размерах. Селезенка увеличивается позднее, чем печень. При застое в печени селезенка увеличивается незначительно и гиперспленизм отсутствует.

При портальной гипертензии селезенка может быть большой, а при некоторых формах цирроза селезенка больше печени. Гиперспленизм (повышение цитолитической функции селезенки) обычно выражен.

**Гепаторенальный синдром.** Известен также под названием *функциональная почечная недостаточность*. Представляет собой почечную недостаточность, ассоциированную с тяжелым заболеванием печени, при отсутствии явных патологических изменений со стороны почек. Типично наличие асцита. В патогенезе имеет значение снижение почечного кровотока, кортикальной перфузии, клубочковой фильтрации.

Клинические проявления:

- мочевого синдром (протеинурия, микрогематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия);
- синдром почечной недостаточности (снижение концентрационной функции, повышение концентрации в крови мочевины, креатинина, электролитный дисбаланс);
- синдром печеночной недостаточности;
- синдром портальной гипертензии.

### **Хронические гепатиты (МКБ-10; K73)**

**Хронический гепатит** — это группа воспалительных заболеваний печени, вызванных первичным поражением гепатоцитов (дистрофия, некроз), не разрешающихся в течение шести месяцев и эволюционирующих в цирроз печени. Хронический гепатит рассматривают не как единую болезнь, а как клинический и морфологический синдром, опирающийся на два основополагающих фактора: этиологический и клинико-морфологический. Согласно современному определению, **хронический гепатит** — это диффузное воспалительно-дистрофическое поражение печени, характеризующееся гистиолимфоплазмочитарной инфильтрацией портальных полей, гиперплазией звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, умеренным фиброзом в сочетании с дистрофией и некрозом печеночных клеток при сохранении дольковой структуры печени.

Хронические гепатиты остаются серьезной социально-экономической и клинико-эпидемиологической проблемой здравоохранения, что обусловлено неуклонным ростом заболеваемости и летальности, широкой распространенностью среди населения гемоконтактных вирусов (В, С, D, G, F), являющихся причиной хронических гепатитов в 70–80 % случаев. При всеобщем признании полиэтиологичности этой патологии ведущая роль в ее возникновении принадлежит гепатотропным вирусам, на фоне которых проявляется выраженное патологическое воздействие других агентов.

В настоящее время известны вирусы гепатитов А, В, С, D, E, F, G, TTV, SENV, способных вызвать поражение печени. Наиболее изученными явля-



ются гепатиты А и В, хотя уже многое известно и о гепатитах D, С, Е. Менее изученными гепатитами являются TTV и SENV. По данным ВОЗ, в мире насчитывается более 400 млн хронических носителей вируса гепатита В, 350 млн человек, инфицированных вирусом гепатита С («носителей вируса»). Ежегодно в мире регистрируется примерно 50 млн заболевших гепатитом В, от 100 до 200 млн — гепатитом С. В Европе число инфицированных HCV составляет 2 % от всей популяции (5 млн в Западной Европе), в России — от 3 до 4 млн человек. В Санкт-Петербурге заболеваемость гепатитом С более чем в 3 раза превышает общероссийский уровень.

Высокий уровень заболеваемости чаще наблюдается в возрастных группах от 15 до 22 и от 22 до 29 лет, а объясняется это тем, что передача вируса гепатита В и С в настоящее время осуществляется половым путем или при внутривенном употреблении наркотиков. По прогнозам ВОЗ, в 2010 г. показатель заболеваемости может утроиться.

#### **Классификация хронического гепатита по МКБ-10 (K73.0-K73.9) \***

**K73.0.** Хронический персистирующий гепатит.

**K73.2.** Хронический активный гепатит.

**K73.1.** Хронический лобулярный гепатит.

**K73.9.** Хронический гепатит неуточненный.

**Клиническая классификация хронических гепатитов.** В соответствии с решением Всемирного конгресса гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 1994), предлагается выделять следующие хронические гепатиты:

##### **1. По этиологии:**

- вирусный гепатит (хронический вирусный гепатит В, С, D, хронический вирусный гепатит неопределенный (F, G, и др.);
- АИГ;
- хронический медикаментозный гепатит;
- алкогольный гепатит;
- токсический гепатит;
- криптогенный (идиопатический) хронический гепатит.

##### **2. Морфологически:**

- ХАГ (агрессивный) с различной степенью активности (с умеренной активностью; с резко выраженной активностью; некротизирующая форма; с внутрипеченочным холестазом);
- хронический лобулярный гепатит;
- хронический персистирующий гепатит.

##### **3. По фазе течения:**

- обострение;
- ремиссия.

---

\* Данная классификация по сути является морфологической.

Ряд других заболеваний печени может иметь клинические и гистологические черты хронического гепатита:

- первичный билиарный цирроз;
- болезнь Вильсона–Коновалова;
- первичный склерозирующий холангит;
- $\alpha$ -1-антитрипсиновая недостаточность печени.

Кроме того, выделяют вторичный хронический реактивный гепатит (гранулематозный гепатит), наблюдаемый при других болезнях органов пищеварения (язвенная болезнь, хронический панкреатит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона).

***Морфологические критерии хронических гепатитов:***

1. *Хронический персистирующий гепатит*: его морфологическими критериями являются воспалительная клеточная инфильтрация, локализованная главным образом в портальных трактах, расширение портальных трактов и сохранение дольковой структуры печени;

2. *Хронический лобулярный гепатит* характеризуется мелкими единичными некрозами и внутридольковыми инфильтратами, локализующимися преимущественно в средних отделах долек при интактных или умеренно измененных портальных трактах с сохраненной пограничной пластинкой.

3. *ХАГ* — при этом типе гепатитов выражена лимфогистиоцитарная инфильтрация со значительным числом плазматических клеток и эозинофилов в портальных полях с распространением воспалительных инфильтратов в паренхиму, нарушением целостности пограничной пластинки и ступенчатыми некрозами гепатоцитов; фиброзные тяжи и воспалительные инфильтраты, проникающие из портальных полей в дольки, нарушают ее архитектонику; изменения паренхимы полиморфны, преобладает баллонная дистрофия; помимо ступенчатых, выделяются мостовидные и мультилобулярные некрозы; появление узловой регенерации свидетельствует о формировании цирроза.

*Степень активности* хронического гепатита определяется тяжестью, выраженностью и глубиной некротического и воспалительного процессов. Для определения степени активности хронического гепатита используют гистологический индекс Knodell (НАИ-индекс, или ИГА) (табл. 1).

*Таблица 1*

**Компоненты гистологического индекса активности (Knodell, 1981)**

Компоненты	Диапазон цифровой оценки
Перипортальный некроз с наличием мостовидных некрозов или без них	0–10
Интралобулярная дегенерация и фокальный некроз	0–4
Портальный некроз	0–4
Фиброз	0–4

*Примечание:* степень активности отражают первые три компонента, четвертый — стадию процесса; ИГА получается путем суммирования цифр по первым трем компонентам.

Значения ИГА 1–3 означают минимальную активность, 4–8 — малую, 9–12 — умеренную, 13–18 — высокую гистологическую активность гепатита.

### **Хронические вирусные гепатиты**

**Этиологический фактор.** Этиологическим фактором хронических вирусных гепатитов являются гемоконтактные гепатотропные вирусы: В, С, D, G, F. Вирусные гепатиты составляют 70–80 % всех гепатитов и развиваются как иммунокомплексные заболевания с различными вариантами соотношений вируса и клетки печени:

1) литическая инфекция — лизис гепатоцитов, образование большого количества антигенов, запуск иммунной реакции, образование аутоантигена, формирование аутоиммунного процесса;

2) персистирующая инфекция — лизис гепатоцитов сопровождается их делением, сохранением вируса внутри делящейся и дочерней клетки, однако антигенообразование и аутоиммунные реакции менее выражены;

3) латентная инфекция — также происходит проникновение вируса в клетку, однако гепатоцит при делении копирует и себя и вирус; образуется большое количество клеток печени, содержащих вирус с латентным течением гепатита, и только на определенном этапе происходит взрыв размножения вируса и его выброс, то есть развивается вариант литической инфекции.

В развитии иммунокомплексного воспалительного процесса ведущую роль приписывают неадекватному иммунному ответу, обусловленному генетической предрасположенностью. Нарушается кооперация Т- и В-лимфоцитов, изменяется клеточный и гуморальный иммунитет, повреждается паренхима печени с высвобождением антигенов и развитием острофазовых реакций, фиксированных и циркулирующих иммунных комплексов. IgA иммунных комплексов блокируют хемотаксис и фагоцитоз. IgG и IgM стимулируют активацию комплемента. Эти иммуноглобулины блокируют элиминацию иммунных комплексов и вызывают освобождение клетками лизосомальных ферментов, пролиферацию лимфоцитов, ингибицию миграции лимфоцитов и моноцитов, нарушения микроциркуляции, развитие микротромбозов, микронекрозов, вторичного реактивного воспаления.

Итак, внедрение вируса в гепатоциты вызывает образование антител, развитие иммунной фазы воспаления, нарушение микроциркуляции. Все эти процессы носят латентный характер. Клинические признаки заболевания появляются в период развития воспаления.

### **Патогенез хронического вирусного гепатита. Вирусный гепатит**

**В.** В патогенезе хронического гепатита В рассматриваются: репликация HBV в печени, а также вне ее; гетерогенность генотипов и мутации генома вируса; иммуногенетическая основа хозяина; прямой цитотоксический эффект вируса и индуцированные им иммунные нарушения. Установлено наличие репликации HBV вне печени (в мононуклеарных клетках крови, клетках лимфатических узлов селезенки, костного мозга, почках, поджелудочной железе, надпочечниках, кишечнике, коже и др.). Инфицирование лимфоцитов и моноцитов нарушает их иммунную функцию. В патогенезе поражения органов при HBV-инфекции в качестве главной детерминанты рассматривается взаимодействие факторов хозяина и вируса. От их взаимодействия зависит тот или иной ответ на инфекцию: возможность его персистенции, репликации, продукция антител, характер иммунного ответа. При HBV-индуцированном поражении печени более важное значение имеют не факторы вируса, а генетическая основа хозяина, составляющая не менее 50 % в детерминировании персистенции HBV-инфекции. В течении хронической HBV-инфекции выделяют три фазы.

В *первой фазе* (иммунной толерантности) происходит активная репликация вируса с продукцией антигенов: HBcAg обнаруживается в значительной части гепатоцитов, HBsAg и HBeAg — в сыворотке крови. Наблюдается высокий уровень виремии ( $10^8$ /мл и более). В печени отмечается морфологическая картина неактивного гепатита.

*Вторая фаза* — иммунная элиминация, или сероконверсия. Характеризуется лизисом HBcAg-содержащих гепатоцитов, что сопровождается нарастанием активности сывороточных аминотрансфераз, наличием активного воспалительного процесса в печени с различной степенью воспаления и фиброзирования, элиминацией HBeAg из сыворотки. Неэффективность лизиса гепатоцитов, в которых реплицируется вирус, связывают со снижением уровня эндогенного интерферона.

В *третьей фазе* (интеграции) виремия значительно уменьшается или отсутствует, появляются HBeAb, наблюдается интеграция ДНК вируса в геном гепатоцитов. Клонами гепатоцитов, содержащих интегрированную HBV ДНК, продуцируется HBsAg.

Длительность каждой фазы достигает нескольких лет, после наступления сероконверсии может происходить реактивация процесса с возвратом к стадии виремии. У части больных наступает стойкая ремиссия (неактивный хронический гепатит, нередко стадия цирроза печени, отсутствие HBcAg-содержащих гепатоцитов), сопровождающаяся сероконверсией HBsAg в HBsAb. Возможно так называемое «здоровое» носительство HBV, при котором фаза интеграции достигается без наличия портальных некрозов и развития фиброза.

Представленные три фазы хронической HBV-инфекции развиваются только у больных, инфицированных «диким» типом вируса. После третьей фазы у больных с наличием HBeAg-отрицательного мутанта или смешанной популяции («дикий» тип и HBeAg-отрицательный мутант) может развиваться *четвертая фаза* — возобновление репликации HBV и иммунологически опосредованное поражение печени. Четвертая фаза может возникнуть через 30 лет после сероконверсии HBeAg и характеризуется нарастанием сывороточных уровней HBV ДНК, аланинаминотрансферазы и высокими титрами HBsAg, HBeAg, HBcAb IgM. При этом наблюдаются повышение В- и Т-клеточного ответа на эпитопы HBsAg, нарастание уровней ФНО- $\alpha$  и ИЛ-2, свидетельствующие о сильном ответе Тх. В печени наблюдается тяжелое повреждение (некрозы и воспаление) с иммуногистохимическими признаками иммуноопосредованного поражения. Функции Т-клеток и клинические исходы различаются в зависимости от вирусного антигена (HBsAg, HBcAg, HBeAg). Отсутствие HBeAg характерно для мутантного вируса, который устойчив к интерферонотерапии.

**Вирусный гепатит С.** Наиболее важной особенностью HCV-инфекции является способность вируса к длительной персистенции в организме человека. До настоящего времени не установлены все факторы вируса и хозяина, обуславливающие неспособность иммунного ответа контролировать инфекцию. Данные о биологических свойствах HCV и частоте хронизации (до 85 %) свидетельствуют о решающей роли факторов вируса, направленных на модулирование иммунного ответа хозяина.

На ранних этапах инфекции основополагающим является подавление индукции иммунного ответа. Вирус способен влиять на процесс активации CD<sub>4</sub> + Тх, нарушая взаимодействие антигенпрезентирующих клеток и Т-лимфоцитов.

В процессе хронизации HCV-инфекции важное значение придается механизмам подавления реализации иммунного ответа, среди которых наибольшую роль приобретает избегание вирусом гуморального и клеточного иммунного ответа путем мутации. Мутация эпитопов HCV, являющихся мишенями цитотоксических Т-лимфоцитов, ведет к нарушениям процессинга антигена и распознавания эпитопов, антагонистическим взаимоотношениям ЦТЛ. Отсутствие эффективного Т-клеточного иммунного ответа обусловлено низким уровнем репликации HCV, наблюдающимся почти в 100 % гепатоцитов, что обуславливает низкую экспрессию HLA и других иммуновоспалительных молекул на поверхности инфицированных клеток.

На исход и течение процесса большое влияние оказывает количество инфицировавшего материала. Темпы прогрессирования обусловлены генотипом хозяина и степенью гетерозиготности популяции HCV. Выявлена роль иммуногенетических факторов в развитии HCV-инфекции: генотип

HLA II класса определяет исход острой HCV-инфекции; гетерозиготность по гену гемохроматоза коррелирует со степенью фиброза; гетерозиготность по фенотипу PiMZ дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина определяет предрасположенность к фиброзу.

Среди факторов хозяина, влияющих на исход и течение HCV-инфекции, изучено значение: возраста в момент инфицирования, злоупотребления алкоголем, коинфекции гепатотропными вирусами, нарушений липидного обмена, сахарного диабета.

В поражении инфицированных HCV гепатоцитов рассматриваются:

1. *Прямой цитопатический эффект вируса* — действие компонентов вириона или вирусоспецифических продуктов на клеточные мембраны и структуры гепатоцита. Показано, что соге-протеин HCV вовлечен в целый ряд клеточных процессов. Он способен модулировать транскрипцию и трансляцию некоторых клеточных генов и вызывать фенотипические изменения гепатоцитов.

2. *Иммуноопосредованное повреждение*, направленное на внутриклеточные антигены HCV, представляющие собой либо непосредственное взаимодействие цитотоксического Т-лимфоцита с клеткой-мишенью (цитотоксическая реакция, результатом которой является коллоидно-осмотический лизис клетки-мишени), либо опосредованное цитокинами. Выявлены активированные CD<sub>4</sub>- и CD<sub>8</sub>-лимфоциты в портальных трактах и внутри долек, а также экспрессия молекул HLA I и II классов и молекул адгезии на поверхности гепатоцитов и клеток желчных протоков. Отсутствует прямая корреляция между уровнем виремии, HCV RNA в печени, а также экспрессией антигенов вируса в ткани печени и активностью печеночного процесса (лабораторной и гистологической). У больных с более активным Т-клеточным иммунным ответом на HCV-инфекцию наблюдается более низкий уровень виремии, более высокая активность печеночного процесса. Иммунная реакция на антигены вируса, осуществленная Т-лимфоцитами, является основной причиной апоптоза, одного из основных механизмов повреждения гепатоцитов при HCV-инфекции. Участие аутоиммунных механизмов в повреждении печени доказано на основании высокой частоты выявления серологических маркеров аутоиммунитета. Примерно у  $1/3$  больных выявляются неорганоспецифические аутоантитела.

Поскольку вирус реплицируется в клетках иммунной системы, достаточно часто инфицируемость HCV сочетается с заболеваниями, в патогенезе которых заметную роль играют иммунные механизмы. К ним относятся следующие:

- криоглобулинемия;
- синдром Шегрена;
- поздняя кожная Порфирия;
- хронический гломерулонефрит;

- кожные васкулиты;
- синдром Рейно;
- узелковый полиартериит;
- идиопатический фиброз легких;
- ревматоидный артрит;
- красный плоский лишай;
- В-клеточные лимфомы.

Установлено, что при вирусных гепатитах в сыворотке крови обнаруживаются аутоантитела: при гепатите В — ANA, SMA, AAA; гепатите С — ANA, SMA, LKM-1, антитела к GOR-эпиту по гепатоцитов; гепатите D — LKM-3.

**Клиническая картина хронических вирусных гепатитов.** Характер клинической симптоматики при хронических вирусных гепатитах зависит от степени активности воспалительного процесса в печени и длительности течения заболевания.

Часто выявляется астеновегетативный синдром. Больные обычно жалуются на повышенную утомляемость и слабость, более выраженную при ходьбе, особенно после тяжелых физических нагрузок; становятся раздражительными, эмоционально лабильными, нередко агрессивными по отношению к близким. В части случаев наблюдаются головная боль, нарушение сна, вялость, повышенная потливость, субфебрильная температура.

Диспептический синдром при хроническом вирусном гепатите возникает как в связи с функциональной неполноценностью печени, так и в связи с весьма частым поражением желчевыводящих путей, гастродуоденальной зоны и поджелудочной железы. Отмечается чувство тяжести в правом подреберье и эпигастральной области, вздутие и боли в животе, тошнота, отрыжка и непереносимость жирных блюд. Вместе с тем ухудшение аппетита наблюдается лишь у небольшого числа больных.

Желтуха не относится к числу характерных для хронического вирусного гепатита симптомов. Заболевание, как правило, протекает без нарушений билирубинового обмена. Лишь у отдельных больных может отмечаться субиктеричность или легкая иктеричность склер, однако в особо тяжелых случаях хронического вирусного гепатита с переходом в цирроз становится постоянным симптомом, являясь проявлением печеночно-клеточной недостаточности. Синдром желтухи наблюдается также при редком варианте хронического процесса — хроническом холестатическом гепатите. У этих больных выраженность желтухи варьируется от легкой до интенсивной и может носить застойный характер, при котором цвет кожи со временем приобретает зеленовато-желтый оттенок.

Геморрагический синдром отмечается у половины больных. Он характеризуется кожными кровоизлияниями в виде синяков, носовыми кровотечениями, петехиальными высыпаниями. Синяки чаще обнаруживаются

на конечностях и туловище. Носовые кровотечения весьма непродолжительны и спонтанно прекращаются. Петехиальные сыпи необильные и локализуются на коже лица, шеи, туловища, реже — конечностей. Геморрагические проявления обусловлены снижением синтеза протромбина и других факторов свертывания крови, в частности тромбоцитопенией.

Сосудистые проявления (так называемые внепеченочные знаки) встречаются у 70 % больных. К ним относятся телеангиоэктазии (сосудистые звездочки), капилляриты и пальмарная эритема. Размер сосудистых звездочек колеблется от 1 до 10 мм в диаметре. Количество и величина их тем больше, чем тяжелее поражение печени. Капилляриты, или расширение капилляров, чаще выявляются на щеках и в межлопаточной области и реже — на всей грудной клетке. Помимо капилляритов, порой диагностируется усиленный сосудистый рисунок (расширение вен) на груди.

Механизм возникновения сосудистых знаков связывают с обменными нарушениями в печени и циркуляцией избыточного количества биологически активных веществ (кининов, простагландинов и др.) вследствие недостаточной инактивации их в печени. Активные гуморальные факторы вызывают периферическую вазодилатацию и открытие артериовенозных шунтов. Пальмарная эритема («печеночные ладони») наиболее характерна для больных с умеренной и выраженной степенью активности хронического вирусного гепатита. Она выражается симметричным мелкопятнистым (иногда точечным) покраснением ладоней и подошв, более значительным в области тенара и гипотенара. Появление пальмарной эритемы связано с микроциркуляторными нарушениями.

Гепатомегалия — главный симптом заболевания. Она может быть единственным клиническим признаком хронического вирусного гепатита. Печень пальпируется из-под реберного края в пределах от 0,5 до 8 см, а верхняя граница перкуторно определяется в VI–V межреберьях. Консистенция органа варьируется от плотноэластической до плотной в зависимости от степени активности хронического вирусного гепатита и стадии процесса (обострение или ремиссия). У многих больных отмечается чувствительность и даже болезненность печени, особенно в периоде обострения заболевания, а также при наличии воспалительных изменений со стороны желчевыводящих путей. Поверхность органа обычно гладкая, край закругленный или острый. В большинстве случаев отмечается равномерное увеличение правой и левой долей печени.

Спленомегалия типична для хронического вирусного гепатита, но не столь постоянна, как увеличение печени. Поэтому отчетливый гепатолиенальный синдром наблюдается не у всех больных, с большей закономерностью проявляясь при умеренно выраженной степени активности хронического вирусного гепатита. Селезенка может выступать из подреберья на 0,5–5 см и больше, имеет плотноэластическую или плотную консистенцию



с ровной поверхностью. В период обострения хронического вирусного гепатита гепатолиенальный синдром обнаруживается наиболее часто.

Хронический гепатит В часто имеет клинически сглаженное малосимптомное течение. Диагноз нередко первично устанавливают на основании результатов лабораторных исследований (повышение уровня АлАТ, определение маркеров HBV) и биопсии печени.

Отличительной особенностью хронического гепатита С является торпидное, латентное или малосимптомное течение; большей частью в течение длительного времени инфекционный процесс остается нераспознанным. Заболевание постепенно прогрессирует с дальнейшим бурным развитием цирроза печени и/или первичной гепатокарциномы.

Возможны и внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции:

- эндокринные — гипертиреоз, гипотиреоз, тиреоидит Хашимото, сахарный диабет;
- гематологические — смешанная криоглобулинемия, идиопатическая тромбоцитопения, неходжкинская В-лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема, апластическая анемия;
- поражение слюнных желез (лимфоцитарный сиалоаденит) и глаз, язвы роговицы, увеит;
- кожные — кожный некротизирующий васкулит, поздняя кожная порфирия, красный плоский лишай, мультиформная эритема, узловатая эритема, лейкоплакия, крапивница;
- нейромышечные и суставные — миопатический синдром, периферическая полинейропатия, синдром Гийена–Барре, артриты, артралгии;
- почечные — гломерулонефрит;
- аутоиммунные и др. — узелковый полиартериит, интерстициальный легочный фиброз, легочный васкулит, гипертрофическая кардиомиопатия, CREST-синдром, антифосфолипидный синдром, АИГ I и II типа, синдром Бехчета, дерматомиозит.

Течение вирусного гепатита волнообразное. Заболевание характеризуется последовательной сменой острой, латентной фаз и фазы реактивации, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

В острую фазу в 10–15 % возможна полная элиминация вируса и выздоровление, несмотря на сниженную активность клеточных и гуморальных факторов иммунитета. Острая фаза хронического вирусного гепатита С чаще характеризуется волнообразным течением с повторным повышением температуры тела до субфебрильных цифр и пиками повышения активности АлАТ, а также наличием в крови HCV РНК и HCVAb IgM. Периоды обострения сменяются фазами ремиссии.

Латентная фаза характеризуется несостоятельностью иммунокомпетентных механизмов для элиминации вируса. Однако иммунная система частично способна поддерживать защитные механизмы, в результате чего

при сохранении слабоактивной репродукции вируса клинические проявления заболевания отсутствуют. Латентную фазу чаще регистрируют у женщин как «хроническое вирусоносительство». При объективном исследовании выявляется незначительное увеличение печени, имеющей плотную консистенцию. У некоторых больных наблюдается периодическое повышение активности АЛАТ. При морфологическом исследовании ткани печени выявляются признаки лобулярного гепатита. Наличие в крови HCV РНК необязательно свидетельствует о репликации вируса, так как при этом патологические изменения в ткани печени могут отсутствовать или быть минимальными. Наличие вируса в крови при отсутствии гистологических изменений в биоптате предполагает инфицирование невирулентными штаммами вируса, толерантностью организма к HCV, а также возможной внепеченочной репликацией вируса. При «вирусоносительстве» чаще выявляется генотип 3а и реже — генотип 1b.

В период реактивной фазы иммунокомпетентные клетки полностью утрачивают свою функциональную активность, защитную функцию, что приводит к прогрессированию инфекционного процесса. Данная фаза обычно развивается спустя многие годы после инфицирования и означает начало манифестного течения хронического вирусного гепатита С. Хронический гепатит D является основной формой болезни при HDV/HBV-суперинфекции и может протекать от клинически бессимптомной формы до манифестной, нередко быстрым прогрессирующим течением.

Вирусоносители в подавляющем большинстве случаев оказываются больными хроническим вирусным гепатитом, причем нередко в фазе репликации.

Клиническая симптоматика хронического вирусного гепатита во многом зависит от репликативной активности вирусов и выраженности воспалительного процесса в печени.

***Хронический вирусный гепатит с минимальной степенью активности (или хронический персистирующий гепатит).*** Заболевание характеризуется слабо выраженными клиническими проявлениями. Общее состояние и самочувствие больных остаются удовлетворительными. Обычно они жалоб не предъявляют. При обострении преобладают общие симптомы: недомогания, вялость, утомляемость, снижение аппетита, нарушение сна, эмоциональная лабильность, головные боли, непостоянные боли в животе, плохая переносимость жира, овощей, алкоголя, ощущение переполнения, вздутие, распирающее живота после еды, иногда тошнота, редко рвота. Еще реже проявляются субиктеричность склер и кожных покровов и необильные кратковременные носовые кровотечения.

Иногда выявляется сосудистый рисунок на коже груди. Нередко основным и единственным признаком является увеличение и уплотнение печени. Край печени остается подвижным, гладким и пальпируется на 2–4 см

ниже реберной дуги. Селезенка увеличивается редко (до 1–3 см), консистенция ее мягкая или плотноэластическая, болезненности не бывает.

При биохимическом исследовании в сыворотке крови обнаруживаются умеренные признаки цитолиза — повышение активности АлАТ и АсАТ в 1,5–2 раза. Чрезвычайно редко отмечается повышение общего количества билирубина за счет прямой фракции. Тимоловая проба, протромбиновый индекс находятся в норме или незначительно изменены. Бывает гипергаммаглобулинемия (22–24 %) без диспротеинемии. Может быть высокое содержание общего белка — 8,8–9,0 г/л. Иммунологические сдвиги мало выражены.

***Хронический вирусный гепатит с низкой степенью активности.***

По анамнестическим проявлениям этот гепатит напоминает хронический вирусный гепатит с минимальной степенью активности. Вместе с тем, у больных хроническим вирусным гепатитом с низкой степенью активности в сыворотке крови определяют более высокий уровень содержания АлАТ и АсАТ — в 2,5 раза выше нормы. Более часто выявляются гипергаммаглобулинемия и высокое содержание общего белка. У трети больных в биоптатах печени диагностируют гистологические признаки гепатита с минимальной степенью активности патологического процесса в печени (по индексу гистологической активности, предложенному R. G. Knodell и соавт. в 1981 г.).

***Хронический вирусный гепатит с умеренной степенью активности (или ХАГ с умеренной активностью).*** Хронический вирусный гепатит с умеренной степенью активности является наиболее частой формой хронического гепатита. В клинике наблюдаются астеновегетативные явления: слабость, вялость, утомляемость, потливость, повышенная возбудимость, плохой сон, головная боль, пониженное питание, тошнота, отрыжка, болевой синдром — тупые боли в правом подреберье возникают (не всегда) чаще после физической нагрузки (бег, прыжки и т. д.). Отмечаются внепеченочные знаки — синяки на ногах, руках, телеангиэктазии; пальмарная эритема наблюдается у 50 % больных. Иктеричность кожных покровов бывает редко и разной степени. Постоянным симптомом является гепатомегалия. Печень выступает из-под реберной дуги на 4–5 см, умеренно плотная, малоподвижная, иногда болезненная. Почти всегда определяется увеличение селезенки (2–3 см). Иногда появляется сыпь, артралгия, лихорадка, поражение почек. В биохимических анализах крови определяются гипербилирубинемия, постоянное или временное резкое повышение активности АлАТ и АсАТ (в 5–10 раз больше нормы). Количество общего белка увеличено (более 90 г/л). Отмечается гипергаммаглобулинемия (больше 20 %) с диспротеинемией.

***Хронический вирусный гепатит с высокой степенью активности (или ХАГ с высокой активностью).*** Характеризуется резко выраженными

клинико-иммунологическими нарушениями, напоминающими системную красную волчанку. Отмечается большое количество жалоб, укладывающихся в астеновегетативный и диспептический синдромы. Часто у больных имеются иктеричность кожных покровов и склер, внепеченочные знаки. Печень достигает больших размеров, плотная и твердая. Край ее неровный, фестончатый, но гладкий. Пальпируется увеличенная и плотная селезенка (3–4 см). Печень не всегда больших размеров, иногда может быть небольшой и дрябловатой. В этих случаях селезенка больших размеров принимает на себя часть нагрузки. У части больных наблюдаются сыпи, артралгии, лихорадка, поражения, похожие на коллагеноз (артропатии, полисерозит, васкулит, гиперпротеинемия). В крови обнаруживаются LE-клетки. На фоне постоянного или периодического повышения активности АлАТ и АсАТ (в 10 раз выше нормы) определяются гипербилирубинемия, гипергаммаглобулинемия, диспротеинемия. Коэффициент де Ритиса (АсАТ/АлАТ) находится в пределах 1–2. Повышены показатели тимоловой пробы (до 10 и выше) и количество липопротеидов, снижен протромбиновый индекс и сулемовый титр.

***Хронический вирусный гепатит с холестазом (или ХАГ с холестазом).*** Довольно редкая форма. Самочувствие больного удовлетворительное. Интоксикации нет. Гепатомегалия умеренная (4–6 см), не всегда увеличена селезенка. Нередко больные поступают в стационар с диагнозом вирусного гепатита А. Выраженная желтуха и зуд кожи. Кожный зуд предшествует желтухе, появляясь за несколько месяцев и даже лет до окрашивания кожных покровов. Быстро ухудшаются показатели крови — билирубин до 300 мкмоль/л и выше, нарастает активность ферментов. Происходит развитие билиарного цирроза печени. Главные признаки — затянувшаяся желтуха (2–4 месяца) и симптомы нарушения экскреторной функции печени (гипербилирубинемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, повышенная активность щелочной фосфатазы, 5-нуклеотидазы и др.), гипергаммаглобулинемия и гиперферментемия. При хроническом вирусном гепатите обычно в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы.

Изменения сердечно-сосудистой системы обычно незначительны и выявляются редко. У ряда больных диагностируются приглушение тонов сердца, короткий систолический шум у верхушки сердца, снижение артериального давления. В отдельных случаях определяется акцент II тона на легочной артерии.

У больных хроническим вирусным гепатитом в фазе обострения может понижаться диурез, иногда развиваются альбуминурия, микрогематурия, цилиндрурия. Не исключается как прямое воздействие вирусов на канальцевый аппарат почек, так и поражение почек за счет токсических метаболитов. Поражение центральной нервной системы характеризуется

появлением таких симптомов, как головная боль, раздражительность, возбудимость, расстройство сна, снижение памяти, головокружения.

Реже определяются нарушения в поведении — больные становятся агрессивными и негативными. При поражении межзачаточных отделов головного мозга могут возникать длительное повышение температуры тела, гинекомастия, извращение обмена веществ и, как следствие, ожирение или, наоборот, похудание.

Важными критериями оценки течения хронического вирусного гепатита являются характеристика и частота обострений. Последние могут быть обусловлены интеркуррентными заболеваниями, употреблением наркотиков, алкоголя и погрешностями в диете. Наиболее частым признаком обострения служит повышение активности АлАТ («биохимическое обострение» при отсутствии клинических симптомов). Кроме того, могут быть клиничко-биохимические обострения с развитием клинической симптоматики, свойственной хроническим вирусным гепатитам.

Следует отметить, что хронические вирусные гепатиты (кроме ХАГ с холестазом) у части больных могут протекать бессимптомно вплоть до момента развития цирроза печени. Цирроз печени соответствует следующей стадии морфогенеза хронического вирусного гепатита прогрессирующего течения. Он характеризуется образованием паренхиматозных узелков, окруженных фиброзными септами. Это приводит к нарушению печеночной архитектоники и сосудистой системы печени с формированием ложных долек и внутripеченочных анастомозов, а также к нарушению функции печени.

**Диагностика хронических вирусных гепатитов.** Хронический вирусный гепатит диагностируют на основании длительно протекающего (более 6 месяцев) воспалительного процесса в печени, обусловленного вирусами гепатита В, С, D, F и G, при этом ведущим клиническим симптомом является различной степени выраженности гепатоспленомегалия в сочетании с признаками астенического и диспептического синдромов, а также сосудистыми изменениями.

Критерии ранней диагностики хронического вирусного гепатита:

- стойкое увеличение печени (плотная, реже болезненная);
- стойкое увеличение селезенки;
- стойкое или волнообразное повышение активности ферментов, билирубина,  $\beta$ -липопротеидов, показателей тимоловой пробы, прогрессирующая диспротеинемия, гипергаммаглобулинемия, частое обнаружение маркеров гепатита В, С, D, F и G.

Для диагностики особое значение имеют лабораторные методы исследования, в первую очередь — определение в сыворотке крови маркеров вирусных гепатитов В, С, D, F и G.

**Диагностика хронического гепатита В.** У больных хроническим гепатитом В в период обострения болезни в сыворотке крови с большим постоянством обнаруживаются HBsAg, HBeAg, ДНК HBV и анти-HBcore IgG, тогда как в период ремиссии выявляются HBsAg, анти-HBe, анти-HBcore IgG и реже — ДНК HBV. Независимо от фазы патологического процесса в печени в сыворотке крови постоянно определяются HBsAg и анти-HBe IgG. Наряду с этим при гистологическом исследовании биоптатов печени обнаруживают ДНК HBV и антигены вируса.

В биоптатах печени обнаруживают дистрофию и некроз гепатоцитов, воспалительную клеточную инфильтрацию и фиброзные изменения в дольках и портальных трактах. Характерна гидропическая дистрофия гепатоцитов, включая крайнюю ее форму — баллонную дистрофию. При хронической HBV-инфекции некроз гепатоцитов сочетается с апоптозом.

Морфологическими критериями хронического вирусного гепатита В являются:

- гидропическая дистрофия гепатоцитов;
- «ацидофильные» тельца (тельца Каунсильмена) — маркеры апоптоза;
- очаги некроза гепатоцитов;
- лимфогистиоцитарная инфильтрация;
- фиброз портальных трактов;
- «матовостекловидные» гепатоциты — маркеры HBsAg;
- «песочные» ядра — маркеры HBcoreAg.

О полном выздоровлении можно говорить в случае окончательного прекращения репликации вируса, когда в сыворотке крови определяются анти-HBs, анти-HBe и анти-HBc IgG, а в ткани печени отсутствуют ДНК HBV и антигены вируса (табл. 2).

Таблица 2

**Серологические признаки различных форм вирусного гепатита В**

Острый гепатит В	Выздоровление HBV	Фульминантный гепатит	Хронический персистирующий гепатит	ХАГ	«Здоровое носительство»
HBsAg +/-	HBsAg -	HBsAg +/-	HBsAg +/-	HBsAg +/-	HBsAg +
Анти-HBs -	Анти-HBs +/-	Анти-HBs +	Анти-HBs -	Анти-HBs -	Анти-HBs -/+
Анти-HBc IgM +	Анти-HBc IgM -	Анти-HBc IgM +	Анти-HBc IgM +/-	Анти-HBc IgM +	Анти-HBc IgM -
Анти-HBc IgG +	Анти-HBc IgG +	Анти-HBc IgG +	Анти-HBc IgG +	Анти-HBc IgG +	Анти-HBc IgG +
HBeAg +/-	HBeAg -	HBeAg +	HBeAg +/-	HBeAg +	HBeAg -
Анти-HBe -/+	Анти-HBe +	Анти-HBe -	Анти-HBe +/-	Анти-HBe -	Анти-HBe -

**Диагностика хронического гепатита С.** Хронический гепатит С подтверждается качественными и количественными определениями РНК HCV в сыворотке крови с помощью ПЦР. Также данным методом можно обнаружить РНК HCV в тканях печени. Наличие в сыворотке крови общих анти-HCV антител в подавляющем большинстве случаев служит маркером хронического гепатита С.

Для диагностики вирусного гепатита С необходимо учитывать эпидемиологические данные, указывающие на гемотрансфузии, оперативные вмешательства, гемодиализ, наркоманию и т. д., а также неспецифические клинические проявления болезни (слабость, повышенная утомляемость, небольшое увеличение печени и др.).

Существуют различные методы для диагностики и мониторинга HCV-инфекции. Согласно критериям Американского консенсуса по гепатиту С от 2000 г., в настоящее время разработаны оптимальные подходы для диагностики и мониторинга заболевания. К тестам, с помощью которых определяют антитела к вирусу, относятся метод ИФА, включающий наборы, содержащие антигены HCV из *core* и неструктурных генов, и RIBA. Одни и те же антигены используются и в ИФА, и в RIBA. Тесты направленной амплификации, включающие ПЦР или ТОА, разработаны для выявления HCV RNA. Биопсия может дать гистологическую характеристику поражения печени, но не диагностировать HCV-инфекцию.

**Серологические методы диагностики HCV-инфекции.** Методы ИФА являются воспроизводимыми, недорогими и применяются для диагностики HCV-инфекции. Они пригодны для скрининга групп риска и рекомендованы как тесты первичной диагностики для пациентов с клиническими признаками заболевания печени. Высокая чувствительность (выше 99 %) и специфичность (99 %) методов ИФА третьего поколения позволили отказаться от проведения подтверждающих тестов при постановке диагноза у лиц из групп риска. Отрицательные результаты в ИФА являются достаточными для исключения диагноза HCV-инфекции у иммунокомпетентных лиц. Редко ложноотрицательные результаты встречаются у больных с иммунодефицитами и лиц, находящихся на гемодиализе. С другой стороны, ложноположительные результаты ИФА отмечаются у пациентов с аутоиммунными расстройствами, что свидетельствует о необходимости выявления HCV РНК. RIBA остается полезным дополнительным методом при проведении массового скрининга продуктов крови. У пациентов с положительными результатами в ИФА наличие персистирующей HCV-инфекции необходимо подтвердить методом качественного определения HCV РНК.

**Диагностика хронических гепатитов D, F и G.** Хронический гепатит D подтверждается обнаружением в сыворотке крови РНК HDV в ПЦР или косвенно — наличием анти-HDV IgM и антигеном вируса. При этом маркеры репликативной активности вируса гепатита В (HBeAg, анти-HBc

IgM и ДНК HBV) либо отсутствуют, либо выявляются в низких титрах. Однако HBsAg обнаруживается практически у всех больных.

Хронические гепатиты F и G подтверждаются такими же методами, как и хронический гепатит C.

*Биохимические методы.* При вирусном гепатите с наибольшим постоянством обнаруживается активность АлАТ и АсАТ, причем активность АсАТ больше, чем АлАТ, в результате чего коэффициент де Ритиса, отражающий отношение АсАТ/АлАТ, превышает единицу, но меньше двух. Выраженность синдрома цитолиза положительно коррелирует с морфологической активностью воспалительного процесса при вирусном гепатите В, однако при вирусном гепатите С данная корреляция отсутствует.

Меньшее диагностическое значение имеет определение фосфатдегидрогеназ, сорбитдегидрогеназы и др. С большим постоянством, даже в фазе ремиссии, отмечается повышение 5-й и 3-й фракции ЛДГ, поэтому для диагностики хронического гепатита целесообразно определять изоэнзимный спектр ЛДГ. Достоверно рано у больных с хроническим вирусным гепатитом повышается содержание общего белка (более 88–90 г/л) в сыворотке крови.

В крови определяется пониженное количество  $\alpha_2$ -макроглобулина (ингибитор протеолиза). Это очень информативный показатель, который снижается у больных с хроническим вирусным гепатитом в 2 раза по сравнению с нормой.

Для хронических вирусных гепатитов с умеренной и выраженной степенью активности характерна стойкая диспротеинемия за счет повышения содержания глобулиновых фракций (обычно гаммаглобулина) и снижения количества альбуминов.

У многих больных выявляется стойкое повышение показателей тимоловой пробы,  $\beta$ -липопротеидов и снижение сулемового титра. Определение содержания билирубина для диагностики хронического гепатита имеет ограниченное значение, так как повышенное его количество бывает только во время обострения.

С большим постоянством при хроническом вирусном гепатите повышается содержание общего холестерина и возрастает активность щелочной фосфатазы, нередко отмечается снижение протромбина и фибриногена.

Из дополнительных для диагностики хронического вирусного гепатита большое значение имеют *методы гепатозластографии* и *реогепатографии*. Первый отражает степень уплотнения и склерозирования печеночной паренхимы, так как склерозированная ткань более интенсивно отражает ультразвук, чем непораженная или воспалительная ткань без выраженных признаков фиброза. Этот метод дает информацию о циррозе на поздних стадиях гепатита. Метод реогепатографии позволяет получать



дополнительную информацию о состоянии внутрипеченочного кровообращения.

*Пункционная биопсия печени*, которая должна проводиться на заключительном этапе обследования больного и главным образом при решении вопроса о характере активности патологического процесса в печени. Результат биопсии необходимо учитывать в совокупности с клинической симптоматикой и результатами лабораторного обследования. Биопсию надо проводить осторожно, так как возможно развитие желчного перитонита.

**Дифференциальная диагностика.** Хронический вирусный гепатит чаще всего приходится дифференцировать:

- с так называемыми остаточными явлениями острого гепатита;
- наследственными пигментными гепатозами;
- гемохроматозом, болезнью Вильсона–Коновалова и другими наследственно обусловленными болезнями обмена веществ (гликогеноз, тирозиноз, амилоидоз и др.);
- фиброхолангиокистозом, или врожденным фиброзом;
- АИГ;
- алкогольным гепатитом;
- жировым гепатозом (стеатозом печени).

**Лечение хронических вирусных гепатитов.** Цели лечения:

- снижение смертности;
- предотвращение осложнений (цирроз, рак печени);
- ликвидация или снижение воспалительной активности (гистологической и биохимической);
- сероконверсия HBeAg → анти-HBe;
- элиминация сывороточной HBV ДНК.

При хроническом вирусном гепатите в фазе ремиссии больным не требуется лечения. Необходимо соблюдать режим и диету. С целью профилактики обострений можно назначать периодически прием гепатопротекторов, поливитаминов и желчегонных средств.

При обострении хронического гепатита больного нужно госпитализировать в стационар и проводить адекватную терапию.

Базисная терапия включает диету — стол № 5 с индивидуальными модификациями, ограничением соли, минеральной воды; показаны витамины С, Р, Е и др.

**Лекарственная терапия вирусных гепатитов.** Лекарственными препаратами, применяемыми для лечения вирусных гепатитов, являются интерфероны (реаферон, интрон А, роферон А, виферон), индукторы интерферонов (циклоферон, амиксин, полудан, полигуацил, ридостин, ларифан), противовирусные препараты (аденин-арабинозид (видарабин)), синтетические нуклеотиды, ингибиторы обратной транскриптазы (рибавирин

(вираза), ламивудин, ретровир (зидовудин), адефовир), препараты тимуса (имунофан, миелопид).

Показано, что репликация HBV подавляется аденин-арабинозидом (видарабином) и его монофосфатом. Широкого распространения эти препараты не получили из-за высокой частоты развития нейромышечной токсичности. Ацикловир оказался клинически не эффективным как при HBV, так и HCV-инфекции. Рибаверин оказывает отчетливый противовирусный эффект, однако при его отмене наступает рецидив заболевания.

Основными препаратами являются  $\alpha$ -интерфероны (реаферон, роферон А, интрон А, виферон). В настоящее время получены препараты длительного действия посредством технологии пегилирования интерферона — присоединения нетоксичного инертного полимера ПЭГ с молекулярной массой 12 и 40 кДа (пегинтрон и пегасис).

Целью пегилирования является увеличение периода полувыведения интерферона.

*Медикаментозная терапия вирусного гепатита В.* Показанием для интерферонотерапии является наличие ХАГ с выраженной активностью (повышение уровня трансаминаз в 5–10 и более раз), наличие серологических признаков вирусной инфекции. При HBeAg-положительном гепатите В назначают  $\alpha$ -интерферон п/к 5–6 МЕ/сут 4–6 мес. или 10 МЕ 3 раза в неделю 4–6 мес. Согласно другой схеме лечения  $\alpha$ -интерферон вводится по 5 МЕ/сут 5 дней в неделю (два дня перерыв) в течение 6 мес.

В отсутствие HBeAg назначается  $\alpha$ -интерферон по 10 МЕ 3 раза в неделю, 12 мес.

Ответ на терапию интерфероном начинается с пикового подъема активности АЛАТ в среднем через 8 нед. и более от начала лечения (цитолитический криз), что предполагает наличие иммунного клиренса зараженных HBV-гепатоцитов. При условии положительного эффекта лечения, обычно после цитолитического криза, из сыворотки крови исчезают HBV ДНК и HBeAg, нормализуется активность аминотрансфераз. При отсутствии эффекта после перерыва можно продолжить лечение интерфероном в выше указанных дозах после предварительного лечения преднизолоном в течение 1 мес.

В лечении HBV-инфекции применяются также противовирусные препараты: ламивудин, видарабин, рибаверин. Ламивудин (аномальный нуклеозид 3-тиацитидин) ингибирует ДНК и РНК-зависимую обратную транскрипцию, быстро восстанавливает активность CD4<sup>+</sup> Т-клеток, стимулирующих цитотоксические Т-лимфоциты CD8<sup>+</sup>, снижает концентрацию HBV ДНК в сыворотке на 97 % через 2 нед. от начала приема, однако после прекращения лечения уровень ДНК вируса обычно повышается. При приеме препарата развиваются мутантные резистентные штаммы. Ламивудин назначается внутрь 100 мг/сут не менее 12 мес.

Аденин-арабинозид (видарабин) назначается в дозах 7,5–15 мг/сут продолжительностью 3 нед. Рибаверин — в дозе 1–1,2 г/сут в течение 3–4 мес.

В лечении вирусного гепатита В используются индукторы интерферона.

Циклоферон (индуктор интерферона) вводится внутримышечно по 2 мл на 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16, 18-е сут и далее 1 раз в 5 дней в течение 3 мес. Курсовая доза — 7 г. Целесообразно сочетание циклоферона и интерферона. В комбинированной лекарственной терапии применяется также амиксин по 0,125 г/сут 10–14 дней.

*Лечение вирусного гепатита С.* Основным средством лечения HCV-инфекции является  $\alpha$ -интерферон, назначаемый п/к или в/м по 3–6 МЕ 3 раза в неделю в течение 12–18 мес.

Наиболее эффективным оказывается лечение пегилированными интерферонами (длительного действия): ПЭГ (40 кДа)  $\alpha$ -2a-интерферон (пегасис) п/к 180 мкг 1 раза в неделю, 12 мес. или ПЭГ (12 кДа)  $\alpha$ -2b-интерферон (пегинтрон) 0,5–1,5 мкг/кг 1 раза в неделю в течение 12 мес. При лечении пегилированными интерферонами эффективность лечения повышается примерно в 1,5 раза, а частота побочных действий снижается почти в 2 раза.

При назначении комбинированной терапии к интерферону добавляют рибаверин (800–1000 мг/сут в 2 приема во время еды) и амантадин (200 мг/сут) в течение 12 месяцев.

Отдаленный положительный эффект лечения вирусного гепатита С интерфероном наблюдается у 13–20 % пациентов, интерфероном и рибаверином — у 40 %, ПЭГ-интерфероном — у 39 %, ПЭГ-интерфероном и рибаверином — у 61 %.

Новые стратегии в лечении гепатита С включают ингибиторы NS3-протеиназы, NS3-геликазы, NS5B-полимеразы.

При сочетании вирусного гепатита В и С применяется тройная терапия: интерферон + рибаверин + ламивудин в течение 12 мес.

*Лечение вирусного гепатита D.* Проводится  $\alpha$ -интерфероном 10 МЕ п/к 3 раза в неделю в течение 12 мес.

Побочные эффекты интерферонотерапии:

- часто: гриппоподобный синдром, анорексия, тошнота, рвота;
- редко: обострение язвенной болезни, головокружение, депрессия, нарушение зрения, расстройство сна, выпадение волос, лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Абсолютные противопоказания к интерферонотерапии:

- тяжелая депрессия или депрессия в анамнезе;
- неконтролируемая эпилепсия или судорожный синдром;
- тромбоцитопения (менее 50 000 клеток в 1 мкл), лейкопения (менее 1500 клеток в 1 мкл);
- трансплантация органов;
- наличие декомпенсированного цирроза печени;

- тяжелые заболевания сердца.

Относительные противопоказания:

- тяжелые сопутствующие заболевания легких, почек, сердечно-сосудистой системы, декомпенсированный сахарный диабет;
- некорректируемые заболевания щитовидной железы;
- злоупотребление алкоголем;
- психические заболевания;
- АИГ;
- сопутствующие аутоиммунные заболевания;
- СПИД;
- наркомания;
- злокачественные опухоли;
- наличие антител к митохондриям и другим клеточным структурам.

В качестве вспомогательной терапии при хронических вирусных гепатитах целесообразно использовать лактулозу, энтеродез, энтерол, при необходимости — панкреатин, энзистал, фестал, креон и др.

Холестатический синдром купируют путем назначения адсорбентов желчных кислот (холестирамин, билигнин), адсорбентов (полифенан, карболен), препаратов ненасыщенных жирных кислот (урсофальк, хенофальк и др.).

При лечении не показаны желчегонные средства, настои лекарственных трав, печеночные экстракты, липотропные препараты, ФТЛ, минеральные воды, инфузионная терапия, следует избегать седативных средств. Беременность и роды не противопоказаны.

При *персистирующем хроническом гепатите* применяют следующие группы лекарственных препаратов:

1) гепатопротекторы — эссенциале, силимарин (карсил), силибор, катерген (антиоксидант), зиксорин, гептрал, гепатил, гепарген, гепалиф, цитохром С и др.;

2) гепаторепаранты — безбелковые печеночные гидролизаты (сирепар, прогепар, рипазон). Их не рекомендуют при активном процессе;

3) при холестазах — липоевая кислота, амид липоевой кислоты, холестирамин и другие;

4) витаминотерапия (В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолиевая кислота).

Возможно применение настоев и отваров лекарственных трав, обладающих противовирусным (зверобой, календула, чистотел и др.) и слабовыраженным желчегонным и преимущественно спазмолитическим действием (чертополох, мята, спорыш и др.).

## Хронический аутоиммунный (люпоидный) гепатит

Люпоидный гепатит протекает как ХАГ и сопровождается значительными иммунными нарушениями, проявляющимися поражением кожи, серозных оболочек, плевры, миокарда, перикарда, почек, развитием язвенного колита, синдрома Шегрена, лимфоаденопатии, тиреоидита, гемолитической анемии, различных легочных и неврологических нарушений.

Различают 3 типа АИГ, каждый из которых имеет не только своеобразный серологический профиль, но и особенности естественного течения, а также ответа на иммуносупрессивную терапию и прогноз. В зависимости от определяемых аутоантител выделяют:

- тип I (анти-SMA, анти-ANA позитивный);
- тип II (анти-LKM-1 позитивный);
- тип III (анти-SLA позитивный).

**Tun I.** Характеризуется циркуляцией ANA у 70–80 % больных, AAA или SMA — у 50–70 %, нередко в сочетании с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами р-типа. Может развиваться в любом возрасте, однако типичны характерные возрастные пики (10–20 лет и постменопаузальный период). У 43 % пациентов при отсутствии патогенетического лечения цирроз формируется в течение 3 лет. У большинства больных этой группы отмечается хороший ответ на кортикостероидную терапию, при этом у 20 % сохраняется стойкая ремиссия после отмены иммуносупрессоров.

**Tun II** с антителами к микросомам печени и почек I типа (анти-LKM-1) определяется у 100 % больных, иногда в сочетании с антителами к печеночно-цитозольному антигену (анти-LC-1). Данный тип АИГ наблюдается существенно реже (10–15 % больных) и преимущественно у детей. Течение заболевания характеризуется более высокой биохимической и гистологической активностью. Цирроз за 3-летний период формируется в 2 раза чаще, чем при АИГ типа I, что определяет худший прогноз. Тип II более резистентен к медикаментозной иммуносупрессии, а отмена препаратов обычно ведет к рецидиву заболевания.

**Tun III** характеризуется наличием антител к растворимому печеночному антигену (анти-SLA), микросомам печени и почек III типа (анти-LKM-3), печеночно-панкреатическому антигену (анти-LP). Клинические характеристики данного типа гепатита недостаточно изучены.

Помимо традиционных типов АИГ, в клинической практике нередко встречаются нозологические формы, имеющие наряду с классическими признаками черты ПБЦ, ПСХ или хронического вирусного гепатита. Данные формы обозначают как overlap-синдромы или перекрестные аутоиммунные синдромы.

Варианты атипичного АИГ:

1. Перекрестные синдромы: АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ, АИГ/АИХ.

2. Неклассифицируемые заболевания: АИХ (АМА-негативный ПБЦ), криптогенный гепатит.

3. Изменение диагноза: ПБЦ — на АИГ, АИГ — на ПСХ.

**Клиника АИГ.** Чаще болеют женщины в возрасте 10–30 лет. Отмечается медленно прогрессирующая желтуха, лихорадка, артралгии, миалгии, боли в животе, холестаза, кожный зуд, геморрагические высыпания, гепато- и спленомегалия. Иногда бывает узловатая эритема, псориаз, очаговая склеродермия, нередко аменорея, угри, полосы растяжения на коже, гирсутизм.

*Ведущие клинические признаки:* необратимый характер течения процесса (самопрогрессирование), уплотнение печени, неровность ее поверхности (бугристость), наличие факторов риска (вирусный гепатит, реципиенты крови, оперативные вмешательства, злоупотребление алкоголем, вирусоносительство HBs-антигена), поздняя симптоматика цирроза печени (телеангиэктазии, сосудистые звездочки, пальмарная эритема, исчерченность ногтей, «барабанные палочки», геморрагический диатез, темно-серый цвет кожных покровов, эндокринопатии).

Для хронического АИГ характерно прогрессирующее непрерывное или часто рецидивирующее течение в течение ряда лет с короткими светлыми промежутками продолжительностью до 1 мес. Обострения проявляются повторными эпизодами невыраженной желтухи, увеличением печени и/или неспецифическими синдромами.

*Гепатомегалия* характеризуется постоянством, печень выступает на 5–7 см из-под реберной дуги, уплотнена, край заострен, болезненная при пальпации. Если очевидного диагноза нет, а печень увеличена, можно ставить диагноз «хронический гепатит» почти безошибочно.

*Спленомегалия* находится в прямой зависимости от степени активности гепатита.

Активность гепатита проявляется степенью выраженности *синдрома цитолиза* — повышение активности трансаминаз (АлАТ, АсАТ в 5–10 раз), монофосфатацальдолазы, лактатдегидрогеназы.

*Синдром холестаза* — желтуха, кожный зуд, гипербилирубинемия, гиперхолестеринемия, повышение щелочной фосфатазы сыворотки крови.

*Астеновегетативный синдром* — слабость, утомляемость, снижение работоспособности, нервозность, ипохондрия, похудение.

*Болевой синдром* — постоянные, ноющие боли, усиливающиеся после физической нагрузки или чувство тяжести и переполнения в области правого подреберья.

*Диспепсический синдром* — неприятный вкус пищевых продуктов, тошнота, усиливающаяся после приема пищи и лекарств, которую можно связать с нарушением детоксикационной функции печени и сочетанным поражением поджелудочной железы.

*Синдром «малой» печеночной недостаточности* — сонливость, кровоточивость.

*Синдром внепеченочных проявлений* — артралгии, миалгии, повышение температуры, увеличение лимфоузлов, аменорея, снижение либидо, гинекомастия, сосудистые звездочки, «печеночные ладони», синдром Шегрена, сухость кожных покровов, серозиты, плевриты, вторичный гиперальдостеронизм, гидроперикард, сухой перикардит, экссудативный плеврит, «печеночный диабет», интерстициальный нефрит.

**Лабораторная диагностика.** Основана на выявлении гипербилирубинемии, повышения аминотрансфераз, в большей степени АЛАТ (коэффициент де Ритиса меньше 1), гипергаммаглобулинемии, гиперпротеинемии, положительной тимоловой пробы, тромбоцитопении, лейкопении, наличия LE-клеток, антинуклеарного фактора, положительной реакции связывания комплемента, наличия в сыворотке антитканевых антител к мышцам, слизистой оболочке желудка, щитовидной железе, клеткам почечных канальцев и паренхимы печени.

*Согласно рекомендациям ВОЗ выделяют 3 этапа диагностики хронического гепатита:*

1. Целенаправленный анализ, выявление клинических печеночных знаков (гепатомегалии, желтухи, сосудистых звездочек и телеангиоэктазии), лабораторная диагностика (исследование билирубина, аланин- и аспартатаминотрансферазы, ЛДГ, австралийского антигена, сулемовой и тимоловой пробы, протеинограммы).

2. Инструментальная диагностика (УЗИ, лапароскопия).

3. Морфологическое исследование печени со светооптическим, иммуногистологическим и электронномикроскопическим анализами.

*Диагностика функционального состояния печени* включает определение аммиака в сыворотке крови, пробу с бромсульфалеином, вофавердином, изотопную гепатографию, определение холестерина (повышение его в крови говорит о холестазах, снижение — о нарушении синтетической функции печени), исследование прокоагулянтов, протеинограмму (эти показатели зависят от протеино-синтетической функции печени).

**Лечение хронического аутоиммунного гепатита.** *Режим* — физический и психический покой; при обострении — постельный режим. Противопоказано: прием барбитуратов, наркотиков, выполнение хирургических операций, прививок.

*Диета* — стол № 5 по Певзнеру. Суточный рацион содержит: белков — 100 г, жиров — 80 г, углеводов — 450–600 г, что составляет 3000–3500 ккал. Прием пищи не менее 4–5 раз/сут.

**Медикаментозное лечение.** *Противовоспалительные и иммуносупрессивные средства.* Глюкокортикостероиды — 60–40 мг/сут. Курс — 2–3 мес. с последующим переходом на поддерживающие дозы 15–10–5 мг

до 4 мес., у ряда больных — до 4 лет или пожизненно. Возможно сочетание преднизолона 10–15 мг/сут и делагила 0,25–0,5 мг/сут. Длительность курса лечения — 2–6 мес.

*Схема лечения АИГ преднизолоном и азатиоприном:* преднизолон: 30 мг/сут — 1-я нед., 20 мг/сут — 2-я нед., 15 мг/сут — 3-я и 4-я нед., 10 мг/сут — поддерживающая доза; азатиоприн: 100 мг/сут — 1-я нед., 50 мг/сут — постоянно после 1-й нед.

*Схема лечение активного АИГ, предложенная ВОЗ,* включает сочетанное применение имурана (азатиоприна) и преднизолона: 150 мг имурана в день в течение 5 нед., перерыв 5 нед. и вновь 100 мг имурана в день в течение 5 нед., затем по 50 мг/сут в течение 1 года; преднизолон — 30 мг/сут 1-ю нед., 20 мг/сут 2-ю нед., 15 мг/сут следующие 2 недели, 10 мг/сут в течение 1 года. Эффективность у 50–70 % больных.

Монотерапия преднизолоном и комбинированная терапия преднизолоном и азатиоприном продемонстрировали одинаковую эффективность: 5- и 10-летняя выживаемость больных на фоне адекватной иммуносупрессии составляет 94 и 90 % соответственно. Однако полное исчезновение биохимических, серологических и гистологических признаков заболевания, позволяющее ставить вопрос об отмене препаратов, наблюдается лишь у 31 % больных.

Добавление циклофосфида в дозе 1–1,5 мг/кг к базисной терапии глюкокортикостероидами позволяет добиться гистологически верифицируемой ремиссии, сохраняющейся при поддерживающей дозе преднизолона 2,5–10 мг/сут и циклофосфида 50 мг через день.

Перспективным представляется применение глюкокортикостероида нового поколения будесонида, обладающего высокой аффинностью к кортикостероидным рецепторам и дающего минимальные системные побочные эффекты. При пероральном приеме 90 % препарата задерживается в печени, где он воздействует на патогенные лимфоциты.

Проводятся исследования по применению при аутоиммунных заболеваниях микофенолата мофетила, применяемого в трансплантологии при угрозе отторжения.

*Трансплантация печени* — в мире произведено более 1000 операций, выживаемость в течение 1 года достигла 60–75 % у взрослых и 90 % у детей.

Показания для трансплантации: исходы хронического гепатита (цирроз печени, глубокие метаболические нарушения). Наибольшая продолжительность жизни больных после трансплантации — 8 лет.

### **Лекарственные гепатиты**

Лекарственные, или токсические гепатиты встречаются реже вирусных. Описано около 200 потенциально гепатотоксических лекарственных



препаратов. К истинным гепатотоксинам относятся препараты прямого (парацетамол, цитостатики) и опосредованного (антиметаболиты) действия, формирующие цитотоксический (тетрациклин), холестатический (анаболики) или канцерогенный эффект. Различные лекарственные препараты могут быть антигенами, химически активными веществами или протоплазматическими ядами. Большинство лекарственных реакций обусловлено идиосинক্রазией, которая может возникнуть на любой лекарственный препарат, независимо от его дозы, и привести к летальному исходу, если препарат не отменить.

***Лекарства, оказывающие патологическое воздействие на печень:***

1. Противотуберкулезные препараты: ПАСК, изониазид, этионамид, пипразинамид, рифампицин, стрептомицин.
2. Психотропные средства: аминазин, пропазин, мепробамат, элениум, мелипрамин, амитриптилин, ипрониазид.
3. Сульфаниламиды.
4. Антибиотики: пенициллин, бициллин, оксациллин, эритромицин, тетрациклин, левомицетин.
5. Антитривиральные препараты.
6. Противогрибковые препараты: кетоконазол, амфотерицин В, фторцитозин.
7. Противовоспалительные средства: аспирин, бутадион, индометацин, парацетамол.
8. Гормональные препараты: синэстрол, метилтестостерон, диэтилстильбэстрол, метандростенолон (неробол), гестагены.
9. Цитостатики: метотрексат, меркаптопурин и др.
10. Препараты для наркоза: галотан (фторотан), гексенал.
11. Сердечно-сосудистые препараты: хинидин, прокаинамид, верапамил, нифедипин, амиодарон, эналаприл, каптоприл, фенилин, никотиновая кислота,  $\alpha$ -метилдофа (допегит).
12. Другие лекарственные средства: фенобарбитал, этаминал-натрий, хлорпропамид, хлорохин и др.

Лекарственные поражения печени могут проявляться различными формами печеночной патологии.

***Классификация лекарственных поражений печени*** (С. Д. Подымова, 1998)

1. Острые:
  - вирусоподобный (цитолитический) острый гепатит;
  - простой (каналикулярный) холестаз;
  - холангиолитический (гепатоканаликулярный) гепатит;
  - гранулематозный гепатит.
2. Хронические:
  - ХАГ;

- хронический персистирующий гепатит;
- стеатогепатит;
- хронический холестаз;
- фиброз печени;
- фосфолипидоз;
- цирроз печени;
- гепатоваскулярные поражения:
  - 1) веноокклюзионная болезнь (синдром Бадда–Киари);
  - 2) пелиоз;
  - 3) тромбоз печеночной вены;
- опухоли:
  - 1) фокальная нодулярная гиперплазия (аденома);
  - 2) гепатоцеллюлярный рак (ангиосаркома).

*Воспалительные изменения* сопровождают различные формы медикаментозного некроза в виде умеренной воспалительной реакции с наличием в инфильтрате моноцитов, лимфоцитов и эозинофилов. Воспаление ограничивается в основном портальными зонами.

Острый гепатит чаще возникает через 5–8 дней после начала приема лекарственного препарата. Заболевание описано на фоне приема противотуберкулезных препаратов (изониазид), аминогликозидных антибиотиков (стрептомицин, рифампицин), гипотензивных (метилдофа, атенолол, метопролол, производные гидралазина, эналаприл, верапамил) и противогрибковых (кетоконазол, флуконазол) средств, пемолина, клозапина, препаратов никотиновой кислоты пролонгированного действия (ниацин, эндурацин) и др. Клинически острый лекарственный гепатит напоминает острый вирусный. Преджелтушный период характеризуется адинамией, анорексией, диспепсией. Желтушный период проявляется ахолией, потемнением мочи, гепатомегалией, повышением активности aminотрансфераз, уровня билирубина. Гистологические изменения в печени характеризуются некротическим процессом.

Изониазид, например, вызывает острый гепатоцеллюлярный некроз у 20 % больных, лечившихся этим препаратом. Обычно лекарственное поражение развивается в течение 3 первых месяцев лечения. Тяжелые реакции имеют тенденцию к раннему проявлению. Выздоровление чаще наступает спонтанно, спустя 3–4 недели после прекращения лечения. Клинические признаки гепатита отмечаются в 0,1 % случаев. Манифестация гиперчувствительности нехарактерна. Осложнения развиваются редко в возрасте моложе 35 лет. Особенно большой риск заболевания у лиц с быстрым ацелированием препарата. При этом под воздействием микросомальных ферментов образуются гепатотоксичные метаболиты. Тяжесть поражения печени увеличивается при одновременном применении рифам-

пицина. Рифампицин является сильнодействующим ферментиндуцирующим препаратом.

Прием 10–20 г парацетамола вызывает тяжелое поражение печени (токсический гепатит) и почек с развитием острой печеночно-почечной недостаточности, исходом которой может быть как выздоровление, так и смерть.

Синдром Рейе — острый некротический гепатит с фульминантной печеночной недостаточностью, тяжелой энцефалопатией и летальностью свыше 50 %. Наиболее высокая частота синдрома Рейе регистрируется при использовании салицилатов на фоне вирусных инфекций (ОРВИ, грипп, герпетическая инфекция). Учитывая высокую частоту развития этого синдрома на фоне приема аспирина, эксперты ВОЗ не рекомендуют применение ацетилсалициловой кислоты как жаропонижающего средства у детей до 12 лет.

Хронический гепатит с выраженной активностью и исходом в цирроз печени может вызываться следующими препаратами:  $\alpha$ -метилдофа, изониазид, парацетамол, галотан, нитрофураны, сульфаниламиды, оксифенизатин. Хронический холестаз вызывают стероидные контрацептивы, тестостерон, пеницилламин, аймалин, хлорпромазин, тибендазол, толбутамид, фенилбутазон, фиброз печени — метотрексат, амиодарон, витамин А.

Стеатогепатит может возникнуть после приема амиодарона, синтетических эстрогенов, делагила, плаквенила и др. Спектр клинических проявлений стеатогепатита очень широк: от бессимптомного течения на фоне повышения активности aminотрансфераз до фульминантного гепатита. Описано течение стеатогепатита с проявлениями холестатического синдрома. Гистологические изменения печени напоминают ОАЛГ с усиленным фиброзированием, иногда с пролиферацией желчных протоков. На фоне стеатогепатита возможно формирование цирроза печени.

При внутривенном массивном введении антибиотиков возможно развитие жировой дистрофии печени. Антиметаболиты повышают активность aminотрансфераз и щелочной фосфатазы сыворотки крови, редко вызывают гипербилирубинемию. Производные фенотиазина (аминазин) вызывают кожный зуд, лихорадку, эозинофилию, желтуху различной степени выраженности, обусловленной холестатическим гепатитом. Идентичная клиника может развиваться на фоне лечения меназином, мерказолилом, фенилбутазоном, ПАСК, сульфаниламидами. Непереносимость барбитуратов сопровождается умеренной желтухой, обесцвеченным калом, темной мочой, кореподобной сыпью, буллезными и макулезно-папулезными высыпаниями, лихорадкой, гепатомегалией.

Аутоиммунный характер лекарственных гепатитов подтверждается обнаружением ANA и антител к протоплазме гепатоцитов и желчных протоков. Холестатическая желтуха развивается при приеме андрогенов и ана-

болических стероидов. Гестагены — оральные контрацептивные препараты — также вызывают холестаза. При электронно-микроскопическом исследовании установлено повреждение гестагенами гладкой эндоплазматической сети и микроворсинок желчных канальцев. Заболевания печени и ферментные нарушения — противопоказание для применения оральной контрацепции.

Среди поражений сосудов печени лекарственного происхождения выделяют несколько морфологических вариантов: расширение синусоидов I зоны печеночного ацинуса, пелиоз, веноокклюзионная болезнь. Прием контрацептивов, анаболических стероидов, азатиоприна может привести к фокальному расширению синусоидов печеночных долек, что клинически проявляется болевым синдромом в брюшной полости, гепатомегалией, повышением активности ферментов. Пероральные контрацептивы, андрогены, анаболические стероиды, антиэстрогеновые (тамоксифен), антигонадотропные (даназол) препараты могут способствовать развитию пелиоза. При данном процессе происходит образование крупных полостей, нередко выстланных синусоидальными клетками и заполненных эритроцитами. Полости распределены неравномерно, имеют диаметр от 1 мм до нескольких сантиметров. В начале развития пелиоза наблюдается проникновение эритроцитов через эндотелиальную выстилку синусоидов с дальнейшим развитием перисинусоидального фиброза.

Повреждение мелких печеночных вен III зоны ацинуса с развитием субэндотелиального отека и коллагенизации характеризует веноокклюзионную болезнь. Клинически данное состояние проявляется умеренной желтухой, увеличением и болезненностью печени, асцитом. Развитию веноокклюзионной болезни может способствовать прием азатиоприна, циклофосфана, бисульфана, цитостатиков — производных мочевины. В литературе описана окклюзия печеночных вен (синдром Бадда–Киари) после приема пероральных контрацептивов, азатиоприна.

**Лечение.** Лечение хронического лекарственного гепатита заключается, прежде всего, в отмене препарата, вызвавшего лекарственный гепатит. При токсическом гепатите, вызванном парацетамолом, в лечении используется специфический антидот — N-ацетилцистеин, который является источником глутатиона, связывающего токсические продукты метаболизма парацетамола. Необходимо исключить употребление алкоголя и соблюдать диету № 5 по Певзнеру. Целесообразна отмена или ограничение приема других лекарственных препаратов, за исключением: гепатопротекторов (ненасыщенные фосфолипиды, урсодезоксихолевая кислота, S-аденозил-L-метионин, силимарин, биофлаваноиды), антиоксидантного комплекса, дезинтоксикационной терапии (инфузионные растворы кристаллоидов, среднемолекулярные декстраны, гидролизаты крахмала, препараты янтарной кислоты (реамберин), альбумин). При выраженной активности гепатита с

аутоиммунным компонентом назначаются глюкокортикостероиды в малых (до 10–20 мг/сут) или среднетерапевтических (20–40 мг/сут) дозах до достижения клинко-лабораторного эффекта (купирование синдрома цитолиза) с последующей постепенной отменой препарата.

### **Алкогольный гепатит (МКБ-10; K70.1)**

По данным ВОЗ, алкогольные напитки употребляет более 90 % населения, причем 40–45 % (преимущественно мужчины) употребляют алкоголь ежемесячно в течение 1–2 дней, в связи с чем у них возникают проблемы со здоровьем. Ежедневно алкоголь употребляют 10 % мужчин и 3–5 % женщин. Среди причин смерти населения алкоголизм стоит на 3–4-м месте в большинстве стран мира.

Алкоголизм развивается у 10–15 % людей, злоупотребляющих спиртными напитками. При высоком содержании алкогольдегидрогеназы в печени алкоголь хорошо и быстро метаболизируется и хронический алкоголизм с морфологическими изменениями в органах не развивается в течение 25 лет и более. При низком содержании алкогольдегидрогеназы хронический алкоголизм развивается при меньших дозах алкоголя (40 мл алкоголя) и в более короткие сроки. Средние сроки развития заболевания варьируются от 2 до 20–25 лет, а наиболее часто оно развивается через 5–10 лет злоупотребления алкоголем. Описаны случаи развития алкоголизма через 1 год.

*Выделяют следующие прямые и косвенные эффекты воздействия этанола на печень, лежащие в основе алкогольных поражений печени:*

- дезорганизация липидов клеточных мембран, ведущая к адаптивным изменениям их структуры;
- повреждающий эффект ацетальдегида;
- нарушение обезвреживающей функции печени по отношению к экзогенным токсинам;
- нарушение иммунных реакций;
- повышение коллагеногенеза;
- стимуляция канцерогенеза.

Морфологические изменения в органах, в частности печени, выявляются на 3–5-й день ежедневного употребления алкоголя при дозах, в 2–5 раз превышающих критические. Выявляется макро- и микронодулярная жировая дистрофия клеток. При дальнейшем злоупотреблении алкоголем (запой по 5–10 дней и более, при употреблении токсических доз алкоголя от 500–2000 мл водки в сутки) развивается картина ОАлГ, для которого характерны следующие проявления: некроз гепатоцитов, выраженная нейтрофильная инфильтрация дольки в месте некроза, выраженная жировая дистрофия гепатоцитов, отек дольки и изменения сосудов печени.

***Повреждающий эффект ацетальдегида.*** Хроническое употребление алкоголя приводит к уменьшению способности митохондрий окислять ацетальдегид. Вследствие этого дальнейшее употребление этанола вызывает увеличение дисбаланса между образованием и деградацией ацетальдегида. Возникает порочный круг с увеличением концентрации ацетальдегида в крови и печени и с еще большим поражением окислительной функции митохондрий.

Токсические эффекты активного метаболита этанола, ацетальдегида вызваны следующими его свойствами.

Ацетальдегид оказывает выраженное *влияние на синтез белков в печени*: резко тормозит окислительное дезаминирование аминокислот и ингибирует синтез альбумина, а также нарушает метаболизм коферментов — пиридоксина, фосфата холина, цинка, витамина Е. Этанол подавляет *секрецию печеночных белков*.

Патологическим феноменом, отражающим повреждение цитокератинов гепатоцитов, является баллонная дистрофия с образованием телец Маллори, представляющая собой агрегацию филаментов цитоскелета с формированием «алкогольного гиалина». Образование телец Маллори провоцирует воспаление и фиброз. По последним данным, тельца Маллори ассоциированы с образованием белков теплового шока. В качестве одного из триггерных механизмов агрегации цитокератинов рассматривается дефицит витамина А.

Механизм токсического действия ацетальдегида, активирующего перекисное окисление липидов, связан с его взаимодействием с цистеином и/или глутатионом. Это приводит к уменьшению доступности свободного восстановленного глутатиона — основного антиоксидантного соединения клеток. Нарушение механизма окисления–восстановления глутатиона вызывает накопление свободных радикалов, вследствие чего происходит активация перекисного окисления липидов.

Повышенный оборот и расход глутатиона на дезинтоксикацию ацетальдегида приводит к нарушению механизмов, защищающих печень от повреждающего действия реактивных метаболитов. В частности, усиление под влиянием ацетальдегида перекисного окисления липидов приводит к повышенному расходу адеметионина.

В последнее время в патогенезе тяжелых форм ОАЛГ обсуждается роль *апоптоза* — альтернативного некрозу конечного пути гибели гепатоцитов с формированием ацидофильных телец Каунсильмена.

В формировании апоптоза при алкогольной болезни печени играют роль стабильные соединения ацетальдегида с гистонами ДНК, замедляющие клеточный цикл, а также стресс-воздействие свободных радикалов на ДНК с последующей ее фрагментацией.

Имеется большое число наблюдений о роли этанола в канцерогенезе. Отмечена высокая частота развития рака пищевода, желудка и толстой кишки у больных хроническим алкоголизмом. Чаше всего развитие рака печени у них связывают с циррозом печени, а не с непосредственным канцерогенным эффектом этанола. Частота развития рака печени на фоне цирроза алкогольной этиологии оказалась значительно выше (11,5 %), чем у больных циррозом, не употребляющих алкоголь (3,2 %). Установлено, что канцерогенное влияние алкоголя выявляется не только при циррозе печени, но и при первичном раке печени без цирроза. Механизм печеночно-клеточного канцерогенеза связан с повышением при алкогольной интоксикации в ткани печени содержания бензпирена и нитрозамина, обладающих канцерогенными свойствами. В развитии рака ЖКТ, печени и легких при хронической алкогольной интоксикации имеет также значение нарушение кишечного метаболизма ксенобиотиков. Вследствие неполноценности микросомального аппарата печени, кишечника и легких проканцерогены превращаются в мутагены.

*Нарушение иммунных реакций при алкогольных повреждениях печени* — это хорошо известное последствие злоупотребления алкоголем. Несмотря на то, что изменения иммунитета нередко базируются на бактериальных и вирусных инфекциях, наблюдающихся у алкоголиков, в последнее время изучается гиперфункция иммунной системы в качестве возможного медиатора алкогольного повреждения печени.

Участие *гуморальных* факторов можно суммировать следующим образом:

- повышение уровня IgA и других иммуноглобулинов;
- отложение IgA по ходу синусоидов печени;
- образование циркулирующих антиядерных антител и SMA;
- наличие LKM, LSP;
- выявление антител к неоантигенам (белкам, измененным в реакции с ацетальдегидом, малоновым альдегидом и радикалами);
- наличие антител к алкогольному гиалину.

В разгар ОАлГ резко повышается титр антител к алкогольному гиалину, выявляются антитела к неоантигенам.

Аутоиммунные реакции на печеночные антигены могут запускаться ацетальдегидбелковыми комплексами; они рассматриваются как основа прогрессирования заболеваний печени после прекращения приема алкоголя.

На патогенетическое значение нарушений системы клеточного иммунитета указывает сенсibilизация лимфоцитов ацетальдегидом или алкогольным гиалином, повышенная продукция цитотоксических лимфоцитов. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей), а также ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 вызывает повреждение печени и полиорганную недостаточность у больных алкогольным гепатитом, так как сыво-

роточные уровни этих цитокинов коррелируют с тяжестью течения заболевания.

**Острый алкогольный гепатит.** При клиническом исследовании больных ОАлГ характеризуется как среднетяжелый или тяжелый. Легкие формы наблюдают и диагностируют редко, так как эти больные не обращаются к врачу. Тяжесть течения заболевания определяют количеством и качеством выпитых спиртных напитков, продолжительностью запоя, стадией заболевания, количеством алкогольдегидрогеназы в печени, выраженностью морфологических и функциональных нарушений в печени и других органах и системах, генетическими факторами. ОАлГ — это полисистемное поражение всех жизненно важных органов, и методически более правильно в этих случаях выставлять диагноз хронического алкоголизма с последующим перечислением пораженных органов и систем, среди которых важнейшее место принадлежит печени. Чаще всего диагностируют ОАлГ, алкогольную интоксикацию. Поражение других органов не диагностируют. Больные ОАлГ обращаются к врачу самостоятельно, в сопровождении и по настойчивому требованию ближайших родственников или доставляются врачами скорой помощи в стадии алкогольного опьянения. Выделяют следующие варианты течения ОАлГ: желтушный, холестатический, отечно-асцитический и смешанный. Наиболее часто наблюдают смешанный, когда выявляются признаки всех вариантов течения

Клинически для ОАлГ характерна триада Циве: желтуха, гемолитическая анемия, гиперлипидемия. Кроме того, отмечается слабость, сердцебиение, бессонница, потеря аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм, понос, повышение температуры, боли в мышцах ног, рук, судороги, кровоточивость. Наличие у пациентов желтухи, лихорадки, болезненной увеличенной печени, лейкоцитоза позволяет с достаточной степенью точности заподозрить ОАлГ.

При биохимическом исследовании в крови отмечается повышение активности трансаминаз,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, билирубина, у значительной части больных — гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, но тимоловая проба, в отличие от ОБГ, обычно не изменена. Тяжесть поражения печени коррелирует со степенью снижения уровня альбуминов и протромбинового индекса.

**Диагноз** ОАлГ можно предположить на основании клинических данных, но достоверно установить его возможно по данным биопсии.

Лапароскопическое исследование выявляет плотную печень, светлорыжевато-коричневого цвета с красноватым крапом и рубцовыми западаниями. При биопсии определяется наличие алкогольного гиалина в центральной зоне печеночной дольки, коагуляционные некрозы гепатоцитов с инфильтратами из гранулоцитов, центрлобулярный фиброз.



**Лечение** ОАлГ проводят в стационаре с обеспечением полноценной диеты (3000 кал), богатой белком (1–1,5 г/кг), при отсутствии энцефалопатии. Для снятия алкогольной интоксикации используют инфузии 5%-ного раствора глюкозы, солевые растворы, гептрал, метадоксил, эссенциале, витамины группы В, антиоксиданты. При настойчивом лечении в 70–90 % удается достигнуть хороших результатов, возможна полная клиническая, морфологическая и функциональная реабилитация больных.

**Дифференциальную диагностику** проводят с абсцессом печени, метастатической карциномой, сепсисом, заболеваниями билиарного тракта (холелитиазом, острым холециститом), а также острым панкреатитом, аппендицитом, перитонитом. Установлению правильного диагноза способствуют выявление недавнего употребления большой дозы алкоголя, наличие стигм хронического алкоголизма, гепатомегалии и признаков печеночной недостаточности. Внепеченочные желчные протоки по данным УЗИ при алкогольном гепатите всегда интактны. Для разграничения с очаговыми заболеваниями необходимо проведение соногепатоскопии и компьютерной томографии.

**Прогноз.** ОАлГ имеет переменный, но серьезный прогноз, который зависит от степени активности гепатита и присутствия «фоновой» цирроза печени. Летальность составляет от 10 до 30 %. Прогностически неблагоприятными симптомами, связанными с высокой смертностью, являются энцефалопатия, почечная недостаточность и удлинение протромбинового времени больше чем на 50 % от контрольных цифр. Резкое удлинение протромбинового времени приводит к возрастанию летальности до 42 %.

Неблагоприятный прогноз имеют рецидивы острого алкогольного гепатита на фоне цирроза печени.

Из осложнений, приводящих к смерти, чаще других развиваются печеночная кома (55,8 %), кровотечение из варикозно расширенных вен и эрозий ЖКТ (30,8 %), гепаторенальный синдром (27,8 %); 14,9 % больных алкогольным гепатитом умирают от инфекционных осложнений. Прогноз значительно лучше при латентной форме ОАлГ.

Плохой отдаленный прогноз ОАлГ связан с большой частотой перехода его в цирроз печени. По данным большого числа авторов, у 38 % больных переход в цирроз наблюдается менее чем за 5 лет, у 52 % наблюдается исход в хронический гепатит и фиброз печени, и только у 10 % алкогольный гепатит разрешается полностью. Полное выздоровление возможно лишь в случае прекращения употребления алкоголя, но и абстиненция в ряде случаев не гарантирует от развития цирроза. В случаях исхода алкогольного гепатита в прогрессирующий фиброз печени рано развиваются портальная гипертензия и асцит.

**Системные проявления воздействия алкоголя на печень и другие органы.** Алкогольное поражение печени часто протекает без яркой клини-

ческой симптоматики, а пациенты обычно скрывают патологическое пристрастие к алкоголю. Лишь 11 % пациентов с доказанным по биопсии алкогольным заболеванием печени имеют печеночную симптоматику и у 35 % наблюдаются жалобы, связанные с поражением ЖКТ. Поэтому столь важно для клинициста знание общеклинических проявлений хронического алкоголизма, связанных с нарушением функциональной способности печени или токсическим поражением других органов.

Систематическое употребление алкоголя больным часто приходится устанавливать путем расспроса его родных и близких. Существенное значение имеют внешний облик, поведенческие, неврологические и висцеральные изменения, которые считаются характерными для алкоголизма. Наиболее часто выявляются тремор рук, век, языка, *facies alcoholic* (одутловатость и гиперемия лица, венозное полнокровие конъюнктив и склер, гипертрофия околоушных слюнных желез, ринофима), а также следы частых травм и переломов, полиневропатии, контрактура Дюпюитрена, «плоский» юмор и др.

***Наиболее частые висцеральные поражения, присущие хронической интоксикации алкоголем:***

- нервная система: делириозный тремор, энцефалопатия Вернике–Корсакова, мозжечковая атаксия, периферическая невропатия;
- сердечно-сосудистая система: кардиомиопатии, аритмии;
- кроветворная система: лейкопения, тромбоцитопения, анемия (гипохромная железодефицитная, мегалобластная, гемолитическая);
- костно-мышечная система: атрофия поперечнополосатой мускулатуры, хроническая проксимальная миопатия;
- система органов пищеварения: хронический гастрит (атрофический, эрозивный), хронический панкреатит (кальцифицирующий, псевдотуморозный), синдром мальабсорбции;
- печень: жировой гепатоз — 60–65 %, цирроз — 20 %.

Хронический алкоголизм является основной причиной недостаточности питания в странах с достаточным количеством продовольствия. Отмечается сниженная или слегка повышенная активность АлАТ, коэффициент де Ритиса всегда больше 1, часто больше 2–4. Характерен значительный подъем активности глутаматдегидрогеназы и  $\gamma$ -ГТП. Диагностическое значение имеет выраженное снижение активности  $\gamma$ -ГТП на фоне абстиненции.

Новым маркером алкогольной интоксикации является *безуглеводистый (десульфированный) трансферрин* сыворотки крови, который представляет соединение ацетальдегида с трансферрином и выявляется при употреблении 60 г и более этанола в сутки в течение 1 нед.

**Хронический алкогольный гепатит.** Для алкогольных поражений печени характерна гепатомегалия: в случаях жировой дистрофии печени — умеренная (2–5 см), при хроническом гепатите — более выраженная

(3–15 см). При лапароскопии на поверхности печени видны мелкие (до 1 см) красно-буроватые пятна, гистологическое исследование этих участков выявляет некроз гепатоцитов, выраженную нейтрофильную инфильтрацию. Жировая дистрофия печени развивается вследствие длительного систематического употребления алкоголя в нетоксических и субтоксических дозах. Основное проявление заболевания — умеренная гепатомегалия. Болевой синдром в правом подреберье отсутствует в 50–75 % случаев. Возможны легкие нарушения функций печени (в 10–30 %). Часто развиваются гастродуодениты. В 50 % случаев и чаще выявляется ожирение. Описаны три пути повреждения печеночной клетки: токсический, метаболический (жировая дегенерация), а также образование гепатоцелиарного алкогольного гиалина с чужеродными и антигенными свойствами. Повторные атаки ОАЛГ приводят к ХАЛГ, который признается не всеми исследователями. ХАЛГ с клинических позиций существует и внесен в классификацию болезней человека. При морфологическом исследовании печени наряду с некрозом гепатоцитов, жировой дистрофией, нейтрофильной инфильтрацией в дольке печени наблюдается разрастание соединительной ткани (фиброз). Процесс медленно переходит в цирроз печени. В других органах (сердце, поджелудочная железа) также развиваются склероз, дистрофия, функциональная недостаточность. ХАЛГ развивается при 2-й, реже 3-й стадии алкоголизма, для которой характерен алкогольный цирроз печени. В отличие от больных ОАЛГ больные ХАЛГ тщательно скрывают употребление алкоголя (более 80 %), лишь небольшая часть из них признает умеренное его употребление (пиво, вино, реже водка). И в этих случаях важное значение имеют беседы с ближайшими родственниками и сослуживцами по работе. Большинство пациентов употребляет, преимущественно ежедневно, субтоксические дозы алкоголя.

Относительно редко наблюдаются запои (20–30 %), при этом преобладают полиорганные поражения, в результате чего больные проходят лечение как соматические больные в терапевтических, кардиологических, неврологических отделениях. Некоторые авторы считают, что 30–35 % мужчин терапевтических, гастроэнтерологических и кардиологических отделений имеет алкогольную природу внутренних заболеваний. Большое внимание уделяется полиорганности поражений (печень, сердце, поджелудочная железа, желудок, 12-перстная кишка, центральная и периферическая нервные системы). При осмотре в 85–90 % случаев выявляются «малые» признаки поражения печени (чаще — сосудистые звездочки на коже лица, шеи, груди, спины, контрактуры Дюпюитрена, дистрофические изменения ногтей, реже — яркий, малиновый язык) и стигмы алкоголизма: гиперемия и одутловатость лица, инъекция сосудов конъюнктив, гипертрофия околоушных слюнных желез, следы травм и переломов костей, полинейропатия, «лобная» психика и др. Снижается синтез факторов свер-

тивания крови, уменьшаются синтез белков, прежде всего альбуминов, и углеводосинтетическая функция печени, ухудшается питание больных. Патология внутренних органов определяется и вне периодов злоупотребления алкоголем. Клинические проявления, поражения органов и систем во многом повторяют клинические, морфологические и функциональные синдромы при ОАлГ.

Критерием достоверного диагноза являются данные биопсии печени: алкогольный гиалин в центральной зоне печеночной дольки, коагуляционные некрозы гепатоцитов с инфильтратами из полиморфноядерных лейкоцитов; обнаруживается центрлобулярный фиброз, обычно (но не всегда) сочетающийся со стеатозом.

*При гистологическом исследовании выделяют две формы ХАлГ: хронический персистирующий гепатит и хронический активный алкогольный гепатит, которые представляют собой следующие стадии прогрессирования ОАлГ.*

*Хронический персистирующий гепатит*, по данным биопсии печени, имеет характерные проявления алкогольного гепатита в сочетании с умеренным перипортальным и субсинусоидальным фиброзом в третьей зоне ацинарной печеночной дольки. В ряде случаев расширены портальные тракты и наблюдается портальный фиброз. Подобная картина может сохраняться без прогрессирующего фиброза и перехода в цирроз на протяжении 5–10 лет, несмотря на употребление алкогольных напитков. При прекращении употребления алкоголя морфологические изменения в органах частично обратимы. Для этой формы гепатита свойственна *вариабельность клинической симптоматики*, отмечаются анорексия, абдоминальные боли, отрыжка; печень увеличивается незначительно, уплотнена. Нерезко повышается активность глутаматдегидрогеназы и  $\gamma$ -ГТП.

*Хронический активный алкогольный гепатит*, по данным гистологического исследования, имеет картину алкогольного гепатита в сочетании с активным фиброгенезом. В стенках артерий развивается фибриноидный некроз, в клетках печени выявляются тельца Мэллори (алкогольный гиалин). Наряду со значительным фиброзом в третьей зоне дольки отмечается склерозирующий гиалиновый некроз. После 3–5 мес. абстиненции морфологические изменения напоминают картину ХАГ. Характерно прогрессирование процесса, которое в отдельных случаях наблюдается даже при прекращении употребления алкогольных напитков вследствие присоединения аутоиммунной деструктивной реакции. На стадии ХАлГ резко нарушается микроциркуляция в органах.

Клинические проявления более выражены и закономерны, чем при хроническом персистирующем гепатите. Часто наблюдается желтуха; печень увеличенная или небольшая (при развитии цирроза), плотная.

Функциональные показатели обычно изменены, выявляются высокая активность  $\gamma$ -ГТП, повышенное содержание IgA в сыворотке крови.

Клинически для хронического активного алкогольного гепатита характерны: астенический синдром, гипотрофия, боли в животе, желтуха, лихорадка, гепатомегалия стойкая, печень плотная и болезненная при пальпации, синдром портальной гипертензии, гипер-  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинемия, повышение концентрации IgA, уменьшение циркулирующих Т-клеток, увеличение внутripеченочных Т-клеток, образование алкогольного гиалина, лимфокинов. Нельзя ставить знак равенства между злоупотреблением алкоголем и хроническим гепатитом. *Алкольному гепатиту всегда сопутствует поражение других органов и, в частности, ЖКТ.* При нем более выражены диспепсический и абдоминальный синдромы, «алкогольное поражение сердца», дистрофическое изменение кожи, общее исхудание. Органные поражения главенствуют над проявлением гепатита. Часты полиневриты, миопатии, авитаминозы. Гепатомегалия более выражена, чем при гепатите другого генеза, поскольку гепатиту сопутствует алкогольная жировая дегенерация печени, край печени закруглен, печень менее плотная (тестоватая).

**Лабораторная диагностика ХАлГ** основывается на следующих признаках: гипопроteinемия, увеличение IgA, умеренное увеличение активности трансаминаз (в 3–5 раз), глутаматдегидрогеназы, выраженное повышение  $\gamma$ -ГТП (в 5–10 и более раз) при умеренном увеличении щелочной фосфатазы (в 2–3 раза).

**Гистологическое исследование биоптата** выявляет портальный и центролобулярный склероз, пролиферацию холангиол, круглоклеточную инфильтрацию полей фиброза с гиалином.

**Дифференциальный диагноз** при жировой дистрофии проводят с ожирением, сахарным диабетом. ХАлГ дифференцируют от вирусных гепатитов. Сочетание алкогольного гепатита с вирусным наблюдается в 8–12 % случаев. В настоящее время увеличивается число поражений печени наркотического генеза. В тяжелых случаях проводится дифференциальный диагноз со злокачественными новообразованиями, туберкулезом органов пищеварения. В этих случаях проводится лапароскопия с биопсией печени, компьютерная томография и другие исследования.

**Лечение алкогольных гепатитов.** Лечение больных алкогольным гепатитом представляет трудную задачу и проводится в стационарных условиях. Алкоголизм, патологическое влечение к алкоголю, излечивается не более чем в 10 % случаев. Необходимо прежде всего полное воздержание от употребления алкоголя и сбалансированное питание.

Дезинтоксикационная терапия состоит в назначении 5%-ного раствора глюкозы с витаминами и электролитами (10%-ный раствор глюконата кальция, 3%-ный раствор хлорида калия), гемодеза (200–300 мл 2–3 раза

в нед.). При выраженных упадке питания, диспепсическом синдроме вводят *аминокислотные смеси (аминостерил, травазол, альвезин)*, содержащие 35–42,5 г аминокислот в 1 л, в дозе от 0,5 до 1–1,5 л/сут в сочетании с поливитаминами.

Показано лечение *эссенциальными фосфолипидами (эссенциале)*. Эссенциале представляет собой эссенциальные фосфолипиды и комплекс витаминов (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, РР, Е). Механизм действия — мембрано-стабилизирующий, уменьшение некрозов гепатоцитов, обратное развитие жировой дистрофии печени, улучшение всех видов обмена веществ в печени и клетках всего организма (за счет витаминов), снижение коллагенообразования в печени, обратное развитие фиброза печени. Предпочтение отдается эссенциале форте, содержащему комплекс витаминов. Выпускается эссенциале в ампулах и капсулах. Курс лечения включает: использование эссенциале в/в по 10–20 мл (500–1000 мг) на 5%-ном растворе глюкозы струйно или капельно, 10–14 вливаний ежедневно с последующим лечением в капсулах по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2–4 нед., а затем — 1 капсула 3 раза в день в течение 2 мес. при тяжелом и средней тяжести течении. Препарат хорошо переносится, но возможны аллергические проявления.

При наличии синдрома холестаза у больных алкогольной болезнью печени показано использование *гептрала (S-аденозилметионина)*. Это гепатопротектор с антидепрессантной активностью. Обладает детоксикационным, регенерирующим, антиоксидантным, антифиброзирующим и нейропротективным действием. Адеметионин является донатором метиловой группы и участвует в метилировании фосфолипидов гепатоцитов, он является предшественником тиоловых соединений (цистеина, таурина, глутатиона), участвует в транссульфурировании и других биохимических процессах в печени, стимулирует регенерацию гепатоцитов. Выпускается во флаконах (5 мл, 400 мг) и таблетках (400 мг) и применяется в первые 7–14 дней в/в (реже в/м) 400–800 мг (1–2 раза) в сутки с последующим приемом в таблетках 2–4 раза в сутки в течение 3–4 нед.

Выраженным антитоксическим и гепатопротекторным действием обладает метадоксил. Он усиливает и восстанавливает активность печеночных ферментов, повышает выработку алкогольдегидрогеназы и ацетальдегидрогеназы в печени, выработку глутатиона, окисляет и ускоряет выведение алкоголя, обладает регенерирующим действием. Одним из важных его свойств является снятие беспокойства, психоневрологических проявлений, он снижает влечение к алкоголю, улучшает умственные способности. Метадоксил выпускается в ампулах по 5 мл (300 мг) и таблетках по 500 мг. Применяется 7–14 дней в/в 1–2 ампулы с последующим приемом в таблетках (2–3 в сут) в течение 1–1,5 мес.

У больных с лихорадкой необходимо исключить инфекционный очаг. При сохранении высокой температуры тела более 3–4 сут назначают полу-

синтетические *антибиотики* широкого спектра действия (ампициллин, ампиокс, кефзол, цефотаксим) по 2–4 г/сут в/м или ципрофлоксацин 0,5 г в/в 2 раза в сутки.

*Глюкокортикостероиды* применяют при особенно тяжелых формах острого алкогольного гепатита с выраженной печеночно-клеточной недостаточностью (повышение уровня билирубина более чем в 10 раз, резкое удлинение протромбинового времени) и энцефалопатией, без признаков далеко зашедшего цирроза печени. Назначают 3–4-недельный курс в начальной дозе преднизолона 30–40 мг/сут, метипреда — 32 мг. В рандомизированных клинических исследованиях показано значительное увеличение краткосрочной выживаемости больных, особенно при наличии энцефалопатии. Имеются данные, что глюкокортикостероиды наиболее эффективны у больных с высоким уровнем провоспалительных цитокинов. Назначение глюкокортикостероидов *противопоказано* при наличии инфекции, диабета, панкреатита, гепатоцеллюлярной карциномы.

*УДХК* применяется при всех формах алкогольной болезни печени. Положительный клинико-биохимический эффект УДХК связан с присутствием ей иммуномодулирующим действием и антихолестатическим эффектом. Назначается по 500 мг на ночь.

В отдельных исследованиях показан антифиброгенный и противовоспалительный эффект *колхицина*.

Важное значение в лечении алкогольной интоксикации, ХАЛГ принадлежит витаминам. Аскорбиновая кислота (витамин С) участвует в окислительно-восстановительных процессах в печени и клетках других органов, повышает тканевое дыхание и усиливает окислительное фосфорирование в печени, участвует в окислении аминокислот тирозина и фенилаланина, в образовании стероидных гормонов, тормозит окисление адреналина, повышает свертываемость крови (уменьшение кровоточивости), повышает регенерацию (печени), снижает гиперхолестеринемию, повышает устойчивость к инфекции, способствует усвоению других витаминов. Аскорбиновая кислота вводится в/в капельно по 5–10 мл 5%-ного раствора ежедневно в течение 2–3 нед. Витамин В<sub>1</sub> (тиамин) принимает активное участие в углеводном обмене (простое и окислительное декарбоксилирование кетокислот), синтезе белков и аминокислот. Вводят тиамин хлорид 6%-ный 1 мл подкожно, 15–20 инъекций. Применяют и другие жизненно важные витамины (В<sub>6</sub>, В<sub>2</sub>, РР, А, Е, К), а также липоевую кислоту (липамид, амид липоевой кислоты) по 0,025–0,05 г 3–4 раза в день, глутаминовую кислоту — по 0,25 г в таблетках, суточная доза — 1–1,5 г.

При алкогольных панкреатитах, синдроме нарушенного всасывания, атрофическом гастрите для уменьшения и снятия синдромов желудочной и кишечной диспепсии широко и с хорошим эффектом используют панкреатические ферменты. Панкреатические ферменты (фестал, панкреатин,

мезим форте, дигестал, мексаза, панзинорм, креон, панцитрат и др.) способствуют конечному гидролизу белков, жиров, углеводов, предупреждают и лечат поносы, вздутия живота, уменьшают абдоминальный синдром. Улучшение гидролиза основных пищевых веществ уменьшает дисбактериоз и раздражение слизистой оболочки толстой кишки, активность панкреатита. Панкреатические ферменты применяют в зависимости от выраженности клинических проявлений, чаще в умеренных дозах (3–8 таблеток в сутки) в течение 10–14 дней.

Для уменьшения и снятия алкогольной интоксикации применяют энтеросорбенты (активированный уголь, энтеросгель, полифепан), которые абсорбируют и уменьшают всасывание кишечных токсинов. Наиболее выраженным эффектом обладает энтеросгель, который применяют по 1–2 столовые ложки 3–4 раза в день в течение 10–14 дней.

### **Цирроз печени и его осложнения**

Определение цирроза печени основано на морфологических критериях. Признаками цирроза принято считать генерализованное вовлечение печени в одновременный процесс паренхиматозного некроза, диффузного фиброза, появления структурно аномальных узлов регенерации, в результате чего происходит перестройка дольковой архитектоники печени и нарушение ее функций. Основными клиническими проявлениями цирроза печени являются синдромы гепатоцеллюлярной (печеночно-клеточной) недостаточности, портальной гипертензии (асцит), портосистемной энцефалопатии.

Хотя цирроз печени имеет свои характерные клинические симптомы, он может длительное время протекать бессимптомно или с минимальными и нетипичными проявлениями. Клинические проявления цирроза печени в большинстве своем мало зависят от этиологии и принципиально обусловлены степенью снижения функции печени и тяжестью нарушения внутрипеченочного кровотока.

**Распространенность.** В экономически развитых странах цирроз печени входит в число шести основных причин смерти в возрасте 35–60 лет и составляет от 6 до 37 случаев на 100 тыс. взрослого мужского населения. Частота цирроза печени зависит от уровня заболеваемости хроническими вирусными гепатитами и количества потребляемого алкоголя на душу населения. По данным аутопсии, частота цирроза в США — 3,5 %, в Италии — 9,5 %. В Республике Беларусь смертность от цирроза печени увеличилась за последние 10 лет в 2 раза. Цирроз печени чаще встречается у мужчин: соотношение больных мужского и женского пола составляет в среднем 3:1. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но чаще после 40 лет.



### **Этиология, патогенез, классификация цирроза печени**

**Этиология.** Основными причинами развития цирроза печени признаются хроническая интоксикация алкоголем (40–60 %) и вирусные гепатиты В, С, Д (30–40 %). Ведущие этапы в возникновении алкогольного цирроза печени — ОАЛГ и жировая дистрофия печени с фиброзом и мезенхимальной реакцией. Особенно тяжелым течением отличаются алкогольно-вирусные циррозы печени, среди которых встречаются быстро прогрессирующие формы. Они же наиболее часто трансформируются в гепатоцеллюлярную гепатому. Этиологическая роль вирусных гепатитов доказана случаями непосредственного перехода ОВГ с массивным некрозом паренхимы печени в цирроз (ранняя форма) и медленного развития цирроза при ХАГ вирусной этиологии (поздняя форма). Существенно реже в развитии цирроза играют роль болезни желчевыводящих путей (внутри- и внепеченочных), застойная недостаточность сердца, различные химические и лекарственные интоксикации. Редкие формы цирроза печени связаны с генетическими факторами, приводящими к нарушению обмена веществ (гемохроматоз, гепатолентикулярная дегенерация, недостаточность альфа-1-антитрипсина) и окклюзионными процессами в системе воротной вены (флебопортальный цирроз). Неясной остается причина первичного билиарного цирроза печени.

**Патогенез.** Цирроз печени формируется в течение многих месяцев или лет. За это время изменяется генетический аппарат гепатоцитов и создаются поколения патологически измененных клеток. Этот патологический процесс в печени можно охарактеризовать как иммуновоспалительный. Важнейший фактор в генезе алкогольного цирроза — повреждение (некроз) гепатоцитов, обусловленное прямым цитотоксическим действием алкоголя, а также аутоиммунными процессами. Основной индуктор иммунопатологических сдвигов — алкогольный гиалин (тельца Маллори). Определенное значение придают сенсibilизации иммуноцитов к печеночному липопротеиду. Сенсibilизация иммуноцитов к собственным тканям организма — важный фактор патогенеза и при циррозе, развившемся у больных вирусными гепатитами. Основной мишенью аутоиммунной реакции представляется здесь печеночный липопроteid. Персистенция иммунопатологического процесса обусловлено длительным сохранением в организме вируса-возбудителя с включением отдельных его компонентов в мембраны клетки. Важнейший фактор патогенеза застойного цирроза — некроз гепатоцитов, связанный с гипоксией и венозным застоем. Некроз гепатоцитов отмечается преимущественно в центре долек, где наблюдается наибольшее снижение содержания кислорода.

Ведущее место в происхождении первичного билиарного цирроза принадлежит генетическим нарушениям иммунорегуляции. К начальным изменениям относят деструкцию билиарного эпителия с последующим

некрозом сегментов канальцев и в более поздней стадии болезни их пролиферацию, что сопровождается нарушением экскреции желчи. Эпителий инфильтрирован лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами. В эволюции болезни прослеживают 4 стадии: хронического негнойного деструктивного холангита, дуктулярной пролиферации с деструкцией желчных канальцев, рубцевания с уменьшением числа желчных канальцев и развития крупноузлового цирроза с холестазом.

Механизмы прогрессирования цирроза определяются основными звеньями его пато(морфо)генеза — некрозом гепатоцитов, регенерацией, воспалительной реакцией и фиброзом. При центридолевых и перипортальных некрозах гепатоцитов печеночная ткань обычно полностью восстанавливается, поскольку сохраняющееся интактное кольцо паренхимы дольки препятствует ее спадению. При массивных ступенчатых и мостовидных (распространение зоны некроза от центра дольки до портального поля) некрозах происходит коллапс дольки. Восстановление печеночной ткани становится невозможным — образуется соединительнотканная септа. Регенерация гепатоцитов протекает в виде увеличения сохранившихся участков паренхимы, что ведет к образованию псевдодолек — основного патологического субстрата цирроза. Некроз гепатоцитов — основная причина воспалительной реакции. Вокруг поврежденных гепатоцитов происходит интенсивное образование коллагеновых волокон. Следствием высокой фибротической активности является нарушение кровоснабжения клеток печени. Сдавление узлами регенерации портальных трактов ведет к развитию портальной гипертензии. Последняя, в свою очередь, приводит к появлению портокавального шунтирования крови, спленомегалии и асцита. Серьезнейшее последствие шунтирования крови — портокавальная (печеночная) энцефалопатия. Со спленомегалией связано повышение функции селезенки с развитием тромбоцитопении, лейкопении, анемии. Асцит приводит к ограничению подвижности диафрагмы (риск легочных ателектазов, пневмоний), гастроэзофагеальному рефлюксу с пептическими эрозиями, язвами и кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, брюшным грыжам, бактериальному перитониту, гепаторенальному синдрому.

**Классификация циррозов печени. По этиологии:**

- вирусные (В, С, Д);
- алкогольные;
- токсические, в том числе лекарственные;
- неалкогольный стеатогепатит;
- болезнь Вильсона–Коновалова;
- вследствие дефицита  $\alpha$ -1-антитрипсина;
- первичный билиарный цирроз;
- вторичный билиарный цирроз.

**По морфологии:**

- крупноузловой (диаметр узлов более 3 мм);
- мелкоузловой (диаметр узлов от 1 до 3 мм);
- неполный септальный;
- смешанный.

Тяжесть клинического течения цирроза печени в настоящее время определяется с учетом выраженности клинико-лабораторных данных и оценивается по методике, предложенной Чайлдом и дополненной Пью (табл. 3).

Таблица 3

**Клиническая классификация (по Чайлду–Пью)**

	Пункты		
	1	2	3
Асцит	Нет	Умеренный	Выраженный
ПСЭ, ст.	0	I–II	III–IV
Билирубин, мкмоль/л	<34	34–51	>51
Альбумин, г/л	>35	28–35	<28
ПТИ, %	>70	70–40	<40

5–6 пунктов — цирроз печени компенсированный (класс А);

7–9 пунктов — цирроз печени субкомпенсированный (класс В);

10–12 пунктов — цирроз печени декомпенсированный (класс С).

**Клиника, диагностика цирроза печени**

**Клиника цирроза печени.** В клинической картине цирроза печени выделяют несколько синдромов:

1. Общие симптомы — слабость, пониженная трудоспособность, неприятные ощущения в животе, диспептические расстройства, повышение температуры тела, боли в суставах. Часто отмечается метеоризм, боль и чувство тяжести в верхней половине живота, похудание, астенизация.

2. Болевой синдром — как правило связан с дискинезией желчевыводящих путей или с некротическими изменениями в печени, особенно подкапсульными.

3. Синдром желтухи — обусловлен либо механическим нарушением оттока желчи вследствие внутрипеченочного холестаза, либо некротическими изменениями и всасыванием связанного билирубина в кровь.

4. Синдром гепатомегалии.

5. Синдром портальной гипертензии — обусловлен повышением давления в системе воротной вены. Он проявляется варикозным расширением вен в пищеводе, прямой кишке и на передней брюшной стенке, асцитом и спленомегалией.

6. Спленомегалия — может сопровождаться гиперспленизмом (лейкопения, тромбоцитопения и в тяжелых случаях — анемия).

## 7. Синдром ПСЭ.

8. Гепатопанкреатический синдром — снижение функции поджелудочной железы, приводящее к нарушению нормального пищеварения.

При осмотре выявляют увеличение печени с уплотнением и деформацией ее поверхности (последняя часто не улавливается при мелкоузловой и септальной формах цирроза), край печени заострен. В начальной стадии обычно отмечается увеличение обеих долей печени, в последующем часто преобладает увеличение левой доли. Портальная гипертензия проявляется умеренной спленомегалией.

В развернутой стадии цирроза печени клиническая картина разнообразна и отражает вовлечение в патологический процесс почти всех органов и систем. Основные, наиболее характерные симптомы связаны с наличием печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии. Наиболее частые жалобы — слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, ухудшение аппетита, диспептические расстройства (вздутие живота, плохая переносимость жирной пищи и алкоголя, тошнота, рвота, диарея), нарушение сна, раздражительность. Особенно часто отмечается чувство тяжести или боли в животе, преимущественно в правом подреберье и эпигастрии, импотенция, зуд кожи, нарушения менструального цикла у женщин. Наиболее частым объективным симптомом выступает гепатомегалия. Печень имеет уплотненную консистенцию, заостренный край, мало- или безболезненна. У 30 % больных пальпируют узловатую поверхность органа. В терминальной стадии болезни в 25 % случаев отмечается уменьшение размеров печени. Спленомегалия выявляется у 50 % больных.

Часто обнаруживаются внешние симптомы цирроза, позволяющие опытному клиницисту распознать его по облику пациента: пальмарная или плантарная эритема, сосудистые звездочки, скудный волосяной покров в подмышечной области и на лобке, белые ногти, гинекомастия у мужчин. Характерно похудение, часто маскируемое одновременным накоплением жидкости. У половины больных повышена температура тела, в большинстве случаев — это субфебрилитет, который сохраняется несколько недель.

Наблюдаются также изменения в сердечно-сосудистой системе, так как идет выброс большого количества гистамина, серотонина и недостаточная их инактивация в пораженной печени. Весьма часто выявляется гипотензия и в связи с этим тахикардия как компенсаторная реакция.

К числу относительно поздних симптомов цирроза, характеризующих выраженную печеночно-клеточную недостаточность и портальную гипертензию, относятся желтуха, асцит, периферические отеки (прежде всего, отеки ног), внешние венозные коллатерали.

Варикозные расширения вен пищевода, желудка, кишечника, в том числе и 12-перстной кишки, других венозных коллатеральных сосудов, включая мезентериальные расширения, выявляемые только при ангиогра-

фическом исследовании или оперативном вмешательстве, могут стать источником сильных внутренних кровотечений с летальным исходом.

**Характеристики различных этиологических вариантов цирроза печени.** *Вирусный цирроз печени* в большинстве случаев макронодулярного типа. Ранняя (более редкая) форма развивается из гепатита D, который протекает с желтухой и выраженным симптомом цитолиза или холестаза. Клиническая картина напоминает острую фазу вирусного гепатита: желтуха, лихорадка с ознобами, астеновегетативный и диспептический синдромы. Желтуха умеренная, но стойкая, гипербилирубинемия постоянно сохраняется, несмотря на проводимую терапию. Форма цирроза с холестазом сопровождается интенсивной желтухой, упорным зудом, высокими показателями щелочной фосфатазы. Периферические брюшные коллатерали не успевают развиваться, телеангиэктазии отсутствуют.

Гепатомегалия сочетается со спленомегалией. Маркером HDV-инфекции является обнаружение антидельта-антител классов IgM, IgG. Поздняя (более частая) форма вирусного цирроза возникает постепенно, медленно, после длительного периода кажущегося благополучия, в исходе хронического вирусного гепатита В и С. У больных появляется анорексия, тяжесть в правом подреберье, метеоризм, боли в мышцах и суставах, носовые кровотечения, дефицит массы тела, гипотрофия мышц, сухость кожи. Развивается гепатомегалия, спленомегалия с гиперспленизмом, иктеричность кожи и склер, сосудистые «звездочки» и пальмарная эритема, портальная гипертензия и энцефалопатия. Функциональная недостаточность печени появляется рано и совпадает с периодами обострения процесса. В стадии сформировавшегося цирроза наблюдаются расширенные вены пищевода и геморрагии. Асцит присоединяется на поздних стадиях болезни.

**Алкогольный цирроз печени.** Чаще встречается у мужчин. Проявляется анорексией, вздутием живота, быстрой утомляемостью, болью в правом подреберье и болезненностью печени. Наблюдаются выраженная гепатомегалия, кожные телеангиэктазии, гинекомастия, гипертрофия околоушных слюнных желез, атрофия яичек и импотенция, периферическая нейропатия, упадок питания, разнообразные диспептические расстройства, связанные преимущественно с сопутствующим алкогольным панкреатитом, атрофия скелетной мускулатуры, контрактура Дюпюитрена. Следует учитывать объективные полнокровные сосуды склер, тремор рук, языка, потливость, наличие малых печеночных знаков (пальмарная эритема, телеангиэктазии).

**Первичный билиарный цирроз печени.** Исподволь начинающееся, прогрессирующее заболевание печени, которое характеризуется гранулематозным негнойным деструктивным холангитом с развитием фиброза, цирроза. Болеют преимущественно женщины в возрасте от 40 до 60 лет. Первым признаком заболевания обычно бывает зуд, который обусловлен

повышенным содержанием в крови желчных кислот. Желтуха появляется спустя несколько лет после начала зуда. Характерны пигментация кожи, ксантомы, расчесы. Печень увеличена умеренно, спленомегалия определяется в более поздние стадии болезни. При длительной желтухе выявляется системный остеопороз: изменения в позвоночнике, ребрах, костях таза. Из биохимических тестов наибольшее значение имеет высокий уровень IgM и щелочной фосфатазы сыворотки крови, гиперхолестеринемия. В 90 % случаев отмечаются антитела к митохондриям.

**Вторичный билиарный цирроз печени.** Он весьма разнообразен. Развивается при обструкции желчных ходов камнем, послеоперационным рубцом, доброкачественными опухолями; наблюдается также при первичном склерозирующем холангите, кистах холедоха, лимфогранулематозе. Основные патогенетические звенья — первоначальный холестаз, перилобулярный фиброз, цирроз. В связи с механической обструкцией желчевыводящих путей возникает желчная гипертензия и отмечается поступление компонентов желчи в перидуктальные пространства. Ликвидация холестаза способствует обратному развитию процесса. Билиарному циррозу присущи болевой синдром, лихорадка, озноб, лейкоцитоз, гепатомегалия, выраженная желтуха, зуд кожи, спленомегалия, стойкая гипербилирубинемия, повышенный уровень холестерина,  $\beta$ -липопротеидов, щелочной фосфатазы, желчных кислот.

**Недостаточность  $\alpha$ -1-антитрипсина.** Обусловлена энзимопатией. Нарушена секреция из печени в кровоток  $\alpha$ -1-антитрипсина, ингибитора трипсина и других протеолитических ферментов. Данный гликопротеин синтезируется в печени и составляет около 80 % общей  $\alpha$ -1-глобулиновой фракции сыворотки. Различают в крови 24 фенотипические формы  $\alpha$ -1-антитрипсина. Так, для системы ингибиции протеаз характерен нормальный фенотип M, с болезнями печени ассоциирован тип Z, а также промежуточная форма MS, MZ, SZ. Фенотип Z (более 40 вариантов) встречается с частотой 1:2000–1:4000 и имеет характер наследования аутосомно-кодминантный. Проявляется симптомами холестатической желтухи и гепатомегалии. Наблюдается повышение в сыворотке крови уровня билирубина, трансаминаз и щелочной фосфатазы, отмечается снижение активности  $\alpha$ -1-ингибитора протеина до 10–20 % от нормы и отсутствие пика  $\alpha$ -1-глобулина. Узлы регенерации окружены плотными фиброзными перегородками.

**Диагностика цирроза печени.** Диагноз «цирроз печени» ставится на основании ряда признаков:

**1. Физикальные признаки:**

- 1) прямые:
  - желтуха;

- увеличение размеров печени и уплотнение ее ткани;
- увеличение селезенки;
- асцит;
- венозные коллатерали на передней брюшной стенке;
- сосудистые звездочки, пальмарная эритема;

2) косвенные:

– снижение массы тела или другие признаки нарушения статуса питания;

- геморрагические проявления;
- отеки;
- гидроторакс;
- гинекомастия.

**2. Данные инструментальных исследований (УЗИ, КТ):**

– увеличение размеров печени, изменение структуры ее ткани и сосудистого рисунка;

- расширение сосудов портальной системы;
- увеличение селезенки;
- асцит;

– венозные коллатерали (пищевод, желудок, эктопические локализации);

– снижение поглощения и неравномерное накопление печенью радиофармпрепарата;

– изменение слизистой оболочки желудка (ПГП — «печеночный желудок»).

**3. Лабораторные признаки цирроза печени:**

1) прямые:

- повышение билирубина;
- повышение АСТ, АЛТ;
- повышение ЩФ, ГГТП;
- серологические маркеры вирусов гепатитов;

2) косвенные:

- снижение альбумина;
- ускорение СОЭ;
- анемия;
- снижение ПТИ.

**Первичная диагностика цирроза печени на амбулаторном этапе:**

- анализ крови клинический;
- анализ крови биохимический: АлАТ, АсАТ, протеинограмма, тимоловая проба, ЩФ, ГГПТ, альбумин, ПТИ, глюкоза крови;
- Анализ крови на маркеры вирусных гепатитов;
- ультразвунография;
- ЭГДС (варикозное расширение вен пищевода).

**Что оценивается у больного с циррозом печени:**

1. Воспалительно-некротическая активность цирроза печени (АСТ, АЛТ,  $\gamma$ -глобулины, тимоловая проба).
2. Функциональная способность печени (альбумин, ПТИ).
3. Холестаз (клинические признаки, ЩФ, ГГТП).
4. Параметры клинического анализа крови (анемия и синдром гиперспленизма).
5. Визуальные характеристики печени и сосудов печени.
6. Асцит (наличие, выраженность, напряженность).
7. Отеки.
8. Печеночный гидроторакс.
9. ПСЭ (наличие, выраженность).
10. Кровотечение из ЖКТ.
11. Геморрагический синдром.
12. Наличие инфекционных осложнений.
13. Статус питания.
14. Этиологические признаки.
15. Класс тяжести цирроза печени.

**На какие вопросы следует ответить после обследования:**

1. Действительно ли это цирроз печени?
2. При наличии сомнений, не следует ли провести дополнительные исследования или направить пациента на консультацию для исключения других заболеваний (к гепатологу, кардиологу, инфекционисту, хирургу, неврологу)?
3. Компенсирован ли цирроз печени?
4. Какой класс тяжести цирроза?
5. Активен ли цирроз печени?
6. Есть ли у больного холестаз?
7. Какова этиология цирроза?
8. Если цирроз компенсирован, нуждается ли больной в медикаментозном лечении, в госпитализации?
9. Если цирроз декомпенсирован, какие осложнения имеет больной?
10. Какой у больного статус питания?
11. Есть ли у больного показания к госпитализации?
12. Какое лечение необходимо пациенту?
13. Как следует контролировать результаты лечения и побочные реакции?

**Асцит**

**Асцит** — задержка жидкости в брюшной полости — важный закономерный естественный процесс в развитии и течении цирроза, свидетельствующий о его декомпенсации. Является частым осложнением, отмечается



в течение 10 лет после установления диагноза цирроза у 50 % больных, а после 15 лет — у 80 %. В развитых странах цирроз печени и злокачественные новообразования — самые частые причины асцита. Цирроз обуславливает около 80 % всех случаев; непеченочные причины задержки жидкости составляют около 20 %. Поэтому любой пациент с возникшим асцитом должен быть опрошен в первую очередь на наличие факторов риска цирроза печени, включая алкоголь, внутривенное введение лекарств, трансфузии, гомосексуализм, иглоукалывание, татуировки, пирсинг, семейный анамнез, наличие в анамнезе желтухи или гепатита и т. п. Помогают связать асцит с циррозом печени кожные печеночные знаки, расширенные вены на передней брюшной стенке, а также наличие в анамнезе заболевания печени

Асцит у больных циррозом может накапливаться длительно (месяцами) или возникнуть внезапно. При внезапном начале его развитие обычно бывает чем-либо спровоцировано — алкогольным эксцессом, кровотечением, инфекцией, тромбозом воротной или печеночных вен. При медленном развитии асцита, по мнению S. Sherlock, прогноз хуже, что может быть связано с отсутствием определенного устранимого фактора. Асцит является фактором, существенно нарушающим состояние больного и определяющим прогноз. Так, из числа больных с асцитом, который поддается терапии диуретиками, только 50 % переживают 2-летний срок, а из числа резистентных к медикаментозной терапии, только 50 % переживают 6 месяцев.

Патогенез асцита при циррозе сложен и не полностью установлен. Ряд факторов признается ответственным за его развитие: наличие портального блока, гипоальбуминемия, нарушения системной гемодинамики. Наибольшее значение в настоящее время придается гемодинамическим расстройствам. Доминирует теория, которая основывается на признании роли нарушений системной гемодинамики, приводящих к снижению эффективного кровотока, — теория «недостаточного наполнения сосудистого русла» («underfill»).

Пациент с циррозом печени имеет характерные циркуляторные отклонения, которые манифестируют повышением сердечного выброса, артериальной гипотензией, дилатацией сосудов внутренних органов и понижением периферического сосудистого сопротивления. В патогенезе этих циркуляторных отклонений имеет значение уменьшение клиренса вазодилататоров — оксида азота, эндотоксинов, простациклина, глюкагона, аденозина. Эти вазодилататоры приводят к периферической и органной вазодилатации, которая становится причиной уменьшения «эффективного» объема плазмы.

Нейрогуморальные факторы — ренин, альдостерон — активируют попытки поддержания артериального давления. В противоположность общему гемодинамическому статусу отмечается снижение почечной перфу-

зии и повышение тонуса артериальных сосудов почек. Такие изменения нейрогуморальной системы и активация интратенальных факторов приводят к почечной дисфункции, которая при циррозе занимает центральное место в патогенезе асцита. В дополнение к этому, тяжелое нарушение функции печени приводит к прямому влиянию на почки нейрогенной или биохимической природы — так называемый гепаторенальный рефлекс. Результатом этих нарушений являются задержка натрия, воды и ГРС. Такая манифестация бывает первым признаком заболевания или степенью его прогрессирования.

Доказана роль многих субстанций в задержке натрия. Наибольшее значение имеет повышенная активность системы ренин–ангиотензин–альдостерон. Так, высокие показатели концентрации альдостерона, активности ренина плазмы и уровня ангиотензина II находят у пациентов с циррозом — возрастание этих субстанций обусловлено как повышением продукции, так и понижением метаболизма их в печени. Уровень ренина плазмы обратно связан с экскрецией натрия и ренальным кровотоком. Концентрация ангиотензина II заметно выше у пациентов с циррозом, имеющих асцит, чем без такового. Предсердный натрийуретический фактор является сильным вазодилататором; концентрация гормона возрастает у пациентов с циррозом, однако его эффект не проявляется, так как возрастает почечная рефрактерность, обусловленная активацией вазопрессина.

Роль простагландинов в почечной дисфункции при циррозе не вполне ясна — экскреция с мочой метаболитов простагландинов повышена при развитии асцита и понижена при ГРС. Ингибиторы циклооксигеназы, например, НПВП, повышают почечное сосудистое сопротивление и понижают клубочковую фильтрацию у пациентов с асцитом. Эти агенты могут вызвать олигурическую почечную недостаточность при асците. Вместе с тем, назначение простагландинов в эксперименте не улучшает функцию почек.

***Механизм перехода жидкости из внутрисосудистого пространства в брюшную полость.*** Асцитическая жидкость потенциально может образовываться как из печеночных синусоидов, так и висцеральных капилляров. Общий поток жидкости любого капиллярного русла зависит от баланса онкотической и гидростатической силы в капилляре (эффект Старлинга). Висцеральные капилляры имеют ряд механизмов и особенностей, которые не позволяют жидкости истекать в брюшную полость: спазм прекапиллярных артериол, наличие базальной мембраны, которая мало проницаема для альбумина, при повышенном истечении жидкости повышение онкотического давления в сосудах и интерстициального давления становятся факторами, ограничивающими дальнейшее нарастание асцита. И наоборот, синусоидам не хватает ауторегуляции в ответ на повышение гидростатического давления. Более того, в нормальных синусоидах нет базальной мем-

браны и имеется большая пористость, вследствие чего такие макромолекулы, как альбумин, могут выходить свободно за пределы сосуда. При наличии одного и того же количества альбумина внутри и снаружи синусоидов онкотическое синусоидальное давление равно нулю. Повышение синусоидального гидростатического давления не встретит сопротивления, и истечение жидкости произойдет. Вследствие этих обстоятельств асцит очень редко встречается при тех формах портальной гипертензии, когда синусоидальное давление нормальное, а именно при предпеченочной и пресинусоидальной внутрипеченочной формах портальной гипертензии. При постсинусоидальной внутрипеченочной и постпеченочной формах, когда синусоидальное давление высокое, асцит является выраженным симптомом. При фиброзе, циррозе с образованием регенераторных узлов происходит блок венозного оттока печени, что приводит к синусоидальной и постсинусоидальной (висцеральной) гипертензии.

Экспериментальные данные показывают скорее печеночное синусоидальное, чем висцеральное капиллярное происхождение асцита при циррозе. У пациентов с циррозом асцит не развивается, когда печеночное венозное давление, которое является отражением синусоидального, не превышает 10 мм рт. ст. В процессе развития цирроза происходят морфологические изменения микроциркуляторного русла печени, характеризующиеся исчезновением пористости и образованием базальной мембраны. Эта капилляризация синусоидов позволяет развиваться градиенту онкотического давления, противостоящему градиенту гидростатического и образованию асцита. Но на запущенных стадиях цирроза обычно присутствует гипоальбуминемия как результат недостаточности синтетической дисфункции печени, следствием чего становится снижение онкотического давления, что играет важную роль при формировании асцита.

Лимфа в печени, образовавшаяся при повышении синусоидального гидростатического давления, возвращается в сосудистое русло по региональным лимфатическим (печеночным и поддиафрагмальным) и грудному протокам. При нормальных условиях скорость обращения лимфы в грудном протоке составляет 500–1000 мл/день. При циррозе с асцитом она может повыситься до 20 л/день. Когда скорость образования печеночной лимфы превышает способность лимфатических протоков возвращать ее в общий круг кровообращения, печеночная лимфа накапливается в брюшном пространстве в виде асцита. Асцитическая жидкость может реабсорбироваться через брюшную мембрану с максимальной скоростью 800–900 мл/день. При циррозе брюшина часто утолщается, замедляя трансперитонеальный транзит асцитической жидкости в сосудистое русло.

**Диагностика асцита.** При наличии увеличенного вздутного живота следует предпринять перкуссию его флангов. Если обнаруживается притупление, нужно повернуть больного на бок, чтобы изменить уровень газ–

жидкость и уловить это изменение. Перкуторно можно определить около 1500 мл жидкости. Если по флангам живота притупление не определяется, шанс иметь асцит составляет менее 10 %. Диагноз асцита на основании физикальных данных ошибочен в 33–50 % случаев.

«Золотым стандартом» диагноза асцита является ультрасонография. При абдоминальной ультрасонографии можно с уверенностью обнаружить уже 300 мл жидкости, а при благоприятных условиях и целенаправленном исследовании — до 100 мл. При ультразвуковом исследовании кроме того можно выявить ассоциированное с асцитом скопление жидкости в полости перикарда и плевральной полости. Ультрасонография помогает получить представление о генезе асцита благодаря возможности оценить состояние печени, сосудов и выявить опухоль в брюшной полости.

### **Кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка**

По меньшей мере, половина больных циррозом печени (50–70 %) имеют варикозное расширение вен пищевода и желудка, которое в течение 10–12 лет развивается у 90 %. У  $\frac{1}{3}$  пациентов возникает один или более эпизодов кровотечения вследствие разрыва варикозных вен, что является важнейшим осложнением портальной гипертензии и одной из причин смерти больных циррозом печени. В индустриальных странах варикозные кровотечения — одна из основных проблем современной гастроэнтерологии, где около половины всех случаев смерти от гастроинтестинальных кровотечений обусловлено варикозными.

Среди портосистемных коллатералей пищеводные имеют наибольшую клиническую значимость в связи с их склонностью к кровотечениям — примерно у  $\frac{1}{3}$  этих пациентов. Кровотечение является драматическим осложнением с высокой летальностью — около 30–50 % больных во время первого эпизода умирают в течение 6 недель. Прогноз ухудшает имеющаяся перспектива развития рецидивов — повторных кровотечений в течение года удастся избежать только  $\frac{2}{3}$  этих пациентов. Варикозные кровотечения ответственны за 10–15 % случаев смерти больных циррозом, причем ранние их рецидивы являются наиболее грозным прогностическим признаком в отношении летального исхода.

Риск развития варикозного кровотечения появляется при развитии клинически значимой портальной гипертензии и превышении портального градиента на 12 мм рт. ст. Не установлено, насколько причина цирроза ассоциируется со степенью риска развития варикозного расширения вен.

**Диагностика.** Эзофагогастродуоденоскопия считается стандартом диагностики варикозных вен пищевода и предсказания риска кровотечения. Пациенты при первичном установлении диагноза цирроза должны быть подвергнуты эндоскопическому скринингу на предмет наличия варикоз-

ных вен. Дальнейшая частота эндоскопических исследований зависит от компенсации и первоначального состояния варикозных вен:

- у больных с компенсированным циррозом при отсутствии варикозного расширения вен эндоскопическое исследование повторяют каждые 2–3 года для выявления их расширения;

- у больных с компенсированным циррозом и варикозно расширенными венами малого размера эндоскопическое исследование повторяют с интервалом 1–2 года для оценки прогрессирования процесса;

Кровотечение из варикозных вен неблагоприятно сказывается на состоянии паренхимы печени — гиповолемия, анемия приводят к уменьшению доставки кислорода к гепатоцитам. Это может спровоцировать развитие желтухи, асцита, ПСЭ. Усиленное образование аммиака из излившейся в кишечник крови является основной причиной ПСЭ.

### **Портосистемная энцефалопатия**

**Портосистемная (печеночная) энцефалопатия** — синдромокомплекс потенциально обратимых психических и неврологических проявлений на фоне имеющегося заболевания печени. Когда нарушения сознания достигают тяжелой степени, синдром приобретает имя печеночной комы.

В развитии печеночной энцефалопатии могут играть роль 2 принципиальных механизма: печеночно-клеточная недостаточность и портосистемное шунтирование крови. Печеночно-клеточная недостаточность является главным фактором развития печеночной энцефалопатии при острой печеночной недостаточности, которая может наблюдаться при остром гепатите (вирусном, токсическом, алкогольном) или острой жировой дистрофии печени (синдром Reye's, острая жировая дистрофия печени беременных, применение тетрациклина). Печеночная энцефалопатия в этих случаях рассматривается в рамках острой печеночной недостаточности, которая характеризуется высокой летальностью — без трансплантации печени погибает около 80 % больных. При циррозе печени основным механизмом энцефалопатии служит не цирроз сам по себе как причина нарушения функции почек, а портосистемное шунтирование — отсюда термин «портосистемная энцефалопатия».

Термины «портосистемная энцефалопатия» и «печеночная энцефалопатия» при циррозе печени используются как синонимы. Вместе с тем, на фоне цирроза может возникать резкое уменьшение массы функционирующих гепатоцитов (например, эпизод ОАЛГ, ОВГ или лекарственного гепатита), что может осложниться печеночной энцефалопатией.

ПСЭ у больных циррозом печени является самостоятельной и очень распространенной проблемой — отмечается у 50–80 % больных, включая случаи, когда отклонения определяются только психометрическими тестами (например, тест связывания чисел).

*Клиническая классификация печеночной энцефалопатии предусматривает 4 стадии:*

- I — нарушения настроения или поведения, психометрические дефекты;
- II — сонливость, неадекватное поведение;
- III — ступор, однако больной может говорить и выполнять простые команды, дизартрия, выраженная спутанность сознания;
- IV — кома, контакт с больным невозможен.

Патогенез ПСЭ при циррозе печени не вполне ясен, и различные теории были преимущественно популярны в разные периоды исследования этой проблемы. При печеночно-клеточной недостаточности или портосистемном шунтировании в системном кровотоке больного циркулируют токсины, которые вызывают отек и функциональное нарушение астроглии. Результатами этого являются нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, изменение активности ионных каналов, нарушение процессов трансмиссии и обеспечения нейронов макроэргическими соединениями, что клинически проявляется симптомами ПСЭ. Токсины соответствуют следующим характеристикам:

- являются азотистыми;
- происходят из ЖКТ;
- продуцируются бактериями ЖКТ или присутствуют в пище;
- участвуют в портальной циркуляции;
- должны метаболизироваться в печени;
- способны проникать через гематоэнцефалический барьер.

Таковыми токсинами признаются аммиак, меркаптаны, фенолы, короткоцепочечные жирные кислоты, субстанции, подобные ГАМК и бензодиазепинам, и др. Кроме того, нарушение функции печени приводит к развитию аминокислотного дисбаланса, являющегося причиной продукции ложных нейротрансмиттеров. Эти и другие факторы принимаются во внимание при обсуждении патогенеза ПСЭ. Существует ряд гипотез, которые основываются на ведущей роли различных механизмов и на базе которых формируются современные подходы к лечению ПСЭ.

**Теория аммиака.** Аммиак исторически рассматривается как наиболее значимый фактор патогенеза ПСЭ. В организме поддерживается постоянное равновесие между его образованием и обезвреживанием. Аммиак продуцируется многими органами, включая почки, мышцы, сердце, тонкую и толстую кишку, печень, но наибольшее значение имеет бактериальная продукция его в толстой кишке. Толстокишечные бактерии могут продуцировать аммиак из мочевины, белков или аминокислот. Утилизация аммиака происходит посредством двух основных механизмов — синтеза мочевины (в печени) и глутамина (астроциты головного мозга и скелетные мышцы). В печени происходит важнейший процесс — инкорпорация

аммиака в мочевины в цикле мочевины. Известно несколько механизмов повышения аммиака у больных циррозом печени.

При портосистемном шунтировании кровь полностью не попадает в печень и не обезвреживается от азотистых продуктов, образующихся в кишечнике. В случае массивной нагрузки белком (желудочно-кишечное кровотечение, пища) в кишечнике может скопиться большое количество аммиака и других токсинов, способных спровоцировать или усилить ПСЭ. При шунтировании крови уровень аммиака может повышаться даже при относительно незначительной печеночно-клеточной недостаточности. Инфекции ЖКТ, мочевыводящих путей становятся причиной повышенной продукции аммиака из-за уреазной активности некоторых бактерий.

Способствует усилению образования аммиака в почках, а также уменьшает его выделение в виде  $\text{NH}_4^+$  с мочой системный алкалоз, что сопровождается повышением его уровня в крови. pH крови является дополнительным фактором, влияющим на токсичность аммиака: в щелочной среде изменяется соотношение  $\text{NH}_4/\text{NH}_3$  в сторону неионизированного аммиака, который легче проникает в головной мозг.

**ГАМК-гипотеза печеночной энцефалопатии.** Влияние субстанций, подобных ГАМК и бензодиазепинам на развитие ПСЭ стали изучать с 80-х годов XX столетия. ГАМК является важнейшим принципиальным ингибирующим нейротрансмиттером. Некоторые содержащиеся в пище (например, пшенице и картофеле) и продуцируемые кишечной флорой (бактериями и грибами) субстанции подобны ГАМК и бензодиазепинам («эндоzepины»). Предполагается, что при циррозе печени они плохо утилизируются, аккумулируют в крови, проникают через гематоэнцефалический барьер в мозг, где как лиганды реагируют с комплексом высокоаффинных ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов. Это приводит к открытию хлоридных каналов и избыточному поступлению хлоридов в клетки, что обуславливает развитие ПСЭ.

Подтверждением теории о роли эндогенных бензодиазепинов в генезе печеночной энцефалопатии является эффект специфического блокатора бензодиазепиновых рецепторов — флумазенила, который доказан неконтролируемыми и контролируемыми исследованиями. В частности, у больных циррозом печени с выявленными эндогенными бензодиазепинами показана высокая эффективность (73 % по сравнению с 0 % в группе плацебо) флумазенила в купировании печеночной энцефалопатии. Несмотря на то, что повышение ГАМК не воспроизводит симптомы ПСЭ в эксперименте, применение высокоселективных антагонистов ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов (флумазенила) дает хорошие результаты в лечении ПСЭ.

Наряду с ГАМК-бензодиазепиновыми лигандами в сыворотке больных с ПСЭ обнаруживаются лиганды опиоидных рецепторов (например, метэнкефалин), которые — предположительно — могут играть роль в па-

тогенезе ПСЭ, а антагонисты опиоидных рецепторов — использоваться для ее коррекции.

**Гипотеза ложных нейротрансмиттеров в развитии ПСЭ.** Основана на главенствующей роли печени в трансформации аминокислот: большая часть аминокислот, поступая в печень через воротную вену, подвергается трансформации до образования мочевины (за исключением аминокислот с разветвленной цепью — лейцина, изолейцина, валина). При нарушении функции печени изменяется нормальное соотношение аминокислот: повышение ароматических (фенилаланина, тирозина, триптофана, а также метионина) и снижение разветвленных. Эти группы аминокислот дополняют друг друга в транспортных системах гематоэнцефалического барьера. Повышение церебральной концентрации ароматических аминокислот ингибирует тирозингидролазу, что приводит к подавлению биосинтеза нормальных нейротрансмиттеров — допамина и норадреналина — и продукции ложных —  $\beta$ -фенилэтанолamina, октопамина, тирамина. Результатом этого является неэффективная нейротрансмиссия, проявляющаяся энцефалопатией. Предполагается также, что ложные нейротрансмиттеры могут продуцироваться в кишечнике, а при нарушении функции печени либо наличии портосистемных шунтов попадать в мозг и становиться причиной церебральной дисфункции.

**Гипотеза избытка марганца.** При ПСЭ обнаруживается отложение избытка марганца в базальных ганглиях головного мозга, что, предположительно, играет роль в ее развитии. Увеличение депозитов марганца наблюдается у больных циррозом и в эксперименте после портосистемного шунтирования. Предположение основано на сходстве между признаками печеночной энцефалопатии и интоксикации марганцем. Вместе с тем, соответствие между интенсивностью отложения марганца и степенью ПСЭ отсутствует.

**Клиника и диагностика ПСЭ.** Синдром ПСЭ состоит из нескольких компонентов:

- расстройства психики (сознания, интеллекта, личности);
- нервно-мышечные симптомы (в том числе астериксис);
- отклонения психометрических тестов;
- изменения ЭЭГ;
- повышенный уровень аммиака;
- печеночный запах;
- гипервентиляция.

Ни один из симптомов не является специфическим и решающим. Важную роль играет исключение других причин психических и неврологических расстройств — метаболических, токсических, сосудистых. Большое значение для выявления ПСЭ имеет установление основного диагноза хронического заболевания печени, его характера и тяжести. ПСЭ может



быть заподозрена, если у пациента, имеющего хроническое заболевание печени, развились психоневрологические расстройства.

**Психический статус больного с ПСЭ.** Состояние психического статуса оценивается при каждом визите больного, в процессе стационарного лечения для выявления ПСЭ и ее степени, суждения об эффективности лечения. Начальные нарушения психики выявить трудно в силу нечеткости и малой выраженности симптомов, особенно если врач недостаточно знаком с больным — например, во время первого контакта. В случае комы трудности выявления многих клинических признаков обусловлены особенностью методов диагностики ПСЭ — необходимостью участия пациента (например, выявление астериксиса). Симптомы не специфичны и отличаются большим разнообразием. Основной и наиболее весомый критерий определения степени ПСЭ — состояние сознания. Остальная симптоматика имеет подчиненное значение.

*Сознание* при латентной ПСЭ не нарушено. При явной ПСЭ снижение уровня сознания начинается с расстройства сна и может достигать степени глубокой комы. Ранним и наиболее характерным признаком является сонливость, затем нарушение ритма сна и бодрствования. Типичны апатия, заторможенность. Речь больных становится медленной, невнятной, монотонной, ответы краткими. Кома вначале выглядит как нормальный сон, но затем больной перестает реагировать на раздражители.

*Снижение интеллекта* начинается на стадии латентной ПСЭ, при нормальном сознании, причем нарушения «практического» интеллекта развиваются раньше вербального. Это проявляется в снижении способности выполнять технические операции, требующие высокой концентрации и квалификации, в том числе вождение автомобиля. Поэтому работники умственного труда с латентной ПСЭ выявляются позже, чем работники-ремесленники. Для людей, занимающихся умственным трудом, это имеет значение в тех ситуациях, когда их работа связана с быстрыми реакциями, необходимостью быстрого и гибкого решения сложных проблем, мелкими и точными моторными движениями. Клинически изменения интеллекта при латентной ПСЭ выявить невозможно — для этого имеются специальные психометрические тесты. При манифестной ПСЭ наблюдаются явные признаки снижения интеллекта, которые обычно обратимы, но могут становиться необратимыми.

*Личность и поведение* больных на ранних стадиях ПСЭ не меняются. Первым ранним симптомом является эйфория, хотя у некоторых пациентов развивается депрессия. В дальнейшем наблюдаются выраженные изменения личности — бесцельные действия, беспокойство или апатия. В этом состоянии больные могут представлять опасность для самих себя и окружающих (пожар от брошенной сигареты, падение с лестницы и т. п.).

*Градация ПСЭ.* Клиническая картина ПСЭ находится в широком диапазоне — от трудно уловимых отклонений, определяемых только психометрическими тестами, до глубокой комы. Градация ПСЭ основана прежде всего на оценке ментального статуса. Наиболее характерным симптомом и почти визитной карточкой ПСЭ является астериксис или хлопающий тремор.

*Латентная (субклиническая) энцефалопатия.* Начальная степень ПСЭ имеет очень мало проявлений и определяется терминами «латентная», или «субклиническая». Латентная ПСЭ является наиболее частым осложнением цирроза печени — у 30–84 % больных; вариабельность результатов связана с различиями в определении понятия, способами диагностики и индивидуальными особенностями пациентов.

Больные циррозом печени с латентной ПСЭ представляют важную категорию для своевременного наблюдения и лечения с целью профилактики ее прогрессирования.

*Манифестная (явная) энцефалопатия.* ПСЭ I–IV степени характеризуется выраженными клиническими симптомами, легко распознается и называется «манифестной», или «явной». Является специфическим большим осложнением цирроза печени с плохим прогнозом. Отмечается у 26 % больных циррозом печени в течение 5 лет после установления диагноза. Тяжелая энцефалопатия (III–IV степени) определяется как острая и требует интенсивного стационарного лечения. Энцефалопатия I–II является умеренной, протекает обычно хронически и может лечиться амбулаторно.

**Течение ПСЭ.** ПСЭ при циррозе печени может протекать хронически и в виде острых эпизодов. Для хронического течения свойственна нерезкая выраженность клинических проявлений — I–II степень. Наоборот, острые эпизоды характеризуются выраженными симптомами — III–IV степень, — которые обычно развиваются под влиянием провоцирующих факторов (табл. 4), реже — спонтанно. Большинство случаев ПСЭ обратимы, поддаются лечению. Некоторые пациенты имеют прогрессирующие тяжелые синдромы — деменцию, спастические парепарезы, церебральную дегенерацию, экстрапирамидные двигательные расстройства, ассоциированные со структурными изменениями нервной системы.

Таблица 4

**Факторы, провоцирующие ПСЭ у больных циррозом**

Факторы	Механизмы
Нагрузка пищевым белком Запор Желудочно-кишечные кровотечения Инфекции, переливание крови	Повышенная продукция аммиака
Системный алкалоз	Повышенная диффузия аммиака через гематоэнцефалический барьер
Дегидратация (ограничение жидкости,	Уменьшение метаболизма токсинов

диуретический эффект, избыточный парацетез, диарея) Артериальная гипотензия (кровотечение, периферическая сосудистая дилатация) Артериальная гипоксемия Анемия	вследствие гипоксии печени
Прием бензодиазепинов	Активация центральных ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов
Прием других психотропных лекарств	Присоединение эффекта депрессии ЦНС

Окончание табл. 4

Факторы	Механизмы
Портосистемное шунтирование: спонтанное, хирургическое	Уменьшение печеночного метаболизма вследствие шунтирования портальной крови
Прогрессирование повреждения паренхимы печени Развитие гепатомы	Уменьшение печеночного метаболизма токсинов вследствие снижения функциональных резервов печени

### Спонтанный бактериальный перитонит

Бактериальные инфекции являются частым осложнением цирроза печени — наблюдаются у 30–50 % больных, включая случаи поступления с инфекцией и развития ее в стационаре. В структуре инфекционных осложнений наиболее частые — СБП (44,3 %), инфекции мочевыводящих путей (26,2 %), пневмония (16,4 %), бактериальная эмпиема плевры на фоне гидроторакса (13 %), бактериемия (4,9 %); редкие — инфекционный эндокардит, менингит, легочный и внелегочные формы туберкулеза, гнойный холангит. Повышенная склонность к развитию бактериальных инфекций обусловлена снижением специфической резистентности организма больных циррозом в связи с нарушением обезвреживающей, белково-синтетической и иммунной систем печени.

Специфичным для цирроза является СБП. Представления о нем сформировались в последние 30 лет, хотя описания случаев этого осложнения имелись и ранее. СБП определяется как инфицированный асцит при отсутствии повреждения ЖКТ. Это частое и тяжелое осложнение у пациентов с циррозом печени и асцитом с плохим прогнозом отмечается с частотой от 4 до 30 %, преимущественно с классом С по Child–Pugh. Наряду с инфекцией мочевыводящих путей и пневмонией СБП является типичным инфекционным заболеванием у больных циррозом печени. Показатель частоты СБП зависит от срока наблюдения — чем он дольше, тем чаще регистрируется осложнение.

Клиническое значение СБП велико: продолжительность жизни пациентов после его развития сокращается, так как он плохо поддается лече-

нию, склонен к рецидивам и сопровождается риском развития почечной недостаточности. Летальность при СБП — 30–50 %.

**Патогенез.** СБП является результатом инфицирования асцитической жидкости во время эпизодов транзиторной бактериемии на фоне снижения иммунитета у больных циррозом печени (дефицит комплемента, нарушение функции нейтрофилов и ретикулоэндотелиальной системы). Основным резервуаром возбудителей является толстый кишечник — способствуют инфицированию брюшины отек слизистой кишечника и повышение ее проницаемости, которые развиваются в рамках портальной гипертензии. Бактериemia развивается при транслокации кишечной микрофлоры в лимфатическую систему и затем системный кровоток. Вероятность развития СБП выше у пациентов с избыточным ростом бактерий в тонкой кишке, который развивается на фоне нарушений моторики кишечника. Исследованиями показано, что усиление кишечной моторики и укорочение времени ороекального транзита под воздействием прокинетики цисаприда ассоциируется с уменьшением роста грамотрицательных бактерий и транслокации их в лимфу и кровь. Свойством ускорять кишечный транзит наряду с его традиционным эффектом (снижение портального давления) обладает пропранолол. В качестве источника инфицирования принимается во внимание также инфекция в мочевыводящих путях и легких, маточных трубах. Определенное значение имеют инвазивные диагностические и лечебные процедуры (например, склерозирование варикозных вен пищевода). Однако риск инфицирования во время парацентеза при стерильной работе исключается.

Способствующим фактором, свидетельствующим о низкой резистентности асцитической жидкости, и простым индикатором этого является низкое содержание в ней белка. При низком уровне белка отмечается и более низкое содержание в асцитической жидкости IgA и IgG, компонентов комплемента, а также снижение опсонизирующей активности. Показано, что при концентрации белка < 10 г/л риск развития СБП возрастает в 6–10 раз. СБП наблюдается преимущественно у больных циррозом с выраженными нарушениями функции печени, чаще имеющих класс тяжести С по Child–Pugh. Повышает риск СБП также острое кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта. Данные о взаимосвязи частоты СБП и этиологии цирроза противоречивы. Отсутствует также общепринятая точка зрения о различиях в частоте возникновения СБП в домашних и больничных условиях.

СБП в абсолютном большинстве случаев развивается под воздействием одного из возбудителей (мономикробная флора). Преобладают грамотрицательные бактерии. Наиболее часто регистрируются *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, реже — другие стрептококки, стафилококки. Хотя концентрация бактерий в асцитической жидко-

сти при СБП низкая, содержание гранулоцитов и цитокинов (ФНО и интерлейкина-6) очень высокое.

**Клиника СБП.** СБП может проявляться признаками, присущими перитониту вообще, но часто характерные его симптомы незначительны или отсутствуют. Так, боли в животе наблюдаются только у 60 % больных, напряжение передней брюшной стенки — 50 %. У 10–33 % больных СБП бывает абсолютно бессимптомным. Вместе с тем, некоторые явления могут быть спровоцированы СБП — лихорадка (50–80 % больных), развитие и усугубление ПСЭ (60 %), артериальная гипотония (10–15 %), резистентность к терапии асцита, ухудшение функции почек и общего состояния — и поэтому должны приниматься во внимание. В связи с невыраженностью клинических симптомов диагноз СБП не может быть установлен клинически — «клинический диагноз» в этом случае является некорректным. Поэтому при ухудшении состояния пациента, имеющего факторы риска СБП, необходимо оценить ситуацию и обсудить необходимость абдоминального парацентеза.

**Диагноз СБП.** Диагностика СБП осуществляется на основании исследования асцитической жидкости — выявления возбудителей и/или подсчета гранулоцитов. Поэтому диагностический парацентез должен выполняться у всех больных, поступающих в стационар и при появлении новых симптомов или признаков декомпенсации (боль, повышение температуры, изменение психического статуса, почечная недостаточность, ацидоз, периферический лейкоцитоз, гастроинтестинальное кровотечение). Обнаружение в асцитической жидкости  $> 250$  клеток/мм<sup>3</sup> ( $0,25 \times 10^9$ /л) при отсутствии очевидного внутриабдоминального или хирургического источника инфекции является признаком СБП. Содержание  $> 250$  клеток/мм<sup>3</sup> и  $> 500$  клеток/мм<sup>3</sup> как признаки СБП характеризуются, соответственно, чувствительностью 84 % и 80 %, специфичностью 93 % и 97 %, диагностической значимостью 90 % и 92 %.

Бактериологические культуры и окраска по Граму должны выполняться для верификации перитонита, однако большинство случаев предполагаемого СБП дают отрицательные результаты после бактериологического исследования. Концентрация возбудителей в жидкости низкая — часто 1 бактерия в 1 мл, а выделение бактерий из асцитической жидкости удаётся при наличии в ней более 500 лейкоцитов/мм<sup>3</sup> или 250 нейтрофилов/мм<sup>3</sup>. Повышает результативность исследования использование для бактериологического исследования больших объемов асцитической жидкости (10 мл) и усовершенствованных методик. Могут быть использованы биохимические тесты — содержание глюкозы, равное таковому сыворотки крови, низкая активность лактатдегидрогеназы — однако они менее информативны.

Больной с ОАЛГ рассматривается как особый случай. Для таких пациентов характерны лихорадка, лейкоцитоз, абдоминальные боли — симпто-

мы, которые могут маскировать СБП. При этом эти больные могут иметь и СБП. Решающее значение имеет определение числа нейтрофилов в асцитической жидкости.

### **Гепаторенальный синдром**

Термин «гепаторенальный синдром» ранее использовался при любых сочетанных поражениях печени и почек. В настоящее время смысл его уточнен. ГРС — функциональная острая почечная недостаточность у больных с выраженным нарушением функции печени. Характеризуется тяжелым нарушением функции почек вследствие повышения резистентности почечных сосудов. У пациентов, имеющих асцит, в 18 % случаев ГРС развивается в течение 1 года и у 39 % — в течение 5 лет. В целом ГРС наблюдается у 40 % больных циррозом с асцитом в ходе естественного течения заболевания.

*Провоцирующие факторы:* ГРС развивается при декомпенсации болезни печени, плохой компенсации асцита, после нарушений висцеральной или системной гемодинамики. У части больных ГРС может быть связан с гастроинтестинальным кровотечением, приемом НПВС или нефротоксичных агентов, гиповолемией, прогрессирующей печеночной недостаточностью, чрезмерной терапией диуретиками.

Выявлены факторы, способные прогнозировать развитие ГРС:

- низкая концентрация натрия в сыворотке крови ( $< 133$  мэкв/л);
- высокая активность ренина в плазме ( $> 3,5$  нг/мл);
- отсутствие гепатомегалии.

**Патогенез.** Патогенез ГРС не достаточно ясен. Ведущей считается гипотеза о роли выраженной гипоперфузии почек из-за тяжелой почечной вазоконстрикции, обусловленной активацией различных вазоконстрикторных систем (ренин-ангиотензиновой, симпатической нервной системы, повышения уровня вазопрессина и эндотелина), направленной на восстановление эффективного артериального кровотока. Спазм почечных сосудов возникает в ответ на дилатацию сосудистого русла у больных циррозом печени с портальной гипертензией, обусловленную циркуляцией вазодилататоров (оксида азота, глюкагона и др.). Предполагается, что ГРС является экстремальным проявлением гиповолемии системного артериального кровотока вследствие вазодилатации. Дисбаланс в продукции вазоконстрикторов и вазодилататоров, который характеризуется усилением артериального кровотока внутренних органов и уменьшением почечного кровотока вследствие сильной ренальной вазоконстрикции, возможно, и является причиной развития почечной недостаточности. Ренальные вазодилататоры, прежде всего простагландины, в целом компенсируют вазоконстрикцию — в норме ренальный кровоток характеризуется ауторегуляцией. При ГРС компенсаторные механизмы не состоятельны, например снижена продук-

ция простагландина Е. Анатомически почки у больных с ГРС не изменены и, будучи использованными в качестве донорских, нормально функционируют в организме реципиента. Восстанавливается функция почек и у больного циррозом с ГРС после успешной трансплантации печени. Это доказывает роль нейрогуморальных факторов в развитии ГРС.

**Диагностика ГРС.** ГРС проявляется азотемией, олигурией, гипонатриемией, снижением экскреции натрия, отсутствием изменений в осадке мочи, системной гипотензией, выраженными нарушениями гемодинамики. *Существуют диагностические критерии ГРС (International Ascites Club, 1994):*

1) наличие острого или хронического заболевания печени с выраженной печеночной недостаточностью и портальной гипертензией;

2) клубочковая фильтрация по эндогенному креатинину ниже 40 мл/мин или содержание креатинина сыворотки выше 0,125 ммоль/л;

3) отсутствие шока, бактериальной инфекции, данных о применении нефротоксичных препаратов в момент развития нарушения функции почек или непосредственно перед появлением признаков почечной недостаточности;

4) отсутствие желудочно-кишечной (повторная рвота или выраженная диарея) или почечной потери жидкости (снижение веса более чем на 500 г/сутки в течение нескольких дней у больных с асцитом без периферических отеков или 1000 г/сутки у больных с периферическими отеками);

5) отсутствие улучшения почечной функции (снижения сывороточного креатинина до 0,125 ммоль/л и ниже или увеличения клубочковой фильтрации до 40 мл/мин и выше) после отмены мочегонных препаратов и внутривенного введения 1,5 л жидкости;

6) протеинурия менее 5 г/л и отсутствие ультразвуковых признаков обструкции мочевыводящих путей или поражения паренхимы почек.

*Дополнительные диагностические критерии:*

1) объем мочи менее 500 мл/сутки;

2) содержание натрия в моче ниже 10 мэкв/л;

3) осмолярность мочи выше осмолярности плазмы;

4) эритроциты в моче менее 50 в поле зрения при малом увеличении;

5) содержание натрия в сыворотке крови менее 130 мэкв/л.

На практике о ГРС говорят при суточном диурезе менее 100 мл и быстром нарастании азотемии у больного циррозом при отсутствии других причин почечной недостаточности.

Хотя диагностические критерии определяют бактериальную инфекцию как фактор, исключаящий ГРС, СБП большинством авторов рассценивается как один из главных факторов развития и тяжелого течения ГРС.

*Предикторами ГРС являются:*

– напряженный асцит у больного с плохой функцией печени;

- быстрый рецидив асцита после парацентеза;
- интенсификация диуретической терапии;
- снижение содержания натрия в моче при малом ее объеме;
- повышение уровня сывороточного креатинина и азота мочевины крови при осмолярности ниже, чем мочи;
- прогрессирующее снижение гломерулярной фильтрации;
- гипонатриемия;
- СБП.

### **Портальная гипертензивная гастропатия**

Известно, что у больных циррозом печени обычно наблюдаются изменения слизистой оболочки желудка, которые получили название ПГГП. Наиболее часто они отмечаются при наличии варикозных вен в пищеводе или желудке. Их сущность, взаимосвязь с портальной гипертензией и кровотечениями из верхних отделов пищеварительного тракта установлены только недавно — в последнее десятилетие. ПГГП является второй причиной гастроинтестинальных кровотечений у больных циррозом печени. Хотя эти кровотечения редко угрожают их жизни, однако могут быть причиной хронических кровопотерь. Увеличивает риск кровотечения прием НПВС.

Частота ПГГП — от 7 до 98 % (колебания результатов зависят от подбора пациентов). Выраженность проявлений может меняться от исследования к исследованию, в процессе лечения.

Патогенез ПГГП заключается в дилатации и эктазии сосудов слизистой оболочки, микроциркуляторных нарушениях подслизистой с открытием артериовенозных шунтов. Гемодинамические расстройства ассоциируются с уменьшением толщины слоя слизи на поверхности слизистой оболочки желудка.

**Диагностика ПГГП.** Эндоскопия занимает центральное место в диагностике ПГГП. Эндоскопические признаки изменения слизистой оболочки желудка имеют две степени тяжести:

I степень — поверхностная гиперемия слизистой оболочки сетчатого характера (мозаичная сеть белых участков с эритематозными пятнами в центре);

II степень — множественные вишнево-красные пятна, диффузное кровотечение слизистой оболочки. Изменения могут меняться во времени — уменьшаться, увеличиваться или колебаться.

Гистологически эти повреждения характеризуются эктазией капилляров слизистой оболочки, дилатацией подслизистых вен и подслизистым отеком, нечастыми мононуклеарными инфильтратами; при этом у вен появляются морфологические черты артериализации. Подслизистые артериолы имеют утолщенные стенки с пролиферацией эндотелия и элементов



адвентиция. Эти изменения не специфичны, признаки воспаления отмечаются нечасто. Суммарно комплекс изменений и определяется как ПГГП.

Общий сосудистый кровоток желудка у таких пациентов повышен. Увеличение подслизистых артерио-венозных сообщений уменьшает эффективный кровоток в слизистой, что в конечном итоге уменьшает ее резистентность в отношении повреждающих агентов. Отмечается обратная корреляция между индексом перфузии печени и желудка. Эти изменения являются почвой для формирования функциональных и структурных изменений.

**Осложнения ПГГП.** Частота острых кровотечений вследствие ПГГП мала (менее 3 % в течение 3 лет), хронических кровотечений — 10–15 % в год. Это составляет 4–38 % всех острых кровотечений при циррозе печени. После первого кровотечения рецидивы отмечаются очень часто — 62–75 %. Показатели тяжести кровотечений при ПГГП ниже, чем таковые при кровотечениях из варикозных вен пищевода и желудка.

### **Лечение цирроза печени**

**Питание больных циррозом печени.** Больные циррозом печени имеют тенденцию к гиперметаболическому статусу и для поддержания азотистого баланса нуждаются в большем, по сравнению со здоровыми, количестве белка. Большинство пациентов толерантны к потреблению нормального или повышенного количества белка без риска развития ПСЭ. У пациентов с тяжелой мальнутрицией могут использоваться препараты аминокислот. У части пациентов с интолерантностью к пищевому белку для поддержания нормального нервно-психического статуса могут использоваться препараты разветвленных аминокислот. Возможна модификация режима приема пищи, например еда на ночь.

**Общие принципы амбулаторного ведения больных компенсированным циррозом печени:**

1. Полноценное питание с учетом тяжести и доминирующего синдрома (табл. 5).
2. Физическая активность при ограничении тяжелых физических нагрузок.
3. Мероприятия по сохранению функциональной ткани печени:
  - полный отказ от алкоголя;
  - прекращение контакта с промышленными токсинами;
  - предотвращение заражения вирусами парентеральных гепатитов (ограничение частых инвазивных вмешательств, вакцинация против вируса гепатита В);
  - ограничение физиотерапии, фитотерапии, пищевых добавок;
  - ограничение минеральных вод с высоким содержанием натрия.

*Таблица 5*

### Общие правила питания больных циррозом печени

Клиническая ситуация	Основные принципы питания
Компенсированный цирроз, отсутствие специальных условий	Полноценное сбалансированное питание
Операции, инфекции, в т. ч. СБП	Повышенная энергетическая ценность пищи
Асцит	Строгое ограничение натрия
Синдром гипонатриемии	Ограничение жидкости
ПСЭ	Ограничение белка

**Лекарственная терапия цирроза печени.** Медикаментозное лечение цирроза печени состоит преимущественно в коррекции его осложнений и специфической терапии отдельных этиологических форм заболевания. Применение лекарственных препаратов у больных циррозом печени имеет свои ограничения с учетом их побочных действий (табл. 6). Вместе с тем имеется ряд лекарственных средств, которые направлены на улучшение метаболизма гепатоцитов, стабилизацию мембран, коррекцию холестаза и ослабление его симптомов. Эти препараты могут назначаться при различных этиологических формах цирроза при наличии признаков активности процесса холестаза.

Таблица 6

#### Ограничения употребления лекарств

Причина ограничения	Препараты
Замедление метаболизма лекарств	Гепарин, $\beta$ -блокаторы, антагонисты кальция, барбитураты, бензодиазепины, антибиотики и др.
Гепатотоксичность	Парацетамол, тетрациклин, изониазид и др.
Нефротоксичность	Аминогликозиды, цефалоспорины
Возможность развития резистентного асцита и ГРС	НПВП
Возможность развития ПСЭ	Бензодиазепины и др. психотропные средства
Усугубление ПСЭ	Психотропные средства

**Урсодезоксихолевая кислота.** Появление УДХК является самым большим прогрессивным достижением в лечении заболеваний печени последних десятилетий. Несмотря на то, что механизмы благоприятного терапевтического действия УДХК пока еще окончательно не расшифрованы, препарат считается рациональным средством и имеет возрастающее значение при лечении заболеваний печени, особенно характеризующихся холестазом, вне зависимости от его этиологии улучшающим клинические и лабораторные показатели у больных. УДХК является третичной желчной кислотой и у человека составляет незначительную (менее 5 %) долю пула желчных кислот. В отличие от других желчных кислот человека, УДХК гидрофильна. Как лекарственное средство она с 1975 г. используется для растворения холестериновых желчных кислот. В 1985 г. было обнаружено

благоприятное влияние УДХК у больных с диффузными болезнями печени, прежде всего с явлениями холестаза.

УДХК конкурентно ингибирует всасывание в кишечнике эндогенных липофильных токсичных желчных кислот, что приводит к вытеснению их из энтеро-гепатической циркуляции и общего пула желчных кислот. Таким образом, на фоне лечения УДХК у пациентов происходит дозозависимое изменение соотношения желчных кислот — УДХК становится основным компонентом желчи, тогда как содержание эндогенных желчных кислот (ХДХК, дезоксихолевой, ХК) снижается. Лечебное действие УДХК связывают с рядом эффектов, основные из которых следующие:

- образование небольших смешанных мицелл;
- уменьшение количества липофильных желчных кислот;
- образование неполярных димеров, которые включаются в мембраны гепатоцитов и обеспечивают прямое цитопротективное действие, направленное на стабилизацию мембран;
- влияние на иммунную систему;
- индукция холереза.

Накоплен положительный опыт применения УДХК в лечении ПБЦ, ПСХ, циррозов вирусной этиологии, алкогольной и токсической болезни печени (в том числе циррозов алкогольной, токсической и лекарственной этиологии). Специальным показанием для УДХК являются холестазы различной этиологии. Положительный эффект УДХК при многих видах патологии показан целым рядом контролируемых исследований.

Препараты УДХК (Ursofalk и Ursosan) выпускаются в капсулах по 250 мг. Назначаются по 10–15 мг/кг/сут (при ПБЦ — 13–15 мг/сут), обычно в несколько приемов в течение суток. Применение УДХК безопасно. Побочным эффектом может быть диарея.

***S-аденозил-L-метионин (Heptral).*** SAME является естественным метаболитом организма человека. Синтезируется из метионина с участием SAM-синтетазы. Будучи очень активным, принимает участие в процессах метилирования, сульфатирования, аминопропиловом обмене, что приводит к образованию ряда активных продуктов. Продукты его метаболизма участвуют во многих процессах в печени. Участие в процессах метилирования имеет отношение к синтезу фосфолипидов, которые обеспечивают текучесть мембран гепатоцитов. Нарушение структуры и текучести мембран может стать причиной внутрипеченочного (внутридолькового) холестаза, например, при алкогольной или токсической болезни печени. Таурин используется в процессе конъюгации желчных кислот, что увеличивает их растворимость и экскрецию. Глутатион является универсальным детоксицирующим агентом, который участвует в инактивации токсичных продуктов, что уменьшает воздействие их на печень. Важную роль в детоксикации играют также сульфаты. Участие SAME в аминопропиловом пути обуслов-

ливают его роль в регенерации печени. При заболеваниях печени отмечается дефицит SАМе, что явилось основанием для использования его в качестве лекарственного средства.

Имеется большой опыт применения SАМе и показана его эффективность при циррозах печени для коррекции ряда нарушений, особенно холестаза, печеночной энцефалопатии, предупреждения фиброза. Особенно показан SАМе при циррозах печени лекарственной, токсической и алкогольной этиологии.

Препарат *SАМе Heptral* выпускается в форме для инъекций (флаконы по 400 мг сухого вещества с приложением растворителя) и в таблетках по 400 мг. Может назначаться в/в, в/м и внутрь. Стандартный курс лечения — 14 ежедневных в/в вливаний по 800 мг и 14 дней приема таблеток по 1600 мг/день в 2 приема (утром и в 16 часов). Препарат практически не вызывает побочных явлений за исключением тошноты, изжоги.

**Гепатопротекторы.** Основными средствами этой группы являются экстракт плодов растения расторопши пятнистой (*Silybum marianum*) и эссенциальные фосфолипиды. Действующее вещество *расторопши пятнистой* — флавоноиды, которые обозначаются общим термином «силимирины». Наиболее действенным флавоноидом является силибинин. Флавоноиды обладают гепатопротективным и антитоксическим эффектами. Тормозят проникновение токсинов в клетки печени (показано на ядах бледной поганки), а также вызывают физико-химическую стабилизацию клеточной мембраны гепатоцитов. Антиоксидантный эффект препаратов обусловлен взаимодействием силибинина со свободными радикалами в печени и преобразованием их в менее токсичные соединения, тем самым прерывается процесс перекисного окисления липидов и дальнейшего разрушения клеточных структур. Силибинин стимулирует биосинтез белков и фосфолипидов и ускоряет регенерацию клеток печени.

Препараты *Carsil*, *Hepatofalk Planta*, *Legalon* имеют вид таблеток или капсул. *Hepatofalk Planta* кроме экстракта *Silybum marianum* содержит экстракт *Chelidonium majus* (чистотел большой), обладающий анальгетическим и спазмолитическим эффектами, и экстракт *Circuma xanthorrhiza* (яванский турмерик), имеющий холеретическое и холецистокинетическое свойства.

**Эссенциальные фосфолипиды** (субстанция ЕРL) — в качестве активного начала содержат диглицеридные эфиры холинофосфорной кислоты природного происхождения с преобладанием полиненасыщенных жирных кислот, в основном линолевой (около 70 %), линоленовой и олеиновой кислот. Являются основными элементами структуры клеточной мембраны и клеточных органелл печени. Вводимые извне в виде лекарственного препарата, эссенциальные фосфолипиды в организме оказывают нормализующее действие на метаболизм липидов, белков и на дезинтоксикацион-

ную функцию печени; восстанавливают и сохраняют клеточную структуру печени и фосфолипидзависимые энзиматические системы; тормозят формирование соединительной ткани в печени. Главный лечебный эффект эссенциальных фосфолипидов связан с их воздействием на мембрану гепатоцитов — восстановление ее целостности, изменение свойств (повышение текучести), активизация мембранных ферментов. Применительно к циррозу важным положительным моментом является их антифибротическая активность. Эффективность эссенциальных фосфолипидов показана в эксперименте и клинике при различных видах поражения печени, прежде всего алкогольной и токсической болезни.

Препарат эссенциальных фосфолипидов *Essentiale* содержит кроме того витамины и выпускается в капсулах, содержащих 300 мг активного вещества, и ампулах по 50 и 250 мг. В настоящее время ему на смену приходит новый препарат — *Essentiale Forte H*, отличие которого от старого заключается в отсутствии добавок витаминов. Лечение рекомендуется начинать с комбинированного применения внутривенных вливаний и приема per os. По мере улучшения состояния больного переходят на прием препарата внутрь — по 2 капсулы 3 раза в день. Оптимальный курс лечения составляет 3 мес. и при необходимости может быть продолжен или повторен. Отсутствие в препарате эссенциале форте Н витаминов позволяет применять его длительно без риска развития гипervитаминоза и аллергических реакций. Побочное действие наблюдается крайне редко и состоит в неприятных ощущениях в эпигастральной области.

**Кортикостероиды** применяются в лечении ПБЦ. Основным механизмом их действия — иммуносупрессивный. Дозы преднизолона — 10–20 мг/сут. Их назначение позволяет уменьшить клинические проявления и улучшить биохимические показатели. Недостатком кортикостероидной терапии является усугубление остеопороза, свойственного больным ПБЦ по причине мальабсорбции витамина Д, в связи с чем кортикостероиды используются нечасто.

**Профилактика геморрагических осложнений.** Нарушения свертывания крови, свойственные больным циррозом, обычно не являются причиной спонтанных кровотечений. В случае необходимости инвазивных процедур при низких показателях ПТИ и числа тромбоцитов следует предварительно провести вливание свежезамороженной плазмы или тромбоцитов. Развитие больших подкожных гематом — беспричинных или после умеренной травмы — может быть обусловлено спонтанным фибринолизом и являться предвестником катастрофических кровотечений. У таких пациентов инвазивные процедуры, в том числе экстракция зуба или венепункция, должны выполняться под прикрытием вливания ε-аминокапроновой кислоты. Дефицит витамина К наблюдается при циррозе в случаях холестаза, плохого питания или подавления бактериальной кишечной продук-

ции витаминов при антибактериальной терапии — у таких больных производите восполнение его дефицита.

**Выявление гепатоцеллюлярного рака.** В связи с повышенным риском развития у больных циррозом, особенно вирусной этиологии, гепатоцеллюлярного рака для своевременной его диагностики должны проводиться регулярный мониторинг  $\alpha$ -фетопротейна (каждые 4–6 мес.) и ультрасонография или КТ печени.

### Лечение осложнений цирроза печени

Больной циррозом печени при его декомпенсации и развитии осложнений нуждается в диетическом, медикаментозном, а в ряде случаев — эндоскопическом и хирургическом лечении. Для коррекции синдрома холестаза применяется УДХК, восполняется дефицит жирорастворимых витаминов (табл. 7).

Таблица 7

#### Лечение холестаза и ассоциированных метаболических расстройств

Лекарственные препараты	Средние дозы
Урсодезоксихолевая кислота	12–15 мг/кг/сут
Витамин А	50 000 МЕ внутрь 2 раза в мес.
Витамин Д	10 мг/нед. в/м
Витамин Е	200 мг/сут внутрь
Витамин К	266 мкг 2–3 раза в мес. внутрь
Препараты кальция	1–2 г/сут внутрь

**Декомпенсированный цирроз печени.** Декомпенсация цирроза характеризуется развитием многих осложнений и ассоциированных состояний, которые фактически определяют клиническую картину заболевания (классы В и С). Большинство случаев цирроза выявляется при его декомпенсации, часто при развитии тяжелых, фатальных осложнений.

*Основными осложнениями цирроза являются:* асцит, ПСЭ, кровотечения (варикозные, желудочные, кишечные), гидроторакс, отеки, ГРС, СБП, портальная гипертензивная гастропатия, геморрагический синдром, нарушения питания.

**Лечение асцита.** У больных циррозом печени с асцитом может иметь место ряд клинических ситуаций, подходы к лечению которых различные:

- умеренный асцит;
- напряженный асцит;
- рефрактерный асцит;
- синдром гипонатриемии;
- ГРС;
- СБП.

Если асцит впервые диагностирован, пациент должен быть госпитализирован для установления диагноза, исключения СБП, выявления и кор-

рекции других осложнений, обучения в отношении диеты и диуретиков, что является очень актуальным для достижения терапевтического эффекта. Далее лечение может проводиться в амбулаторных условиях, а показанием для госпитализации в последующем может стать массивный асцит или развитие осложнений. В клинической практике пациенты с асцитом часто госпитализируются в стационар для уточнения диагноза, коррекции лечения, купирования осложнений.

Алкоголь с/без гепатита С — частые причины цирроза с асцитом. Одной из принципиально важных ступеней лечения асцита при этих формах цирроза является исключение алкоголя. В течение месяца абстиненции может наступить регрессия обратимого компонента алкогольной болезни печени. В проспективных исследованиях у некоторых больных показана нормализация портального давления. В результате асцит может уменьшиться или может быть получен больший ответ на мочегонную терапию. Неалкогольная болезнь печени менее обратима, и при наличии асцита эти пациенты в индустриальных странах являются кандидатами для трансплантации печени. Перед началом лечения можно оценить прогноз в отношении возможного эффекта. Градиент альбумина между сывороткой крови и асцитической жидкостью помогает прогнозировать эффективность лечения: пациенты с высоким градиентом всегда хорошо отвечают на лечение. Прогностическое значение имеют базальные уровни экскреции натрия и калия с мочой. Прогноз достоверно лучше при экскреции натрия  $>10$  мэкв/100 мл, чем  $< 10$  мэкв/100 мл. У больных с асцитом экскреция натрия обычно не превышает 5 мэкв/л, а в тяжелых случаях 1 мэкв/л.

Возможные методы лечения асцита:

- ограничение приема натрия;
- постельный режим;
- прием диуретиков;
- серийные парацентезы;
- перитонеовенозный шунт;
- портосистемное шунтирование;
- трансъюгулярный портосистемный шунт (TIPS);
- трансплантация печени.

Лечение пациента с асцитом сопряжено с риском осложнений, особенно это относится к диуретикам, поэтому должно проводиться ступенчато, и на каждой ступени требуется некоторое время для получения эффекта.

**Умеренный асцит.** Основная задача терапии — восстановление баланса натрия. Потеря воды и изменение веса прямо связаны с балансом натрия у пациента с асцитом, ассоциированным с портальной гипертензией. В норме суточные потери натрия составляют 88 ммоль (78 ммоль почечная и 10 ммоль непочечная экскреция). Уменьшение асцита можно ожидать, если количество вводимого натрия будет меньше выводимого. Достичь

этого можно, уменьшая потребление и/или увеличивая экскрецию натрия. Поэтому основными принципами лечения являются:

1) скрупулезное диетическое ограничение натрия (менее 88 ммоль/день = 2000 мг/день);

2) увеличение натрийуреза с помощью орального приема диуретиков.

Ограничение приема натрия основывается на ограничении продуктов питания с высоким содержанием натрия: сельдь, колбасные изделия, сыры, хлеб, бисквит, овощные консервы. Вместе с тем, было установлено, что сокращение употребления натрия до 40 ммоль и менее существенно не улучшает результаты лечения. При хорошем диурезе такое строгое ограничение приема натрия не является необходимым для большинства пациентов и может быть на уровне 1500–2000 мг/день. Часто предписываемое ограничение жидкости в настоящее время поддерживается лишь некоторыми специалистами и на самом деле необходимо только при снижении уровня сывороточного натрия < 130 ммоль/л.

Следует отметить, что значимое количество натрия больной может получить с некоторыми распространенными инфузионными растворами (табл. 8).

Таблица 8

**Содержание натрия в некоторых инфузионных растворах**

Раствор		Содержание натрия	
Наименование	Обычный объем, мл	мэкв	мг
Гемодез	400	94	2162
Полиглюкин	400	61,6	1417
Реополиглюкин	400	61,6	1417
Реоглюман	400	61,6	1417
Дисоль	500	55	1265
Трисоль	400	53,2	1224
Вамин	1000	100	2300
Инфезол 40	1000	40,2	925

**Постельный режим.** Положительным фактором является соблюдение постельного режима. Доказано, что в вертикальном положении у человека активируется система ренин–ангиотензин–альдостерон. Горизонтальное положение способствует увеличению эффективного кровотока и усилению диуреза.

Заметный начальный эффект общих мероприятий можно оценить только после 4-го дня лечения. Примерно у 20 % пациентов с асцитом благодаря только ограничению натрия и постельному режиму можно достичь успеха в лечении. Для этих больных характерно:

- впервые возникшие асцит и отеки;
- суточная экскреция натрия > 10 мэкв/л;
- нормальная клубочковая фильтрация;



- относительно нетяжелое поражение паренхимы печени;
- остро развившийся асцит;
- асцит, возникший после употребления большого количества натрия (минеральная вода с высоким содержанием натрия, антациды, слабительные).

Остальные нуждаются в медикаментозной или другой терапии.

**Диуретики.** Диуретики называют средством, разрушающим гордиев узел. Решение о диуретической терапии предпринимают обычно после 4 дней постельного режима и ограничения натрия. С помощью диуретиков решается задача увеличения суточной экскреции натрия с мочой  $> 78$  ммоль/сут. На фоне их приема больные должны соблюдать диету с ограничением натрия. При употреблении большого количества натрия даже прием диуретиков оказывается неэффективным. Существуют различные подходы к выбору диуретиков.

1. Обычный рекомендуемый начальный режим — однократный утренний прием дозы *спиронолактона* и *фуросемида*, начиная со 100 мг первого и 40 мг последнего. Такое соотношение препаратов дает возможность оптимально поддерживать нормокалиемию. Однократный прием позволяет увеличить точность выполнения назначений. Оральная доза обоих диуретиков может быть увеличена, если соотношение (100 мг спиронолактона/40 мг фуросемида) не дает адекватного ответа — необходимого снижения массы тела и натрийуреза (обычно через 3 дня). Максимальные дозы составляют 400 мг/день спиронолактона и 160 мг/день фуросемида.

2. Изолированное использование *спиронолактона* имеет сторонников — это рекомендуется у пациентов с минимальным асцитом. Начальная доза спиронолактона — 100 или 200 мг. Примерно  $\frac{1}{3}$  пациентов не отвечают на его изолированный прием. Период полувыведения спиронолактона составляет 5 дней, и контролируемые исследования показали, что эффект изолированного его приема проявляется спустя 2 недели; в связи с этим стабильные результаты можно оценивать через 4 недели после начала лечения или увеличения дозы. При неэффективности начальной дозы спиронолактона ее увеличивают (через каждые 3 дня), достигая максимальной (400 мг). Если отсутствует ответ на максимальную дозу спиронолактона, больному добавляют фуросемид. Спиронолактон наиболее эффективен при исходной экскреции натрия  $> 10$  ммоль/л; при меньшей экскреции эффект препарата слабый. У части пациентов с изолированным приемом спиронолактона через 2 недели развивается гиперкалиемия.

3. Изолированный прием *фуросемида* менее эффективен по сравнению со спиронолактоном, а, по мнению некоторых исследователей, у больных циррозом печени с асцитом не показан. Быстрый эффект натрийуреза в начале приема фуросемида приводит в дальнейшем — из-за периферической вазодилатации с последующей активацией гормональных и нервных стимулов — к феномену рикошета. Особенно быстро этот эффект развива-

ется после в/в введения фуросемида. Хорошая усвояемость фуросемида у пациентов с циррозом, с одной стороны, и быстрое уменьшение клубочковой фильтрации, ассоциированное с в/в введением фуросемида, с другой, делают оральный прием этого диуретика предпочтительным. Изолированный прием фуросемида может сопровождаться гипокалиемией.

Определение оптимальной дозы диуретиков проводится у каждого пациента в течение некоторого времени путем ее титрования под контролем снижения веса и натрийуреза. В приеме фуросемида у больных необходимо делать перерывы (например, принимать препарат через день), особенно при гипокалиемии. Пациенты с паренхиматозными заболеваниями почек, например диабетической нефропатией, IgA-нефропатией, имеют сниженную толерантность к спиронолактону и гиперкалиемию.

Диуретики длительного действия — тиазиды, этакриновая кислота — менее показаны, поскольку они действуют длительно, и на их фоне трудно контролировать баланс электролитов. Имеется опыт применения других диуретиков, однако они распространены гораздо меньше. Амилорид может заменить спиронолактон, однако он более дорогой и, согласно данным контролируемых исследований, менее эффективный. Торасемид — петлевой диуретик — обладает по сравнению с фуросемидом большим периодом полувыведения и у некоторых пациентов более эффективен, чем фуросемид. Новые диуретики должны пройти испытания, прежде чем будут введены в широкое применение.

Контролируемые исследования показали, что диетические ограничения натрия и режим двойного приема диуретиков эффективны у 90 % больных с асцитом. Положительный результат состоит в контроле асцита, снижении числа эпизодов госпитализации, поддержании нормокалиемии.

Терапия диуретиками небезопасна. Ее конечной целью должен быть «контроль» асцита, т. е. медленное уменьшение количества асцитической жидкости без побочных эффектов. При приеме диуретиков необходимо контролировать ряд параметров:

- массу тела;
- показатели сыворотки крови — креатинин, натрий, калий;
- нервно-психический статус.

Доза диуретиков подбирается под контролем массы тела больного. Следует проводить ежедневное взвешивание, и доза диуретиков должна быть такой, чтобы потеря веса составляла 1 кг/день у пациентов с асцитом и периферическими отеками и 500–750 г/день — с одним асцитом. Такие правила имеют физиологическое обоснование: абсорбция асцитической жидкости составляет 300–500 мл/сут при спонтанном диурезе, а верхний лимит — 700–900 мл/сут.

**Амбулаторное ведение больных с асцитом.** После выписки из стационара поддерживающее лечение больных циррозом с асцитом включает:

1) обучение слежению за ограничением натрия в пище (менее 2001 мг/день = 88 ммоль/день);

2) оральный прием диуретиков.

Обычно принимается 100–200 мг/сут спиронолактона и 40–80 мг/сут фуросемида через день в сочетании с препаратами калия. Один раз в месяц нужно исследовать содержание калия, натрия и креатинина. В дальнейшем, при возможности, отменяют вначале фуросемид, затем спиронолактон, расширяют диету с увеличением количества натрия. Некоторая часть больных после успешной терапии в стационаре, приведшей к ликвидации асцита, может в дальнейшем обходиться без диуретиков. Обычно это пациенты с недавно возникшей первой декомпенсацией. Однако большинство больных наряду с ограничением натрия должны принимать диуретики в индивидуальном режиме.

Часть пациентов со временем не отвечают на лечение диуретиками или у них развиваются осложнения, ассоциированные с их применением. Такой асцит называют рефрактерным.

**Рефрактерный асцит** — асцит, который не мобилизуется или рано рецидивирует (в том числе и после терапевтического парацентеза) в ответ на медикаментозную терапию. Термин «рефрактерный асцит» включает два подтипа: «диуретик-рефрактерный асцит» и «диуретик-неподатливый асцит».

**Диуретик-рефрактерный асцит** — асцит, который не мобилизуется или рано рецидивирует (в том числе после терапевтического парацентеза) в ответ на ограничение натрия (50 ммоль/день натрия в пище) и терапию диуретиками (снижение массы тела менее 200 г/день в течение последних 4 дней интенсивной диуретической терапии — спиронолактон 400 мг/день и фуросемид 160 мг/день, экскреция натрия менее 50 ммоль/день).

**Диуретик-неподатливый асцит** — асцит, который не мобилизуется либо рано рецидивирует или при котором не предотвращается развитие диуретик-индуцированных осложнений, препятствующих лечению эффективными дозами диуретиков.

Обычно судить о рефрактерности асцита можно спустя 4 недели от начала лечения, которое проводилось по всем правилам. Контролируемые исследования показали, что рефрактерны к лекарственной терапии менее 10 % пациентов с цирротическим асцитом. Причины развития рефрактерного асцита различны: избыточный прием натрия, диетические нарушения, небрежные назначения и неадекватные дозы диуретиков, гипокалиемия, нестероидные противовоспалительные средства, прогрессирование паренхиматозного заболевания печени, спонтанный бактериальный перитонит, развитие хилезного асцита, развитие синдрома Бадда–Киари.

Перед тем, как признать асцит рефрактерным, необходимо уточнить соблюдение пациентом диеты и приема диуретиков. Избыточное употребле-

ление натрия и неадекватная диуретическая терапия — наиболее частые причины «рефрактерного асцита», но он не рассматривается как истинно рефрактерный. Это же можно сказать и о НПВП, которые подавляют синтез почечных простагландинов и могут обусловить почечную недостаточность и задержку жидкости.

Истинно рефрактерный асцит обычно обусловлен тяжелыми осложнениями цирроза печени. Причиной развития рефрактерного асцита может стать прогрессирование заболевания печени, в том числе вследствие развития гепатоцеллюлярной карциномы. СБП или развитие хилезного асцита вследствие разрыва расширенного лимфатического протока переводят асцит в разряд рефрактерного. К ухудшению течения асцита может привести развитие синдрома Бадда–Киари, который сопровождается болями в правом подреберье или гепатомегалией.

Выбором для пациентов, рефрактерных к рутинной терапии, могут стать:

- серийные терапевтические парацентезы;
- хирургические методы (трансплантация печени);
- перитонеовенозный шунт.

**Серийные терапевтические парацентезы.** Серийные терапевтические парацентезы с выведением больших объемов жидкости эффективны для контроля асцита и известны со времен античной Греции и Рима. Парацентезы не очень популярны из-за боязни осложнений (гиповолемии, ПСЭ, гипонатриемии), однако достаточно эффективны. Наиболее противоречивые точки зрения существуют относительно влияния процедуры парацентеза на системную гемодинамику.

Хорошо известно, что парацентез с эвакуацией большого объема жидкости без восполнения объема плазмы приводит к гиперактивации эндогенных систем вазоконстрикторов. Патогенез этих изменений, которые были названы постпарацентезными гемодинамическими расстройствами, не ясен. Предполагается, что эвакуация больших объемов асцитической жидкости приводит к вазодилатации внутренних органов с последующей вазоконстрикцией. Последними исследованиями показано, что эти гемодинамические расстройства не являются обратимыми, имеют негативное влияние на развитие болезни, приводят к усилению реаккумуляции асцита и необходимости увеличения диуретической терапии. Пациенты, у которых имелись постпарацентезные гемодинамические расстройства, имеют меньшую выживаемость. Способом, который, возможно, предупреждает эти осложнения, является назначение плазмозамещающих растворов, прежде всего альбумина.

Рядом контролируемых исследований изучена необходимость сочетать парацентез с вливаниями альбумина или коллоидных растворов. Вместе с тем, в последние 10 лет отношение к лечебному парацентезу в мире

изменилось — он признан наиболее эффективным, недорогим и безопасным способом контроля асцита.

Проведенные исследования показали, что:

1) парацентез более эффективен, чем диуретики в устранении асцита (96,5 против 72,8 %);

2) парацентез плюс в/в вливание альбумина не вызывает достоверного изменения функции печени или почек, уровня электролитов, системной гемодинамики, активности ренина плазмы, концентрации в плазме норадреналина, вазопрессина;

3) частота побочных эффектов, таких как азотемия, гипонатриемия, печеночная энцефалопатия, заметно ниже у пациентов, леченных парацентезами, чем диуретиками;

4) продолжительность госпитализации короче у пациентов, лечившихся парацентезами, чем диуретиками.

По сводным данным S. Sherlock, 50 % гепатологов Европы используют парацентез до начала диуретической терапии, при этом одни полностью удаляют асцитическую жидкость, другие считают достаточным лишь уменьшение асцита до облегчения симптомов.

Рядом контролируемых исследований показано, что парацентез с эвакуацией больших объемов жидкости у больных циррозом с напряженным асцитом надежнее и эффективнее, чем терапия диуретиками, однако это не является терапией первой линии для всех пациентов с асцитом. Пациенты с коротким анамнезом цирроза, с чувствительным к диуретикам асцитом должны лечиться диуретиками, а не парацентезами. Хронические терапевтические парацентезы признаются терапией второй линии, они должны резервироваться для 10 % пациентов с рефрактерным к диуретической терапии асцитом. Режим лечения диуретиками напряженного асцита такой же, как умеренного.

***Общие правила лечения диуретиками больного циррозом печени:***

1. Цель диуретической терапии — контроль асцита, т. е. медленное уменьшение количества асцитической жидкости без побочных эффектов.

2. Определение оптимальной дозы диуретиков проводится у каждого пациента в течение некоторого времени путем ее титрования под контролем снижения веса.

3. Дозу диуретиков необходимо увеличивать постепенно, не чаще 1 раза в 4 дня.

4. Оптимальной считается комбинированная терапия спиронолактоном и фуросемидом с пропорциональным, при необходимости, увеличением их доз.

5. Если лечение асцита начинается с изолированного приема спиронолактона, его эффект проявляется только через 2 недели.

6. Изолированный прием фуросемида не является оптимальным, так как быстрый начальный эффект натрийуреза приводит в дальнейшем к быстрому снижению эффективности препарата, особенно это выражено при в/в введении фуросемида; хорошая его усвояемость у пациентов с циррозом печени делает пероральный прием фуросемида предпочтительным.

7. Другие диуретики (кроме спиронолактона и фуросемида) пока не прошли испытания у больных циррозом печени

8. Диетические ограничения приема поваренной соли.

***Осложнения терапии диуретиками:***

1. Диуретик-индуцированная ПСЭ — развитие печеночной энцефалопатии при отсутствии других провоцирующих факторов.

2. Диуретик-индуцированная почечная недостаточность — повышение суточного креатинина более чем на 100 % или до уровня выше 152 мкмоль/л у больных асцитом, отвечающим на диуретическую терапию.

3. Диуретик-индуцированная гипонатриемия — снижение концентрации натрия в сыворотке крови более чем на 10 ммоль/л или до уровня ниже 125 ммоль/л.

4. Диуретик-индуцированная гипо- или гиперкалиемия — снижение концентрации калия в сыворотке крови до уровня менее 3 ммоль/л или повышение до уровня более 6 ммоль/л.

**Лечение кровотечения из варикозных вен пищевода.** Методы лечения варикозных кровотечений:

1. Лекарственная терапия.

2. Балонная тампонада (зонды Sengstaken–Blakemore, Linton–Nachlas).

3. Эндоскопические методы (склеротерапия, облитерация, лигирование).

4. Хирургические методы (прошивание варикозных вен, портосистемное шунтирование — декомпрессионные портокавальные анастомозы, транссекция пищевода).

5. Трансплантация печени.

6. Трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт (TIPS).

**Лекарственная терапия.** Лекарственная терапия дает хорошие результаты при лечении портальной гипертензии и используется в трех случаях:

1) профилактика первого эпизода кровотечения из варикозных вен пищевода;

2) лечение острого эпизода кровотечения;

3) профилактика повторных кровотечений.

Предложено и испытано множество лекарственных средств — вазоконстрикторов и вазодилататоров — их число превышает 50. На практике используется ряд препаратов с доказанным эффектом — вазоконстрикторы и вазодилататоры:

- вазопрессин и его аналог (терлипрессин);
- неселективные  $\beta$ -блокаторы (пропранолол, надолол);
- нитраты (изосорбид моонитрат, изосорбид динитрат);
- соматостатин и его аналог (октреотид).

**Механизм действия фармакологических средств.** Вазоконстрикторы (вазопрессин, терлипрессин), неселективные  $\beta$ -блокаторы (пропранолол, надолол) индуцируют вазоконстрикцию внутренних органов с уменьшением портального и коллатерального кровотока. Препараты модифицируют висцеральный кровоток у больных циррозом печени — при этом уменьшается кровоток по vv. azygos, коллатеральная циркуляция, включая варикозные вены пищевода. Селективные  $\beta$ -блокаторы менее эффективны. Вазодилататоры — нитроглицерин и пролонгированные нитраты (изосорбид моонитрат и динитрат) — снижают портальный кровоток и давление посредством периферической вазодилатации. Соматостатин является естественным полипептидом, обладающим рядом ингибиторных эффектов на ЖКТ (прежде всего, подавление секреции желудка, поджелудочной железы и кишечника). Имеет способность уменьшать портальный кровоток — как путем прямого селективного эффекта на гладкую мускулатуру мезентериальных сосудов, так и опосредованно — через подавление высвобождения вазодилиатирующих пептидов.

**Профилактика первого кровотечения.** У каждого пациента с циррозом без осложнений портальной гипертензии должна быть проанализирована степень вероятности варикозного кровотечения. При наличии риска рассматривается вопрос о его профилактике. Согласно Baveno III, профилактическому лечению подлежат все пациенты с венами большого размера (более 5 мм), а дополнительные эндоскопические признаки не влияют на показания к лечению. Лекарственная терапия является основой профилактики первого кровотечения (табл. 8).

Таблица 8

**Медикаментозная профилактика варикозных кровотечений**

Препараты	Дозы и способ введения
Пропранолол	80 мг/день per os начальная доза, 320 мг/день per os максимальная доза
Надолол	20 мг/день per os начальная доза, 240 мг/день per os максимальная доза
Изосорбида моонитрат	20 мг per os 2 раза/сут (утром и через 7 часов после приема первой дозы). Может применяться в комбинации с $\beta$ -блокаторами
Изосорбида динитрат	10–20 мг per os 4 раза/сут. При переносимости доза повышается. Может применяться в комбинации с $\beta$ -блокаторами

В соответствии с соглашениями Baveno II и Baveno III препаратами первой линии профилактики первого эпизода варикозного кровотечения являются неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы. Применяются с этой целью с 1981 г., их эффективность подтверждена 9 контролируемыми исследованиями и 3 метаанализами. Пропранолол высоко эффективен и применяется

в максимально переносимых дозах. Не установлено, насколько должно быть снижено портальное давление для предупреждения кровотечения, однако известно, что кровотечение не наблюдается при уменьшении градиента portoкавального давления ниже 12 мм рт. ст. Доза пропранолола, снижающая частоту сердечных сокращений на 25 % через 12 часов, снижает давление в портальной системе на 30 %, хотя это соотношение непостоянно.  $\beta$ -блокаторы уменьшают риск кровотечения на 45 %.

Используется комбинированное лечение:  $\beta$ -адреноблокаторы (например, надолол 40–60 мг/сут) + нитраты (изосорбид мононитрат 20 мг 2 раза/сут). Показано, что такая комбинация более целесообразна для при-  
менения больным пожилого возраста и с асцитом.

**Лечение острого кровотечения.** Лечение больных с острым кровотечением из варикозных вен часто бывает интенсивным, требует немедленной госпитализации в стационар, совместных усилий гепатолога, эндоскописта, хирурга, врача интенсивной медицины и характеризуется высокой стоимостью. Неотложная терапия направлена, прежде всего, на предупреждение и/или осторожную коррекцию гемодинамических нарушений, связанных с гиповолемией и шоком. Обнаружение значимых симптомов гиповолемии (систолическое давление < 90 мм рт. ст., тахикардия > 120 уд./мин, признаки периферической гипоперфузии) диктуют необходимость ингаляции кислорода, быстрых вливаний плазмы и крови. Согласно консенсусу Baveno III, переливание плазмы рекомендуется для стабилизации гемодинамики, а эритроцитарной массы — при снижении гематокрита до 25–30 %. Установлено, что объем переливаемой крови и кровезамещающих растворов имеет значение для исхода эпизода кровотечения. Результаты лучше при неполном восполнении объема кровопотери, поэтому важно не производить больших гемотрансфузий и инфузий большими объемами растворов. Чем больше крови переливается, тем выше риск рецидивов. Очень важным является аспирация крови из дыхательных путей, особенно у пациентов, находящихся в бессознательном состоянии. Необходимость коррекции коагулопатии и тромбоцитопении не определена.

Согласно Baveno III, эндоскопическое исследование после госпитализации должно быть выполнено по возможности быстро (в течение 12 часов), особенно у пациентов с клинически значимым кровотечением. Существует понятие «активное кровотечение» — ситуация, когда при эндоскопии видно истечение крови из варикозных вен. Активное кровотечение является предвестником недостаточности контроля кровотечения в последующие несколько дней и плохого прогноза. При нетяжелом кровотечении, отсутствии нарушений гемодинамики и необходимости коррекции гиповолемии эндоскопия не обязательна.



Лекарственная терапия вазоактивными средствами является основой лечения острого кровотечения и должна начинаться сразу, как только возможно, до диагностической эндоскопии (табл. 9).

Эффективны несколько средств: вазопрессин и его аналоги (терлипрессин), вазопрессин + нитроглицерин, соматостатин и его аналоги (октреотид). Лекарственная терапия может применяться и как начальное лечение перед эндоскопическими методами (склеротерапией или лигированием). Вазопрессин снижает портальное давление на 30 %, назначается в виде внутривенных инфузий и приводит к остановке кровотечения в 60 % случаев. Применение вазопрессина ассоциируется с осложнениями, обусловленными системной вазоконстрикцией и кардиотоксическим эффектом. Кардиоваскулярные проблемы включают коронарную вазоконстрикцию с ишемией миокарда и возможным развитием инфаркта, аритмии (особенно желудочковые), гипертензию, брадикардию. Периферическая артериальная вазоконстрикция может усиливать мезентериальную и церебральную ишемию, ишемию конечностей. Эффект вазопрессина на почки состоит в ослаблении экскреции воды, что может быть причиной гиперволемии, гипонатриемии и усиления асцита.

Совместное применение вазопрессина и нитроглицерина оказывает положительный лечебный эффект по снижению портального давления и при этом уменьшает побочные эффекты вазопрессина на сердце и системную гемодинамику. Нитроглицерин применяется в/в или сублингвально.

Соматостатину не свойственны отрицательные эффекты вазопрессина на системную гемодинамику. Октреотид обладает более длительным периодом действия и может вводиться подкожно.

Таблица 9

#### Фармакотерапия варикозных кровотечений

Препараты	Дозы и способ введения
Вазопрессин	20 ЕД медленно в/в болюсно за 20 мин, 0,3–0,6 ЕД/мин при постоянном введении
Терлипрессин	1–2 мг в/в в течение 4–6 ч
Нитроглицерин	40–400 мкг/мин в/в при постоянном введении. Назначается в комбинации с вазопрессином
Соматостатин	250 мкг в/в болюсно, 250–500 мкг/ч при постоянном введении
Октреотид	50 мкг в/в болюсно, 25–50 мкг/ч при постоянном введении

Кроме упомянутых, для снижения портального давления предпринимаются попытки использования других лекарственных средств, которые также могут снижать портальное давление — антагонистов  $\alpha$ -адренорецепторов и ангиотензина-II, антагонистов эндотелина и кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Так, показаны безопасность и высокая активность орального приема препарата лозартан (антагонист ангиотензина-II), однако клинические исследования в отношении лечения

и профилактики варикозных кровотечений антагонистами ангиотензина-II ограничены. Не получили распространения антагонисты кальция, так как наряду со снижением портального сопротивления они увеличивают портальный кровоток.

Консенсус Baveno III определил перспективные направления вторичной профилактики варикозных кровотечений, которые в настоящее время являются предметом исследования, в том числе комбинации двух или трех методов:

- $\beta$ -блокаторы + нитраты;
- эндоскопическое лигирование + лекарственная терапия;
- трансъюгулярный портосистемный шунт;
- дистальный спленоренальный шунт;
- шунт малого диаметра;
- другие лекарственные препараты +  $\beta$ -блокаторы;
- другие комбинации.

**Баллонная тампонада.** Является методом контроля массивного варикозного кровотечения путем прямой компрессии варикозных вен в месте кровотечения. Имеется несколько вариантов зонда — зонд Sengstaken–Blakemore для пищевода, зонд Linton–Nachlas для желудка. Эффективность тампонады — 85–95 %. Метод имеет два недостатка:

- 1) ограниченный период нахождения баллона в месте компрессии;
- 2) высокая частота осложнений, которые могут быть летальными (наиболее частое — аспирационная пневмония).

Согласно Baveno III, баллонная тампонада обычно рассматривается как «мост» к другим методам лечения.

**Эндоскопическое лечение.** Существует несколько методов эндоскопического лечения: склеротерапия (используется с 1982 г.), облитерация и лигирование (с 1985 г.). Сущность склеротерапии заключается в тампонаде, тромбировании и индукции воспалительной реакции с последующим склерозированием варикозных сосудов с использованием различных веществ-склерозантов (тетрадецил-сульфат натрия, полидоканол, этаноламин). Облитерация производится введением в сосуд специальных веществ с немедленным их затвердеванием и чаще выполняется при варикозном расширении вен желудка. Эндоскопическое лигирование практикуется с 1985 г. и выполняется с помощью специальной насадки на эндоскоп. Использование эндоскопических методов возможно для профилактики первого кровотечения, лечения кровотечения и профилактики повторных кровотечений, что доказано рядом контролируемых исследований. Так, эффективность склеротерапии для первичной профилактики варикозных кровотечений доказана 19 контролируемыми исследованиями. Склеротерапия в Японии является стандартным методом профилактики кровотечений.

Вместе с тем, согласно Baveno III склеротерапия для профилактики первого эпизода варикозного кровотечения не рекомендуется, а эндоскопическое лигирование является альтернативой превентивного лечения  $\beta$ -блокаторами. Не рекомендуется и профилактическое комбинированное (лекарства + эндоскопическое) лечение.

Склеротерапия и эндоскопическое лигирование рекомендуются для лечения варикозного кровотечения, причем рассматривается возможность комбинированной терапии (эндоскопической + лекарственной), когда лекарственная может предшествовать эндоскопической.

**Хирургическое лечение.** Применяется для купирования кровотечения и профилактики рецидивирующих массивных кровотечений. Существует два принципиальных подхода: портальная декомпрессия и недекомпрессионные методики (пищеводная транссекция и деваскуляризация). Портальная декомпрессия достигается выполнением портосистемного шунтирования (различные виды селективных и неселективных декомпрессионных портокавальных анастомозов — спленоренальный и др.). Существенным недостатком портосистемного шунтирования является частое развитие ПСЭ.

**Лечение портосистемной энцефалопатии.** *Портосистемная энцефалопатия* — синдромокомплекс потенциально обратимых психических и неврологических проявлений на фоне имеющегося заболевания печени. Когда нарушения достигают тяжелой степени, синдром приобретает имя печеночной комы.

Клинические подходы к коррекции портосистемной энцефалопатии:

1. Исключение других причин нервно-психических расстройств.
2. Оценка необходимости дополнительного обследования (консультации невропатолога, М-эхо, КТ головного мозга, люмбальная пункция, исследование мочи на бензодиазепины, наркотики).
3. Исключение факта приема бензодиазепинов и других психотропных средств.
4. Активный поиск и устранение провоцирующих факторов.
5. Определение места лечения пациента (поликлиника, стационар, ОИТР).
6. Определение оптимального количества белка в диете.
7. Назначение разветвленных аминокислот внутрь.
8. Назначение фармакологических препаратов.

**Препараты, уменьшающие образование аммиака.** *Неабсорбируемые дисахариды.* Лактулоза (бета-галактозидофруктоза) и лактитол (бета-галактозидосорбитол) являются синтетическими дисахаридами и используются в клинической практике соответственно с 1966 и 1982 гг. Будучи принятыми внутрь, они не подвергаются гидролизу кишечными ферментами человека (вследствие отсутствия таковых) и не всасываются. Их при-

менение направлено на сокращение продукции аммиака и уменьшение его всасывания в кишечнике, что достигается благодаря следующим эффектам: а) увеличению осмотических свойств содержимого тонкой кишки и ускорению кишечного транзита, что усиливает удаление пищевых и эндогенных субстратов аммиака; б) в толстой кишке происходит бактериальная ферментация дисахаридов с продукцией органических кислот и снижением pH, в результате чего:

- подавляется рост кишечных аммиакпродуцирующих бактерий с уменьшением продукции аммиака;

- изменяется соотношения  $\text{NH}_3/\text{NH}_4$  в сторону ионизированного  $\text{NH}_4^+$ , что уменьшает абсорбцию аммиака и увеличивает поступление его из крови в просвет кишки;

- усиливается перистальтика кишечника и учащается его опорожнение.

Эффективность неабсорбируемых дисахаридов доказана контролируемые исследованиями. Они практически не имеют побочных явлений (за исключением диареи). Являются главными препаратами для профилактики печеночной энцефалопатии, лечения латентной и манифестных форм.

Препараты лактулозы — Lactulose sirop, Duphalak, Portalak, Lactofalk — имеют вид сиропа. Лактитол имеет вид кристаллического порошка. Дозы подбираются индивидуально: суточная доза титруется до получения мягкого стула от 2 до 3 раз в сутки с кислой реакцией ( $\text{pH} < 6,0$ ). Для большинства пациентов в сутки требуется от 30 до 60 мл сиропа лактулозы, в некоторых случаях — до 120 мл. У тяжелых больных препарат может вводиться через зонд в 12-перстную кишку, а также в клизмах (клизмы выполняются 2 раза в день — 300 мл сиропа растворяют в 700 мл воды).

*Антибиотики.* Эффект антибиотиков связан с подавлением бактерий, продуцирующих аммиак и другие токсины. *Неомицин* применяется с 50-х годов и считается «золотым стандартом» антибиотика, используемого с этой целью. Вместе с тем, из-за свойственных ему ото- и нефротоксичности, которые приходится принимать во внимание даже при незначительной всасываемости (1–3 %), используется редко и кратковременно — в течение 6–8 дней при лечении острых эпизодов ПСЭ. Вводится через рот или назогастральный зонд. Чаще используются другие антибактериальные препараты — *метронидазол* 800 мг/сут, *ванкомицин* 0,6–2,0 мг/сут, *рифаксимин* (неабсорбируемое производное рифампицина) 1200 мг/сут — обычно в течение 5–10 дней.

*Комбинации неабсорбируемых дисахаридов и антибиотиков* применяются при рефрактерной ПСЭ. Такое сочетание допустимо, так как лактулоза метаболизируется популяцией бактерий, резистентных к антибиотикам.

*Заселение просвета толстой кишки неуреазопродуцирующими бактериями.* Неуреазопродуцирующие бактерии — *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecium* — выполняют роль антагонистов уреазопродуцирующих бактерий. Производится заселение оральным путем курсами по 4 недели.

*Препараты, повышающие метаболизм аммиака в тканях.* Для повышения утилизации аммиака в тканях (печени, мышцах, головном мозге) используются вещества, усиливающие инкорпорацию его в мочевины и глютамин и являющиеся субстратами в цикле мочевины. Таковыми являются так называемые «снижающие аммиак» аминокислоты, опыт применения которых насчитывает уже около 25 лет.

*Препараты L-орнитин-L-аспартам (Hera-merz,), Орнитин-α-кетоглютарат, Oxoglurate-L-ornithine (Ornicetil).* L-орнитин-L-аспартам является дипептидом, который оказывает влияние на метаболизм аммиака благодаря нескольким механизмам:

- орнитин включается в цикл мочевины в качестве субстрата (на этапе синтеза цитруллина);
- орнитин включается в цикл мочевины (на этапе синтеза аргинин-сукцината);
- орнитин служит субстратом для синтеза глютамина, участвуя в связывании аммиака.

Возможно применение ингибиторов ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов — *флумазенил (Anexate)* 0,3–2,0 мг/сут.

*Введение разветвленных аминокислот* оказывается эффективным в уменьшении проявлений ПСЭ. Применяются препараты: *Аминостерил N-гена* (5 % и 8 %), *фалькамин* (0,25 г/кг), *лактострикт* (30–40 г белка/сут.), *лактострикт spezial* по 0,3 г разветвленных аминокислот/сутки и другие. Так, один пакет фалькамина (9,33 г) содержит 3,62 г L-лейцина, 1,94 г L-валина, 1,45 г L-изолейцина. Имеются специальные растворы для энтерального питания (в качестве питья или питания через зонд), содержащие среди прочих питательных компонентов разветвленные аминокислоты, например, *фрезубин hera* (печеночный).

**Лечение острого эпизода ПСЭ.** Тяжелый острый эпизод ПСЭ требует оказания неотложной помощи, которая базируется на следующих принципах:

1. Устранение провоцирующих факторов:
  - удаление крови из кишечника;
  - отмена диуретиков и восстановление баланса воды и электролитов;
  - лечение инфекции;
  - диета с ограничением белка (до 20 г/сут);
  - отмена седативных средств.
2. Лекарственная терапия:
  - неабсорбируемые дисахариды или/и антибиотики;
  - снижающие аммиак аминокислоты;

- ингибитор ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов;
- растворы разветвленных аминокислот.

Если пациент может принимать препараты через рот (в противном случае используют назогастральный катетер), лактулозу дают каждые 2 часа по 20,0–30,0 до появления первого жидкого стула. Далее доза подбирается с таким расчетом, чтобы 2 раза в сутки (до 4 раз) был мягкий стул. В качестве альтернативы 20,0–30,0 лактулозы может быть добавлено в воду и выполнена высокая клизма.

**Лечение хронической ПСЭ.** Основная задача лечения хронической ПСЭ — контроль и предупреждение развития острых эпизодов.

1. *Оптимизация метаболической ситуации.* Наибольшее значение придается питанию больных циррозом печени. Здесь важно соблюсти золотую середину между достаточным питанием и зависящим от пищи усилением ПСЭ: во избежание прогрессирования ПСЭ количество белка должно ограничиваться, однако быть достаточным для сохранения азотистого баланса и предотвращения катаболических процессов. Согласно рекомендациям European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (1997), поступление белка должно быть на уровне 1–1,5 г/кг массы тела в сутки. Минимальная граница — 50 г/сут — не должна преступаться. Предпочтение должно отдаваться растительному белку. Дополнительно могут применяться пищевые добавки разветвленных аминокислот.

2. *Терапией выбора* является долговременный прием неабсорбируемых дисахаридов (доза индивидуальная — критерием эффективности служит мягкий стул 2–3 раза в сутки).

3. *«Снижающие аммиак» аминокислоты.*

4. *Уменьшение до возможного минимума дозы диуретиков, отказ от седативных средств.*

Подобную тактику применяют и при латентной ПСЭ. Это позволяет улучшить показатели психометрических тестов и дает непосредственные практические результаты, так как улучшает интеллектуальные возможности больного, например, способность вождения автомобиля.

**Лечение спонтанного бактериального перитонита.** В лечении СБП не используют массивные парацентезы, интраабдоминальные промывания и введения через дренаж антибиотиков, так как последние хорошо проникают в асцитическую жидкость из крови. Лечение проводят антибиотиками широкого спектра действия до получения результатов анализа чувствительности к антибиотикам. Рекомендации в отношении выбора антибиотиков постоянно меняются. В настоящее время оптимальным считается парентеральное введение цефалоспоринов III поколения — *цефотаксима* по 2,0 г 2 раза в сутки (и даже каждые 4, 6 или 8 часов) в течение 5–7–14 дней — эффективность достигает 78–95 %. Показан хороший эффект короткого (5 дней) курса внутривенного введения *цефтриаксона* (2,0 г 1 раз в сутки) —

95 %. Возможно пероральное применение цефтриаксона по 1,0 2 раза в сутки. Используется комбинация *ампициллина/тобрамицина с цефотаксимом*, которая эффективна в 95 % случаев. В качестве альтернативы предлагается сочетание 1,0 *амоксциллина* и 0,2 *клавулановой кислоты* каждые 6 часов в течение 14 дней (эффективность — 85 %). Показана эффективность орального приема *офлоксацина* 0,5 г 2 раза/сут внутрь у пациентов, не имеющих рвоты или других препятствий для орального приема (например, бессознательное состояние).

Известны результаты многоцентрового рандомизированного исследования эффективности сочетанного введения цефотаксима и внутривенных инфузий альбумина (1,5 г/кг массы тела в первый день и 1 г/кг в последующие 3 дня) в сравнении с применением цефотаксима. Включение альбумина преследует цель увеличения объема плазмы и в итоге — предотвращение почечной недостаточности. Показано достоверное сокращение смертности больных с 29 % на фоне цефотаксима до 10 % при сочетании цефотаксима с альбумином в связи с улучшением функции почек.

Через 2 дня после начала лечения антибиотиками рядом авторов рекомендуется контрольная пункция для оценки эффективности терапии: при отсутствии эффекта (оценивается по снижению числа лейкоцитов в жидкости) — смена антибиотика. Когда становится известна чувствительность флоры, выбор антибиотиков корректируется.

Прогноз при СБП плохой, хотя накопленные знания в этой области и достижения антибактериальной терапии в 90-е годы позволили снизить смертность с 90 до 30–40 %. Основные причины смерти — гастроинтестинальные кровотечения, печеночная недостаточность, ГРС. Наиболее часто (30–40 %) больные СБП умирают от почечной недостаточности на фоне ГРС, имеющей гемодинамический генез как следствие активации систем вазоконстрикторов. Причина активации этих систем — снижение эффективного кровотока на фоне инфекции, что может вызывать ренальную вазоконстрикцию, снижать ренальную перфузию и клубочковую фильтрацию. Таким образом, при циррозе с СБП имеется комбинация циркуляторных нарушений — с одной стороны, свойственных циррозу и им обусловленных, с другой — наблюдающихся при септическом синдроме и связанных с инфекцией. Развитие циркуляторных нарушений, почечной недостаточности и летального исхода у больных циррозом с СБП тесно связаны. Неблагоприятными прогностическими факторами являются отклонения печеночных параметров — билирубин > 135 мкмоль/л, альбумин < 25 г/л — и осложнения цирроза (ПСЭ, ГРС, кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта).

**Диспансеризация больных циррозом печени,  
профилактика осложнений**

**Диспансерное наблюдение за больными с компенсированным циррозом печени.** *Плановые обследования больных компенсированным циррозом печени:*

1. Осмотр — 2 раза в год.
2. Психометрическое тестирование — 2 раза в год.
3. Оценка статуса питания — 2 раза в год.
4. Клинический анализ крови, в том числе тромбоциты — 2 раза в год.
5. Лабораторные тесты активности воспалительно-некротического процесса в печени (билирубин, АсАТ, АлАТ, тимоловая проба,  $\gamma$ -глобулины) — 2 раза в год.
6. Лабораторные тесты функционального состояния печени (альбумин, ПТИ) — 2 раза в год.
7. Лабораторные тесты холестаза (билирубин, щелочная фосфатаза,  $\gamma$ -ГТП) — 2 раза в год.
8. Эндоскопическое исследование варикозных вен пищевода и желудка — при отсутствии варикозного расширения вен — 1 раз в 2–3 года. При варикозных венах малого размера ( $< 5$  мм) — 1 раз в 1–2 года (при выявлении варикозных вен большого размера далее плановые исследования не проводятся).
9. УЗИ печени, селезенки, сосудов портальной системы и венозных коллатералей — 2 раза в год.
10. Эндоскопическое исследование желудка — по показаниям.

Что может повредить больному циррозом печени:

1. Диета со многими ограничениями, в том числе жиров, овощей, специй.
2. Минеральные воды.
3. Внутривенное введение растворов, содержащих натрий (гемодез, полиглюкин, раствор хлорида натрия).
4. Лекарства.
5. Фитопрепараты, пищевые добавки, особенно неизвестного или сомнительного происхождения.
6. Физиотерапевтические процедуры.
7. Агрессивная диуретическая терапия с обильным диурезом.
8. Внутривенное введение диуретиков.
9. Частые инвазивные вмешательства.

Профилактическая терапия осложнений цирроза печени должна проводиться практически пожизненно (табл. 10).

*Таблица 10*

**Профилактическая лекарственная терапия больных циррозом печени**

Клинические ситуации	Что угрожает пациенту	Препараты, дозы	Длительность	Контроль лечения
----------------------	-----------------------	-----------------	--------------	------------------



Все больные класса тяжести цирроза С. Больные класса тяжести цирроза А и В при наличии факторов риска	ПСЭ	Лактулоза внутрь под контролем стула (2–3 раза/сут) и/или орнитин (гепатил) внутрь до 6,0 1–3 раза/сут	Пожизненно или до развития осложнений	Состояние нервно-психического статуса. Психометрические тесты
Варикозные вены пищевода большого размера (> 5 мм)	Варикозное кровотечение	Пропранолол, надолол, изосорбида мононитрат или динитрат	Пожизненно или до развития кровотечения	Частота пульса, ЭКГ

Окончание табл. 10

Клинические ситуации	Что угрожает пациенту	Препараты, дозы	Длительность	Контроль лечения
Первичный билиарный цирроз печени	Остеопороз	Витамин А 50 000 МЕ внутрь 2 раза в мес., витамин К в/м 10 мг/нед., витамин Е внутрь 200 мг/день, витамин Д 266 мкг 2–3 раза/мес., глюконат кальция 2 г/день внутрь	Пожизненно	ПТИ, признаки передозировки витаминов
Планируемое инвазивное вмешательство, например экстракция зуба	Кровотечение	Витамин К в/м 10 мг/сут, ε-аминокапроновая кислота в/в	Три дня	ПТИ
Наличие факторов риска спонтанного бактериального перитонита	СБП	Норфлоксацин 400 мг/сут внутрь 1–2 раза/сут или ципрофлоксацин 750 мг внутрь 1 раз/нед., или котримоксазол 480 мг 5 доз/нед.	Пожизненно	Асцит, ПСЭ, температура тела, общий анализ крови

**Профилактика СБП.** Рецидивы СБП развиваются часто — у 43 % больных в течение 6 месяцев, 69 % — 1 года, 74 % — 2 лет после первого эпизода СБП. Предупреждение рецидивов состоит в удалении асцитической жидкости диуретиками и с помощью парацентезов. Факторы риска рецидивов: концентрация белка в асцитической жидкости < 10 г/л, протромбиновый индекс < 45 %. Контролируемые исследования показали, что при наличии упомянутых факторов следует проводить профилактическое лечение антибиотиками (табл. 11).

Таблица 11

#### Препараты для профилактики СБП

Препараты	Дозы и способ введения
Норфлоксацин	400 мг 1–2 раза/сут внутрь
Ципрофлоксацин	750 мг 1 раз/нед. внутрь
Триметоприм/сульфаметоксазол	5 доз/нед. внутрь

Оральный прием *норфлоксацина* в дозе 400 мг/день оказался эффективным у пациентов с низким уровнем белка в асцитической жидкости и эпизодами перитонита в анамнезе, 400 мг 2 раза в день — при варикозных кровотечениях. Накоплен опыт длительного (в среднем 7 месяцев) профилактического лечения норфлоксацином — известны результаты контролируемого исследования, на основании которых сделаны выводы о целесообразности такой профилактики, хотя она и не уменьшает летальность. Компромиссным решением в деле предупреждения резистентности микрофлоры является прерывистое лечение ципрофлоксацином и триметопримом/сульфаметоксазолом.

**Профилактика первого и повторных эпизодов варикозных кровотечений:**

1. Выявление варикозных вен большого размера (> 5 мм).
2. Пожизненный прием препаратов, как до, так и после первого эпизода варикозного кровотечения (табл. 12).

Таблица 12

**Лекарственные препараты, применяемые для профилактики варикозных кровотечений**

Препараты	Дозы и способ введения
Пропранолол	80 мг/сут внутрь начальная доза 320 мг/сут внутрь максимальная доза
Надолол	20 мг/сут внутрь начальная доза 240 мг/сут внутрь максимальная доза
Изосорбида мононитрат	20 мг внутрь 2 раза/сут (утром и через 7 часов после приема первой дозы). Может применяться в комбинации с β-блокаторами
Изосорбида динитрат	10–20 мг и выше, внутрь 4 раза/сут.

**Профилактика развития ПСЭ.** Профилактика развития ПСЭ является важным условием поддержания качества жизни больных циррозом печени и состоит в следующем:

1. Предотвращение воздействия провоцирующих факторов:
  - агрессивная терапия мочегонными;
  - прием бензодиазепинов и других психотропных средств;
  - запоры;
  - переливание крови;
  - дегидратация;
  - гипокалиемия;
  - избыточное потребление белка с пищей и др.

2. Предупреждение прогрессирования повреждения паренхимы печени. Исключить:

- алкоголь;
  - большое количество лекарств.
3. Назначение неабсорбируемых дисахаридов.
4. «Снижающие аммиак» аминокислоты внутрь.

## Тестовый контроль знаний

### Хронический гепатит

#### 1. В определение хронического гепатита не входит:

- А) первичное поражение гепатоцитов;
- Б) воспалительный характер поражения;
- В) наличие некрозов гепатоцитов;
- Г) наличие печеночно-клеточной недостаточности;
- Д) прогрессирование цирроза печени;
- Е) наличие лимфоцитарной инфильтрации.

#### 2. В синдром цитолиза не включают повышение активности в сы- воротке крови:

- А) монофосфаталядолазы;
- Б) аспарагиновой аминотрансферазы;
- В) щелочной фосфатазы;
- Г) аланиновой аминотрансферазы;
- Д) 5-нуклеотидазы.

#### 3. Какие симптомы характерны для хронического гепатита?

- А) повышенная утомляемость, слабость;
- Б) боли в суставах и мышцах;
- В) потеря массы тела;
- Г) увеличение печени;
- Д) диарея.

#### 4. Активность какого компонента индекса гистологической ак- тивности хронического гепатита оценивается в 0–4 балла?

- А) внутридольковая дегенерация и фокальные некрозы;
- Б) перипортальные некрозы с/без мостовидных некрозов;
- В) портальное воспаление;
- Г) фиброз.

#### 5. Пелиозный гепатит — это:

- А) неспецифический, реактивный гепатит;
- Б) гранулематозный гепатит;
- В) печеночный ангиоматоз;
- Г) паразитарный гепатит;
- Д) недостаточность витамина П.

**6. Гранулематозный гепатит ассоциируется с заболеваниями или состояниями:**

- А) саркоидозом;
- Б) сифилисом;
- В) амебиазом;
- Г) длительным приемом сульфамидамов;
- Д) со всем перечисленным.

**7. Для аутоиммунного гепатита не характерно наличие ауто-антител:**

- А) к микросомальному антигену печени и почек (LKM-1);
- Б) SMA;
- В) ANA;
- Г) AAA;
- Д) LSP.

**8. Какие из приведенных характеристик специфичны для ауто-иммунного гепатита 2-го типа?**

- А) встречается в основном у молодых женщин;
- Б) начинается в детском возрасте;
- В) отличается хорошим эффектом терапии глюкокортикостероидами;
- Г) протекает более остро и быстро трансформируется в цирроз печени;
- Д) сопровождается гипергаммаглобулинемией.

**9. Укажите внепеченочные проявления вирусного гепатита С:**

- А) агранулоцитоз;
- Б) гломерулонефрит;
- В) многоформная экссудативная эритема;
- Г) ревматоидный артрит;
- Д) иридоциклит.

**10. Укажите стартовую дозу преднизолона при монотерапии ауто-иммунного гепатита:**

- А) 60 мг/сут;
- Б) 40 мг/сут;
- В) 30 мг/сут;
- Г) 20 мг/сут;
- Д) 15 мг/сут.

**11. Основным показателем достижения ремиссии при аутоиммунном гепатите считается:**

- А) значительное уменьшение клинических симптомов;
- Б) полная ликвидация клинических симптомов;
- В) снижение активности биохимических печеночных показателей на 50 %;
- Г) нормализация биохимических печеночных показателей (АлАТ, АсАТ);
- Д) нормализация иммунологических показателей.

**12. Какие симптомы наблюдаются у больных при токсическом гепатите, вызванном отравлением грибами рода *Amanita*?**

- А) рвота;
- Б) диарея;
- В) желтуха;
- Г) коагулопатия;
- Д) все перечисленные.

**13. Какие лекарственные препараты вызывают синдром Рейе?**

- А) ацикловир;
- Б) аспирин;
- В) ловастатин;
- Г) диклофенак;
- Д) контрацептивы.

**14. Какие лекарственные средства не вызывают отложение жира в печени (жировую дистрофию)?**

- А) глюкокортикостероиды;
- Б) глибенкламид;
- В) амиодарон;
- Г) вальпроевая кислота;
- Д) тетрациклин.

**15. Укажите возможные клинические проявления неалкогольной жировой болезни печени:**

- А) слабость;
- Б) кровотечения;
- В) сонливость;
- Г) тяжесть в правом подреберье;
- Д) все перечисленные.

### **Циррозы печени**

**16. Какие лечебные комбинации применяются для лечения первичного билиарного цирроза печени?**

- А) урсодезоксихолевая кислота + азатиоприн (50–100 мг/сут);
- Б) преднизолон (30 мг/сут) + эссенциале (3 капсул./сут);
- В) урсодезоксихолевая кислота + преднизолон (10–15 мг/сут);
- Г) урсодезоксихолевая кислота + будесонид (9 мг/сут);
- Д) меотрексат (7,5 мг/сут)

**17. Основным морфологическим признаком цирроза печени является:**

- А) некроз гепатоцитов;
- Б) фиброз печени;
- В) наличие узлов регенерации;
- Г) лимфогистиоцитарная инфильтрация долек;
- Д) все перечисленное.

**18. К этиологическим факторам развития цирроза печени относятся все, кроме:**

- А) вирусного гепатита В;
- Б) вирусного гепатита Е;
- В) злоупотребления алкоголем;
- Г) болезни Вильсона–Коновалова;
- Д) вирусного гепатита А.

**19. Наиболее частой причиной смерти больных циррозом печени является:**

- А) ПСЭ III–IV ст.;
- Б) кровотечение из расширенных вен пищевода;
- В) СБП;
- Г) гепатоцеллюлярная карцинома;
- Д) сепсис.

**20. Морфологическим маркером алкогольного цирроза печени является:**

- А) выраженный фиброз печени;
- Б) наличие телец Каунсельмена;
- В) наличие телец Мэллори;
- Г) нейтрофильная инфильтрация портальных трактов;
- Д) гидропическая дистрофия гепатоцитов.

**21. Для цирроза печени характерны следующие синдромы:**

- А) печеночно-клеточной недостаточности;
- Б) портальной гипертензии;
- В) ПСЭ;
- Г) гепатоспленомегалии;
- Д) все перечисленные синдромы.

**22. К внепеченочным признакам цирроза печени не относятся:**

- А) ксантомы;
- Б) пальмарная эритема;
- В) гинекомастия;
- Г) сухость кожных покровов;
- Д) все перечисленные признаки.

**23. К основным осложнениям синдрома портальной гипертензии относятся:**

- А) синдром Мэллори–Вейса;
- Б) кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода;
- В) СБП;
- Г) диастаз прямых мышц живота;
- Д) асцит.

**24. В лечении ПСЭ применяется:**

- А) альбумин;
- Б) лактулоза;
- В) орнитин;
- Г) адеметионин;
- Д) венесекция.

**25. Признаками, позволяющими заподозрить СБП, являются:**

- А) увеличение объема асцита;
- Б) появление боли в животе;
- В) развитие рефрактерного асцита;
- Г) усугубление ПСЭ;
- Д) повышение температуры.

**26. Ранним клиническим признаком ПБЦ печени является:**

- А) желтуха;
- Б) генерализованный зуд;
- В) геморрагии;
- Г) асцит;
- Д) артралгии.



**27. Причиной рефрактерности асцита не является:**

- А) синдром Бадда–Киари;
- Б) СБП;
- В) неадекватные дозы диуретиков;
- Г) прогрессирование поражения паренхимы печени;
- Д) прием НПВП.

**28. Максимальная доза фуросемида, применяемая при лечении асцита при циррозе печени составляет:**

- А) 80 мг;    Б) 120 мг;    В) 160 мг;    Г) 240 мг;    Д) 400–500 мг.

**29. Для синдрома гиперспленизма не характерна:**

- А) ретикулоцитопения;
- Б) анемия;
- В) лейкопения;
- Г) тромбоцитопения.

**30. Диагностическими критериями ПСЭ являются:**

- А) судорожные припадки;
- Б) астериксис;
- В) очаговая симптоматика со стороны ЧМН;
- Г) нарушение цикла сон–бодрствование;
- Д) изменение ЭЭГ.

#### **Ответы**

1 — Г. 2 — В, Д. 3 — А, Б, Г. 4 — А, В, Г. 5 — В. 6 — Д. 7 — А. 8 — Б, Г.  
9 — А, Б, В, Д. 10 — А. 11 — Д. 12 — Д. 13 — Б. 14 — Б. 15 — А, В, Г.  
16 — А, В, Г, Д. 17 — В. 18 — Б, В. 19 — А. 20 — В. 21 — Д. 22 — А.  
23 — Б, В, Д. 24 — Б, В, Г. 25 — Б, В, Г, Д. 26 — Б. 27 — В, Д. 28 — В.  
29 — А. 30 — Б, Г, Д.

## Литература

1. *Внутренние болезни* : учебник в 2 т. / под ред. А. И. Мартынова, Н. А. Мухина, В. С. Моисеева. М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. Т. 2. С. 646–659.
2. *Маколкин, В. И.* Внутренние болезни : учебник для студ. мед. вузов. / В. И. Маколкин, С. И. Овчаренко. М. : Медицина, 1999. 592 с.
3. *Силивончик, Н. Н.* Цирроз печени / Н. Н. Силивончик. Минск : Технопринт, 2000. 204 с.
4. *Хронический вирусный гепатит* / под ред. В. В. Серова, З. Г. Апросиной. М. : Медицина, 2002. 384 с.
5. *Болезни печени и желчевыводящих путей* / П.О. Богомолов [и др.]. М. : Медицина, 2005. 536 с.
6. *Болезни печени и желчевыводящих путей* : рук. для врачей / А. О. Буеверов [и др.]. М. : Медицина, 2002. 432 с.
7. *Полный справочник гастроэнтеролога* / Л. А. Гоголев [и др.] ; под ред. Ю. Ю. Елисеева. М., 2005. С. 346–394.
8. *Игнатова, Т. М.* Хронический гепатит С : клинико-морфологическая характеристика, течение, лечение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.47 / Т. М. Игнатова / Моск. мед. акад. им. Сеченова. М., 2000. 46 с.
9. *Подымова, С. Д.* Болезни печени : рук. для врачей / С. Д. Подымова. М. : Медицина, 1998. 704 с.
10. *МакНелли, П.* Секреты гастроэнтерологии / П. МакНелли ; пер. с англ. под ред. З. Г. Апросиной. М. : Бином, 2005. 908 с.
11. *Чесноков, Е. В.* Хронические гепатиты и циррозы печени вирусной этиологии : рук. для практ. врачей / Е. В. Чесноков, Э. А. Кашуба. Тюмень, 2000. 288 с.
12. *Шерлок, Ш.* Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; пер с англ. М. : ГЭОТАР МЕД, 1999. 864 с.

## Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ.....	6
Анатомия печеночной долилки.....	6
Физиология печени .....	8
СИНДРОМЫ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ.....	15
Неспецифические синдромы общего состояния больного .....	15
Симптомы болезней печени, обнаруживаемые при объективном обследовании.....	16
Специфические синдромы, характерные для заболеваний печени .....	18
ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ (МКБ-10; K73).....	24
Хронические вирусные гепатиты .....	27
Хронический аутоиммунный (люпоидный) гепатит .....	44
Лекарственные гепатиты .....	48
Алкогольный гепатит (МКБ-10; K70.1) .....	53
ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЯ .....	64
Этиология, патогенез, классификация цирроза печени .....	64
Клиника, диагностика цирроза печени .....	67
Асцит.....	72
Кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка.....	76
Портосистемная энцефалопатия .....	77
Спонтанный бактериальный перитонит.....	83
Гепаторенальный синдром .....	85
Портальная гипертензивная гастропатия.....	88
Лечение цирроза печени .....	89
Лечение осложнений цирроза печени .....	94
Диспансеризация больных циррозом печени, профилактика осложнений .....	111
ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ЗНАНИЙ .....	115
Хронический гепатит .....	115
Циррозы печени.....	118
Ответы.....	120
ЛИТЕРАТУРА .....	121

Учебное издание

**Близнюк Анатолий Иванович**

# **ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ И ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Н. П. Митьковская

Редактор Н. В. Оношко

Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 24.12.09. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 7,21. Уч.-изд. л. 6,92. Тираж 75 экз. Заказ 638.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.