

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

**Р.В. Хурса**

# **АМБУЛАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

Учебно-методическое пособие



Минск 2005

УДК 616.36–002–07–039.57 (075.8)  
ББК 54.13 я73  
Х 98

Утверждено Научно-методическим советом университета в качестве  
учебно-методического пособия 14.12.2004 г., протокол № 4

А в т о р доц. Р.В. Хурса

Р е ц е н з е н т доц. Н.Н. Силивончик

**Хурса, Р. В.**  
Х 98 Амбулаторная диагностика и лечение заболеваний печени : учеб.-метод. пособие  
/ Р. В. Хурса. – Мн.: БГМУ, 2005. – 47 с.

ISBN 985–462–474–9.

Рассматриваются амбулаторные аспекты диагностики и лечения наиболее часто встречающихся в практике участкового терапевта заболеваний печени. Освещаются вопросы медико-социальной экспертизы, диспансеризации и реабилитации больных данного профиля.

Предназначается для студентов VI курса лечебных факультетов медицинских университетов и врачей-стажеров.

УДК 616.36–002–07–039.57 (075.8)  
ББК 54.13 я73

ISBN 985–462–474–9

© Оформление. Белорусский государственный  
медицинский университет, 2005

## Глава 1. СИМПТОМЫ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Клиническая картина болезней печени многолика и не укладывается в рамки одного синдрома. Это обусловлено множественностью функций печени в организме и разной степенью их нарушений при заболеваниях данного органа. Более того, весьма нередки случаи стертого или латентного течения этих заболеваний. Для патологии печени характерно сочетание общих симптомов заболевания организма (астено-вегетативные расстройства, лихорадка и др.) с местными.

К **общим симптомам**, присущим заболеваниям печени, относится в первую очередь **астено-вегетативный синдром**. Он возникает вследствие печеночно-клеточной недостаточности и снижения барьерной функции печени и проявляется слабостью, снижением трудоспособности («печеночная лень»), подавленным настроением, бессонницей, раздражительностью. Неспецифичность этого синдрома снижает его дифференциально-диагностическое значение, но выраженность и динамика его в процессе наблюдения за течением заболевания печени имеют немалое значение, в том числе и как показатели активности патологического процесса. Данный синдром наиболее часто отмечается при диффузных заболеваниях печени (гепатит, цирроз).

**Субфебрильная лихорадка** нередко развивается при болезнях печени и может быть обусловлена воспалительным процессом в самом органе, сопутствующими заболеваниями, а также интоксикацией организма.

Характерны для хронического гепатита, особенно для цирроза печени, симптомы **недостаточности питания** — *похудение, гиповитаминозы*, проявляющиеся специфическими признаками, например, дефицит витамина В<sub>1</sub> — периферическими невритами, витамина В<sub>2</sub> — ангулярным стоматитом, фолиевой кислоты — «лаковым» языком, витамина В<sub>12</sub> — одноименной анемией, жирорастворимых витаминов А, D, К — ксеростомией, ухудшением сумеречного зрения, остеопорозом костей, гемorragиями и др.

Циркуляция токсических веществ, поступающих из желудочно-кишечного тракта (аммиак, меркаптаны, фенолы, короткоцепочечные жирные кислоты и др.), возникающая из-за нарушения антитоксической функции печени и порто-системного шунтирования (что имеет место при циррозах печени), аминокислотный дисбаланс и другие общие метаболические нарушения приводят к развитию синдрома **порто-системной энцефалопатии (ПСЭ)**. Наиболее яркими признаками его являются расстройства психики, нервно-мышечной системы, изменения электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

*Расстройства психики* выражаются нарушениями сознания, интеллекта, личности и поведения больного. На начальных стадиях ПСЭ психические сдвиги представлены слабо: патология сознания проявляется сонливостью, нарушением ритма сна и бодрствования; снижение интеллекта выявляется только специальными психометрическими тестами, а изменение личности выражается эйфорией или (реже) депрессией.

С утяжелением ПСЭ усугубляются и психические нарушения, особенно сознание, которое может достигнуть состояния сопора и глубокой комы.

Наиболее характерным *нервно-мышечным симптомом* при ПСЭ является астериксис (хлопающий тремор), или «неспособность удерживать положение», что вызвано нарушением афферентной импульсации, идущей от опорно-двигательного аппарата в ретикулярную формацию мозга.

Астериксис проявляется падением кисти вперед из исходного дорсорекфлекторного положения и моментальным восстановлением исходного положения, что напоминает хлопающее движение рук. Другой способ определения астериксиса: пациент сжимает рукой 2 пальца исследователя, а он оценивает частоту ощущаемых расслаблений руки больного.

*Изменения ЭЭГ* носят неспецифический характер, как и рассмотренные выше признаки ПСЭ, но их совокупность и наличие других признаков хронического заболевания печени имеют большое значение для диагностики и выбора лечебной тактики.

При ПСЭ у больных также могут иметь место *гипервентиляция, печёночный запах изо рта, повышенный уровень аммиака в крови*.

Из **местных симптомов** заболеваний печени часто отмечаются боли в правом подреберье. При заболеваниях печени они обуславливаются растяжением капсулы за счёт увеличения органа и поэтому носят постоянный, ноющий характер, не зависят от времени приема и характера пищи. Однако на фоне таких болей могут возникать и боли билиарного типа (как при заболеваниях билиарной системы), поскольку нередко патологические процессы в печени сопровождаются дисфункцией желчевыводящих путей. В связи с этим часто возникают и симптомы диспепсии — *тошнота, воздушная отрыжка, а также горечь и сухость во рту, срыгивание желчью*.

С большим постоянством отмечается *кишечная дисфункция* — *поносы, запоры, неустойчивый стул* и особенно *метеоризм*. Упорный метеоризм часто предшествует появлению асцита при циррозе печени, поэтому такой феномен получил образное название «ветер перед дождем».

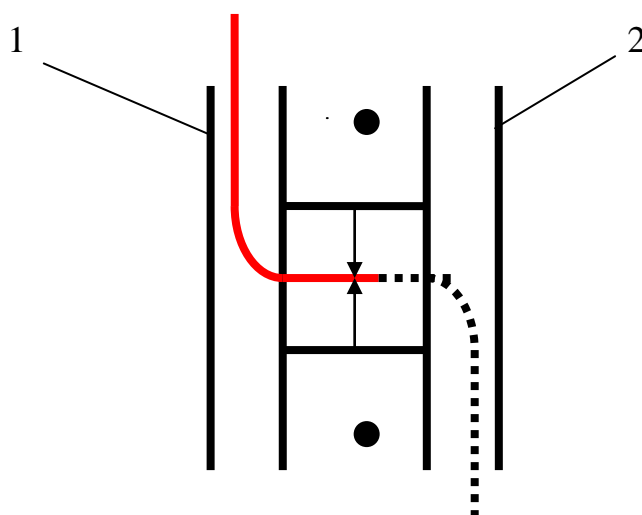
*Желтуха, изменение цвета мочи и кала* — нередкие симптомы при заболеваниях печени, обусловленные разнообразными нарушениями обмена билирубина. Выделяют желтухи с конъюгированным (прямым) и с неконъюгированным (непрямым) билирубином, а по патогенезу — печёночную (паренхиматозную), подпечёночную (механическую) и надпечёночные (гемолитические) желтухи. Дифференцировать патогенетические варианты желтух можно только с помощью комплекса клинических и лабораторных признаков, таких, как уровень прямого и/или непрямого билирубина в сыворотке, количество стеркобилина в кале, наличие уробилина и/или билирубина в моче (рис. 1, табл. 1).

Для воспалительных заболеваний печени наиболее характерна *желтуха паренхиматозного типа* — с увеличением в сыворотке обеих фракций билирубина (больше — неконъюгированного), с уробилинурией и билирубинурией, что придает моче тёмный цвет.

Однако при этих заболеваниях не менее часто возникает и *желтуха подпечёночного типа*. При ней в сыворотке крови повышается содержание преимущественно конъюгированной фракции билирубина, в моче выявляются

желчные пигменты (главным образом прямой билирубин), придающие ей цвет пива, кал становится ахоличным. Этот вариант желтухи является составной частью клинического синдрома холестаза, который наряду с желтухой сопровождается *кожным зудом, расчесами, брадикардией, ксантоматозом*. Зуд и брадикардию вызывают циркулирующие в крови желчные кислоты, ксантоматоз — повышенный уровень сывороточного холестерина.

### Обмен билирубина в норме



### Варианты желтух:

Подпеченочная  
(механическая)

Печеночная  
(паренхиматозная)

Надпеченочная  
(гемолитическая)

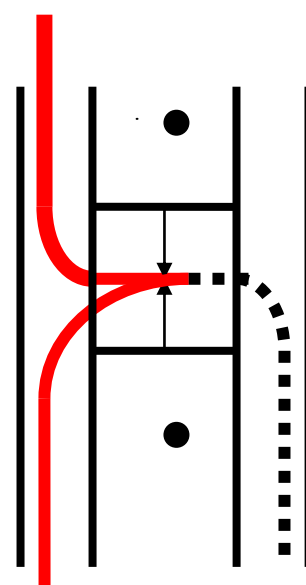
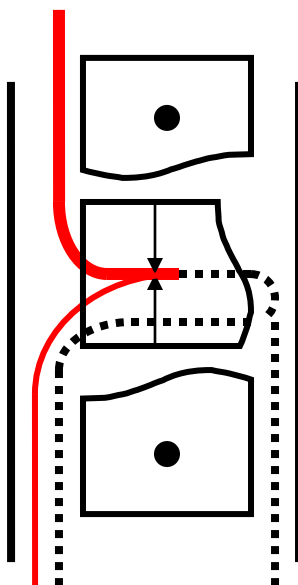
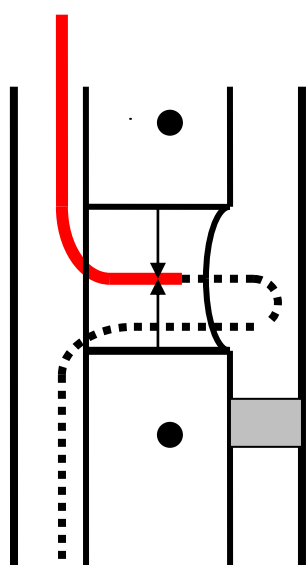


Рис. 1. Патогенез билирубинемий:

1 — кровеносный капилляр; 2 — желчный капилляр; — — непрямой билирубин; ..... — прямой билирубин; ↑ — глюкуроновая кислота; ↓ — глюкуронилтрансфераза

Холестаз является ведущим синдромом при билиарном циррозе печени, первичном и метастатическом раке печени, но может сопутствовать и другим

заболеваниям этого органа (за счёт сдавления желчных протоков при воспалительном процессе, нарушения экскреторной функции гепатоцитов при наследственных гипербилирубинемиях и др.). Длительная желтуха при ПБЦ обуславливает появление *тёмной пигментации кожи*.

При аутоиммунном гепатите возможен *надпечёчный вариант желтухи*, который развивается за счёт аутоиммунного гемолиза эритроцитов. При этом кожного зуда не бывает, в сыворотке много неконъюгированного билирубина, в моче — уробилина, в кале — стеркобилина, что обуславливает их тёмную окраску.

Портальная гипертензия — синдром, всегда развивающийся при циррозе печени, но не всегда вызванный именно этим заболеванием, так как блокада портального кровообращения, приводящая к повышению давления в системе воротной вены, возможна на 3 уровнях: надпечёчном, подпечёчном и печёчном. Надпечёчная форма портальной гипертензии связана с нарушением оттока крови из печени по печёчным венам и имеет место, например, при болезни Бадда–Киари, подпечёчная может быть вызвана тромбозом воротной или селезёночной вен, их сдавлением и др. Блокада портального кровотока в самой печени обуславливается чаще всего циррозом печени, реже — амилоидозом, венно-окклюзионной болезнью и др.

Классические признаки портальной гипертензии — *варикозное расширение вен пищевода, вен геморроидальных и умбиликальных* («голова Медузы»), *расширение венозной сети передней поверхности живота и грудной клетки, спленомегалию* (увеличение селезенки), можно выявить при осмотре больного, при физикальном и инструментальных исследованиях.

Декомпенсация портальной гипертензии проявляется в первую очередь *асцитом*, в результате чего у больного появляются жалобы на увеличение живота, на одышку, на уменьшение объёма выделяющейся мочи.

*Кровотечение из варикозных вен* — грозное осложнение портальной гипертензии, также указывающее на её декомпенсацию.

*Геморрагический синдром* во всем многообразии его проявлений (*геморрагии на коже, носовые, желудочные, ректальные и другие кровотечения*) — нередкое явление при циррозе печени, поскольку при этом заболевании имеется и печёчно-клеточная недостаточность, приводящая к дефициту факторов свертывания, и портальная гипертензия, и, нередко, гиперспленизм (повышенная кроворазрушающая функция селезёнки, приводящая к тромбоцитопении).

При диффузных заболеваниях печени часто появляются *дисгормональные нарушения*, обусловленные главным образом ухудшением антитоксической функции органа. При этом у женщин нередко нарушается менструальный цикл, у мужчин наступает импотенция. При осмотре таких больных могут обнаруживаться *пальмарная эритема, сосудистые звёздочки, у мужчин — гинекомастия и атрофия яичек*. Эти «печёчные стигмы» особенно часто выявляются у больных циррозом печени, реже при активном гепатите.

При хронических гепатитах, особенно при аутоиммунном, могут иметь место *внепечёчные органы поражения*, обусловленные па-

тологическими аутоиммунными реакциями, — *кожные васкулиты, гломеруло-нефрит, миокардит, артрит, тиреоидит, синдром Шегрена, гемолитическая анемия* и др.

**В диагностике** заболеваний печени важную роль могут сыграть *анамнестические данные*: контакт с инфицированным больным (при подозрении на острый вирусный гепатит), злоупотребление алкоголем, наличие профессиональных вредностей и повышенного риска вирусного гепатита *B* и *C* (донорство, работа в медицинских учреждениях и др.), заболеваний печени у родственников и др.

При *осмотре* больного следует обратить внимание на цвет кожных покровов и слизистых оболочек, на наличие расчёсов и геморрагий, ксантом и ксантелазм, «печёночных знаков», расширенных вен передней брюшной стенки, асцита, отёков.

Необходимо исследовать доступные пальпации лимфоузлы (кожный зуд и гепато-спленомегалия могут быть проявлением лимфогранулематоза, а не заболевания печени), сердечно-сосудистую систему (гепатомегалия и асцит могут быть обусловлены сердечной недостаточностью) и органы дыхания. Кроме того, как уже отмечалось, при диффузных заболеваниях печени нередко аутоиммунные и/или метаболические нарушения со стороны других органов и систем.

У пациентов с патологией печени при исследовании органов брюшной полости перкуторно и пальпаторно можно выявить гепато- и спленомегалию — важнейшие диагностические симптомы. Обязательно надо определить размеры печени по методу Курлова, так как расположение её на несколько сантиметров ниже правой рёберной дуги может быть обусловлено не увеличением, а опущением органа. В норме эти размеры составляют  $9-8-7\pm 2$  см по соответствующим ординатам.

Оцениваются консистенция, поверхность и край пальпируемой печени, её болезненность. При большинстве диффузных болезней печени поверхность у неё гладкая, при крупноузловом циррозе, опухолях может быть бугристая. Консистенция в норме мягкая, при длительном застое, хроническом гепатите, циррозе, уплотняясь, достигает каменистой плотности (при опухолях). Округлый в норме и при большинстве заболеваний печени край её становится острым при циррозе и кардиальном фиброзе органа.

Болезненность нижнего края печени при её диффузных поражениях обычно умеренная, при быстро развивающемся застое, а также при абсцессах и первичном раке органа может быть значительной.

Обязательно пальпируются области желчного пузыря, желудка, тонкого и толстого кишечника, гипогастрий.

Заболевание печени нетрудно заподозрить при наличии болей в правом подреберье, умеренных диспепсических расстройств, астено-вегетативных нарушений, кожного зуда, желтухи, при выявлении гепато- и спленомегалии и, а также «печёночных стигм». Однако если указанные группы симптомов проявляются изолированно, а не в совокупности, возникают диагностические трудности, и тогда необходимо проводить **дифференциальную диагностику**.

При болях в правом подреберье и диспепсическом синдроме заболевания печени необходимо отличать от *заболеваний желчного пузыря и протоков*, от быстро нарастающей *недостаточности кровообращения*.

Изолированный астено-вегетативный синдром может быть проявлением *невроза* или многих других *соматических заболеваний*.

Кожный зуд может быть первым симптомом *гепатита, первичного билиарного цирроза печени*, причём иногда он появляется задолго до возникновения желтухи. Этот симптом без сопутствующей желтухи характерен для *лимфогранулематоза, неходжкинских лимфом*. Более того, при данных заболеваниях часто бывают лихорадка и гепато-спленомегалия, что еще более затрудняет дифференциацию их от *диффузных болезней печени*.

Желтуха как изолированный симптом нуждается на начальном этапе диагностики в дифференциации по характеру гипербилирубинемии (конъюгированная или неконъюгированная), по патогенетическому принципу (табл. 1). После этого проводятся целенаправленные исследования для верификации нозологической формы заболевания. Неконъюгированная гипербилирубинемия характерна для печёночной и надпечёночной желтух, которые бывают при гепатите и циррозе печени, гемолитической анемии, некоторых пигментных гепатозах и других заболеваниях, а конъюгированная – при вне- и внутripечёночном холестазах, при синдроме Дабина–Джонсона и др.

Таблица 1

**Дифференциальный диагноз желтух (по некоторым клинико-лабораторным данным)**

Признаки	Тип желтухи (по А.Ф.Блюгеру)		
	подпеченочная	печёночная	надпечёночная
Цвет кожи	Жёлтый	Бледно-жёлтый	Лимонно-жёлтый
Кожный зуд	Часто	Может быть	Не характерен
Цвет кала	Светлый или обесцвеченный	Нормальный или светлый	Тёмный
Цвет мочи	Тёмный	Обычный или тёмный	Тёмный
Спленомегалия	Не имеется	Может быть	Характерна
Билирубин непрямой (неконъюгированный)	Норма	Повышен	Повышен
Билирубин прямой (конъюгированный)	Повышен	Норма или повышен	Норма
Уробилин мочи	Норма	Часто повышен	Повышен
Билирубин мочи (желчные пигменты)	Повышен	Норма или повышен	Норма
Стеркобилин в кале	Мало, отсутствует	Норма, снижен	Много

Гепато-спленомегалия требует дифференциации от *патологий кроветворной и сердечно-сосудистой систем*, а синдром портальной гипертензии нуждается в *разграничении главных его причин* (внутрипечёночного, под- или надпечёночных блоков).

Асцит без других признаков портальной гипертензии (как изолированный симптом) может иметь место при *кистоме яичника* (симптом Мейгса), *опу-*



*холевым поражении брюшины (мезотелиома, карциноматоз), а в сочетании с анасаркой — при правожелудочковой сердечной недостаточности.*

Таким образом, при подозрении на заболевание печени должны быть проведены лабораторные и инструментальные исследования, которые позволят поставить правильный диагноз. Можно выделить 4 группы **диагностических методов исследования.**

1. Функциональные тесты — позволяют оценить основные функции печени.

2. Индикаторные тесты — с их помощью можно определить степень выраженности воспалительного процесса и иммунных нарушений, а также маркеры вирусной инфекции и др.

3. Методы визуализации печени.

4. Методы морфологического исследования.

Первые две группы являются лабораторными методами исследования. К ним относятся:

1. **Общеклинический развернутый анализ крови.** При заболеваниях печени могут выявляться различные формы анемии (обычно нормо- и гиперхромная, реже — гемолитическая), признаки гиперспленизма (анемия, лейкоцитопения, тромбоцитопения), увеличение СОЭ (за счет диспротеинемии и активности воспалительного процесса в печени).

2. **Анализ мочи общий** — необходим для исключения гепаторенального синдрома, который может иметь место при диффузных заболеваниях печени (в частности, при циррозах). Проявляется он олигурией, протеинурией, скудным мочевым осадком, а также признаками почечной недостаточности — снижением интенсивности клубочковой фильтрации, повышением уровня креатинина в сыворотке крови и др.

3. **Исследование мочи на содержание уробилина и желчных пигментов (конъюгированного билирубина)** — для дифференциальной диагностики желтухи.

4. **Исследование кала на стеркобилин** (проводится при его обесцвечивании) — для дифференциации желтух.

5. **Копрограмма** — для выявления нарушений пищеварения.

6. **Биохимические и иммунологические тесты** — так называемые функциональные печеночные пробы, объединяемые в синдромы по сущности нарушений гепатобилиарной системы, в частности:

**А. Мезенхимально-воспалительный (иммунно-воспалительный) синдром.** Проявляется увеличением в сыворотке крови острофазовых белков и гуморальных показателей иммунитета:

– серомукоида, сиаловых кислот, С-реактивного белка,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\gamma$ -глобулинов, тимоловой пробы и др. неспецифических показателей активности воспаления;

– иммуноглобулинов:  $JgM$  — при острых,  $JgG$ ,  $JgM$  и  $JgA$  — при хронических заболеваниях печени;

– антител к тканевым и клеточным антигенам — к гладкомышечным, митохондриальным, нуклеарным и др.

Б. Синдром цитолиза. Отражает степень тяжести и активности патологического процесса в печени, так как развивается при повреждении гепатоцитов и их структур. Характеризуется повышением активности цитоплазматических, митохондриальных и лизосомальных ферментов в сыворотке крови — АлАТ, АсАТ, ЛДГ (особенно изоэнзимов ЛДГ<sub>4</sub> и ЛДГ<sub>5</sub>), альдолазы, сорбитдегидрогеназы, кислой фосфатазы. Кроме гиперферментемии, при цитолизе увеличивается содержание в крови обеих фракций билирубина, железа, ферритина.

В. Синдром холестаза. Может быть внутри- или внепечёночного происхождения (см. табл. 1), т. е. развивается вследствие нарушения процесса оттока желчи на уровне либо гепатоцитов и внутрипечёночных желчных ходов, либо внепечёночных желчевыводящих путей (механический холестаз). Заброс в кровь компонентов желчи проявляется увеличением содержания:

- конъюгированного билирубина;
- желчных кислот;
- холестерина;
- $\beta$ -липопротеидов;
- меди;
- ферментов щеточной каёмки желчных канальцев — щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), 5-нуклеотидазы, лейцин-аминопептидазы (ЛАП).

При холестазах ферментные тесты наиболее чувствительны, поскольку активность ферментов в сыворотке крови возрастает раньше, чем повышается содержание в ней билирубина. Аналогично на ранних стадиях первичного билиарного цирроза печени развитию гипербилирубинемии и желтухи предшествует увеличение содержания в сыворотке крови желчных кислот (так называемый, парциальный или диссоциированный холестаз, проявляющийся отдельными признаками этого синдрома, а не их совокупностью).

Развитию биохимического синдрома холестаза сопутствуют появление в моче прямого билирубина («желчных пигментов») и отсутствие уробилина, в кале обнаруживаются лишь следы стеркобилина либо он вообще отсутствует, а также выявляется одноименный клинический синдром (см. выше).

Г. Синдром гепатоцеллюлярной недостаточности (гепатопривный). Характеризуется рядом признаков.

Во-первых, уменьшением содержания в крови веществ, синтезируемых в печени, прежде всего белков и липоидов:

- альбумина (что клинически может проявляться отеками);
- протромбина, проконвертина, фибриногена, проакцелерина — важнейших факторов, обуславливающих свертывание крови (клинически это проявляется геморрагическим синдромом);
- трансферрина;
- холинэстеразы;
- холестерина.

Во-вторых, нарушением функции печени в пигментном обмене, что косвенно оценивается по повышению уровня непрямого билирубина.

В-третьих, снижением антитоксической функции печени, что является признаком гепатоцеллюлярной недостаточности и ярко манифестирует клинически (ПСЭ, «печёночные знаки» и др.), но для лабораторного подтверждения нарушения этой функции печени необходимо выполнить специальные пробы (см. п. 8). Это же относится и к оценке участия печени в углеводном обмене, которое нарушается при её диффузных заболеваниях (в-четвёртых).

Таким образом, синдром гепатоцеллюлярной недостаточности выявляется в большей степени клинически и при проведении специальных проб для оценки участия печени в разных видах обмена веществ.

Д. Синдром порто-кавального шунтирования. Показателями его служат уровни аммиака, свободных фенолов, аминокислот (фенилаланин, триптофан и др.), короткоцепочечных жирных кислот (капроновая, каприловая и др.). Увеличение содержания этих веществ в сыворотке крови связано с развитием порто-кавальных анастомозов и с «отключением» функции печени, играющей важную роль в их метаболизме (трансаминирование, декарбоксилирование аминокислот, образование мочевины и др.). Выявление этого синдрома имеет особое значение для диагностики ПСЭ.

7. Определение маркеров вирусной инфекции. В условиях практического здравоохранения наиболее доступны и широко используются исследования сыворотки крови на наличие:

- антител к вирусу гепатита *A* (Анти-*HAV IgM*);
- австралийского антигена (поверхностного антигена вируса гепатита *B*) *HBsAg* и антител к нему (Анти-*HBsAg*);
- ядерных антигенов вируса гепатита *B* (обычно *HBeAg*, поскольку *HBcAg* в сыворотке, как правило, не содержатся) и антител к этим антигенам (Анти-*HBcAg* и Анти-*HBeAg*);
- антител к вирусу гепатита *C* (Анти-*HCV*) и, по отдельным показаниям — выявления РНК этого вируса с помощью полимеразной цепной реакции.

Диагностическое значение серологических маркеров вирусных гепатитов отражено в таблице 2.

8. Выявление маркеров гепатоцеллюлярного рака — альфа-фетопротеина (АФП) и карциноэмбрионального антигена (КАГ). Увеличение содержания в крови АФП более 500 нг/мл и КАГ свыше 200 нг/мл отмечается у 60–95 % больных данной патологией. Меньшие величины этих показателей могут иметь место при других поражениях печени и опухолях иных органов.

9. Нагрузочные тесты для оценки участия печени в углеводном обмене (сахарная кривая после однократного приема 50 г глюкозы), а также для оценки её поглотительно-выделительной и антитоксической функций (бромсульфалеиновая и вофавердиновая пробы, тест Квика с нагрузкой антипирином, проба с галактозой) представляют в наше время исторический интерес. Это связано с появлением доступных и информативных радионуклидных методов диагностики и с расширением возможностей проведения биохимических исследований.

Таблица 2

#### Диагностическое значение маркеров вирусной инфекции

Маркеры	Возбудитель	Диагностическое значение
Анти- <i>HAV IgM</i>	<i>HAV</i> (вирус <i>A</i> )	Имеющаяся или недавно перенесенная инфекция
<i>Ig G</i>	<i>HAV</i>	Инфекция в настоящем или прошлом, иммунитет
<i>HBsAg</i>	<i>HBV</i> (вирус <i>B</i> )	Положителен в большинстве случаев острого и хронического гепатита
<i>HBcAg</i>	<i>HBV</i>	В сыворотке обычно не содержится
<i>HBeAg</i>	<i>HBV</i>	Транзиторно-положительный при репликации вируса
Анти- <i>HBc</i> ( <i>IgM, IgG</i> )	<i>HBV</i>	Положительны при острой и хронической инфекции, у носителей. Не протективные. Наличие Анти- <i>HBc IgM</i> — показатель репликации вируса
Анти- <i>HBe</i>	<i>HBV</i>	Транзиторно-положительны при реконвалесценции, у носителей. Не протективные. Показатель низкой инфекционности
Анти- <i>HBs</i>	<i>HBV</i>	Положительны в позднюю фазу реконвалесценции в большинстве острых случаев, протективные
Анти- <i>HCV</i>	<i>HCV</i> (вирус <i>C</i> )	Положительны через 5–6 недель после появления клинических симптомов, непротективные. Показатель инфицированности
Delta-Ag Анти- <i>HDV</i> ( <i>IgM или IgG</i> )	<i>HDV</i> (вирус <i>D</i> )	Маркер наличия дельта-инфекции. Показатель инфицированности, не протективные

К инструментальным методам исследования относятся:

1. УЗИ органов брюшной полости — позволяет определить контуры и размеры печени, изменения ее макроструктуры (диффузные и очаговые поражения), выявить признаки портальной гипертензии (асцит, расширение воротной и селезеночной вен) и увеличение селезенки.

2. Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) — эффективные методы диагностики очаговых процессов в печени (опухоли, кисты и др.), поражений её сосудов и внутрипеченочных желчных протоков, портальной гипертензии.

3. Радионуклидные исследования — проводятся с использованием различных изотопов и имеют разные диагностические возможности. Основными методами являются:

А. Динамическая гепатобилисцинтиграфия — проводится с такими радиофармпрепаратами, которые захватываются гепатоцитами и внедряются в желчные протоки (бенгальский розовый с изотопом йода, изотоп технеция). Так, препарат  $J^{131}$ -бенгал-роз позволяет оценить поглотительно-экскреторную функцию печени по интенсивности и скорости снижения концентрации препарата в крови и появления его в кишечнике. Коллоидный препарат технеция  $Tc^{99}$  захватывается ретикулоэндотелиальными клетками печени и селезенки, а затем выводится по билиарной системе. Это позволяет визуализировать изображение печени, селезенки, желчных путей, а также оценить функциональное состояние гепатоцитов и билиарного тракта (по динамике накопления и выведения препарата). Данный метод получил наибольшее распространение благодаря достаточной доступности и информативности.

Б. Сканирование печени с коллоидным изотопом золота  $Au^{198}$  — позволяет получить изображение печени и патологически измененной селезенки, оце-

нить интенсивность и равномерность распределения препарата в органе, выявить дефекты накопления изотопа при опухоли, кисте или другом очаговом заболевании печени, получить представление о размерах органа и о его форме.

4. Рентгенография пищевода и желудка — один из широкодоступных и безопасных методов диагностики варикозного расширения вен пищевода и кардиального отдела желудка.

5. Эндоскопия пищевода, желудка и 12-перстной кишки (ЭГДС) — позволяет выявить варикозное расширение вен пищевода и кардии желудка, помогает установить причины подпеченочной желтухи, связанные с поражениями фатерова соска и 12-перстной кишки, а также диагностировать сопутствующие заболевания осматриваемых отделов пищеварительного тракта.

6. Рентгеноскопия желудка — также позволяет выявить варикозное расширение вен пищевода и желудка, однако её диагностические возможности уже, чем эндоскопия, поэтому она выполняется в том случае, если последнюю невозможно провести.

По специальным показаниям в условиях стационара можно выполнить инвазивные диагностические исследования, в частности, следующие.

*Ангиография* различных сосудистых областей (целиакография, спленопортография, гепатовенография) позволяет выявить изменения сосудов печени, селезенки, пороки развития и очаговые поражения этих органов.

*Лапароскопия* используется при подозрении на очаговые заболевания, для уточнения морфологического варианта цирроза печени, для подтверждения диагноза редких заболеваний органа и др. Кроме того, она позволяет провести прицельную биопсию печени и холецистохолангиографию.

*Чрескожная пункционная биопсия* печени и гистологическое изучение полученных биоптатов точнее других методов исследования способствует выявлению вариантов диффузного и очагового поражения органа, определению степени активности воспалительного процесса и стадии болезни (степень развития фиброза).

**Амбулаторный этап диагностического поиска** при подозрении на заболевание печени предполагает целенаправленное проведение лабораторных и инструментальных исследований. Из них обязательными являются:

1. Общий анализ крови.
2. Общий анализ мочи.
3. Исследование мочи на уробилин и желчные пигменты (прямой билирубин).
4. Копрологическое исследование (копрограмма).
5. Исследование кала на стеркобилин (при признаках холестаза).
6. Биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции или тимоловая проба, билирубин и его фракции, холестерин, глюкоза, АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, ГГТП).
7. Определение протромбинового индекса (ПТИ).
8. Определение маркеров вирусной инфекции.

Такой набор лабораторных исследований позволяет выявить синдромы воспаления, цитолиза, холестаза, гепатоцеллюлярной недостаточности и в какой-то степени оценить состояние пищеварения, определить возможный этиологический фактор (в первую очередь вирусы гепатита *B* и *C*).

Из инструментальных исследований проводятся:

1. УЗИ органов брюшной полости.
2. ЭГДС (или рентгеноскопия желудка и 12-перстной кишки).
3. ЭКГ.

Эти исследования позволяют визуализировать гепатобилиарную систему и выявить структурные нарушения в ней, а также наличие портальной гипертензии, уточнить состояние соседних органов (желудок, 12-перстная кишка, поджелудочная железа) и сердца (его патология может быть причиной вторичного поражения печени при сердечной недостаточности или оно может быть органом-мишенью для метаболических нарушений, возникающих вследствие заболевания печени).

Если не все диагностические вопросы выяснены, в амбулаторных условиях можно выполнить РКТ или МРТ, а также расширенный спектр биохимических исследований (определение уровня мочевины, электролитов, меди, кальция и др.) и иммунологических тестов. Для проведения специальных, в частности, инвазивных исследований, больной должен быть направлен в стационар.

В терапевтической практике чаще всего встречаются диффузные заболевания печени: гепатит, цирроз, стеатоз, функциональные гипербилирубинемии (наследственные пигментные гепатозы), достаточно редко — гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона–Коновалова), гемохроматоз. Из очаговых заболеваний встречаются опухоли, кисты, абсцессы печени, однако они находятся вне компетенции терапевтов, поэтому далее рассматриваться не будут.

## **Глава 2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

В амбулаторных условиях лечение заболеваний печени проводится в фазе компенсации и стабилизации воспалительного процесса. Показания к госпитализации определяются индивидуально при необходимости интенсивного лечения (медикаментозного, оперативного) или дообследования специальными методами диагностики.

Выбор способов лечения в определённой степени зависит от этиологии, активности и клинических проявлений патологического процесса, а также от сопутствующих заболеваний. Однако существуют общие подходы, являющиеся основой терапевтической тактики. Они направлены на максимальное щажение органа, на предотвращение прогрессирования и рецидивирования заболевания. Комплекс таких мер, включающих рекомендации по образу жизни, питанию и минимальное медикаментозное вмешательство, можно назвать базисной терапией практически для любого диффузного заболевания печени.

Базисная терапия предусматривает следующее.

1. Общие рекомендации по образу жизни.
2. Лечебное питание.
3. Нормализация пищеварения и устранение дисбактериоза.
4. Проведение дезинтоксикации.
5. Назначение гепатопротекторов.
6. Индивидуальное лечение сопутствующих заболеваний (чаще всего — органов пищеварения, очаговой инфекции).

*Общие рекомендации* касаются нормализации образа жизни, устранения психотравмирующих ситуаций. Больным необходим полноценный отдых, включая ночной сон в течение не менее 8 часов, прогулки на свежем воздухе, соблюдение щадящего режима с ограничением физических и нервных нагрузок, вплоть до постельного при гепатите с высокой активностью. Следует исключить бытовые и профессиональные вредности, приём гепатотоксических медикаментов (снотворные, седативные, анальгетики и др.), а также вакцинации, инсоляцию, тепловые и водные физиопроцедуры.

Коррекция нарушений в психоэмоциональной сфере может потребовать участия специалиста-психотерапевта и осторожного использования медикаментозных средств по строгим показаниям.

Наиболее адекватно заболеваниям печени *лечебное питание* в пределах диеты № 5 по Певзнеру, которая может быть индивидуально модифицирована на основании конкретной клинической ситуации. Эта диета предполагает ограничение употребления жиров, особенно тугоплавких, а также механических и химических раздражителей слизистой желудочно-кишечного тракта, стимуляторов секреции пищеварительных желёз и бродильных процессов в кишечнике. Категорически запрещаются все виды алкогольных напитков. При обострении воспалительного процесса либо сопутствующих заболеваний используется более строгий вариант этой диеты — № 5а.

Рацион должен включать повышенное количество белковых липотропных продуктов (творог и кисломолочные продукты, овсянка и др.), витаминов группы В и аскорбиновой кислоты, овощей и спелых фруктов. В случаях выраженной печёночной недостаточности содержание белка в пище и его качественный состав должны соответствующим образом корректироваться. При декомпенсированной портальной гипертензии должен корректироваться и водно-солевой режим (см. гл. 3).

Запрещается употреблять бобовые (горох, фасоль и др.), грибы, пряности и пряноароматические овощи (редька, редис, перец, чеснок, лук), ливер, крепкие бульоны (мясные, рыбные), маринады и острые блюда, консервы, газированные напитки.

При необходимости кулинарной обработки используется отваривание или запекание; жарение не допускается. Сливочное и растительные масла (оливковое, соевое, подсолнечное и др.) добавляют только в готовые блюда. Режим питания больного — 4–5 раз в день.

При заболеваниях печени полезны кисломолочные продукты, обогащенные бифидобактериями (бифидокефир, бифилайф и др.), лактулозой (кефир с лактулозой), ацидофильной флорой (ацидофилин) и др. Их употребление по-

зволяет нормализовать процессы пищеварения, уменьшить диспепсические явления, предупредить развитие дисбактериоза.

С целью *нормализации процессов пищеварения* используют также ферментные препараты, не содержащие желчи: панкреатин, панцитрат, мезим форте, креон, трифермент и др. Их можно назначать курсами (до достижения стойкого улучшения) или эпизодически, а при необходимости — постоянно.

Для *профилактики и устранения дисбактериоза* целесообразно назначение бактериальных препаратов — пре- и пробиотиков. Пребиотики способствуют росту нормальной кишечной флоры (препараты хилак-форте, лактулоза, бактисубтил и др.), а пробиотики содержат её живые штаммы (бифиформ, биофлор, линекс, эубикор, бифидобактерин и др.).

Из пребиотиков чаще всего используют хилак-форте (по 40 кап. 3 раза в день в течение недели, затем по 20 кап. 3 раза в день — 2 недели), лактулозу (по 1–2 ст. ложки ежедневно) и др.

Пробиотики особенно показаны после курсов антибактериальной терапии, проводимых с целью дезинтоксикации и устранения дисбактериоза (см. ниже). Бифиформ назначают по 1 капс. 2 раза в день в течение 2 недель, биофлор — по 1 дес. ложке 3 раза в день (продолжительность курса определяется индивидуально, в среднем около 1 месяца.), линекс — по 2 капс. 3 раза в день 2–3 недели, эубикор — по 1–2 пакетика 3 раза в день аналогичным курсом.

*Дезинтоксикационная терапия* направлена в первую очередь на сокращение продуцирования аммиака в кишечнике, на уменьшение всасывания его и других токсических веществ, образующихся в кишечнике. Для этого используют неабсорбируемые дисахариды — лактулозу (препараты дюфалак, сироп лактулозы, портолак, лактофальк) и лактитол. Их дозы подбирают индивидуально до получения мягкого стула 2–3 раза в сутки. Обычно такой эффект достигается при приёме 30–60 мл сиропа лактулозы.

Неабсорбируемые дисахариды — главные средства профилактики и лечения печёночной энцефалопатии. Они ускоряют кишечный транзит (за счёт осмотических свойств) и, соответственно, процесс выведения из организма аммиака и других токсических веществ. Кроме того, в толстом кишечнике они подвергаются бактериальной ферментации с образованием органических кислот и снижением вследствие этого рН кишечного содержимого, что приводит к подавлению роста аммиакпродуцирующих бактерий и уменьшению абсорбции аммиака, к стимулированию роста нормальной кишечной микрофлоры. Побочное действие неабсорбируемых дисахаридов (понос, метеоризм) в значительной мере зависит от дозы препарата.

Важный элемент дезинтоксикационной терапии — подавление жизнедеятельности кишечной флоры, продуцирующей аммиак и другие токсины. С этой целью назначают ежемесячные 5–7-дневные курсы антибиотиков — неомицина (по 0,5 г 4 раза в день), метронидазола (по 0,25 г 3 раза в день), ванкомицина (0,6–2 г/сутки), рифаксимина (1,2 г/сутки), амоксициллина (по 0,5 г 3–4 раза в сутки).



*Гепатопротекторы* представлены препаратами, содержащими силимарины, эссенциальными фосфолипидами и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК).

Силимарины — группа флавоноидов, содержащихся в экстракте плодов расторопши пятнистой. Они оказывают антиоксидантное и гепатопротективное действие, тормозят проникновение токсинов в клетки печени, стабилизируют клеточные мембраны, ускоряют регенерацию гепатоцитов. Основными препаратами являются — карсил, легалон, силибор. Они выпускаются в виде таблеток или капсул, применяются по 1–2 табл. 3 раза в день в течение 1–3 месяцев.

Активным началом эссенциальных фосфолипидов служат эфиры холинфосфорной кислоты и полиненасыщенных жирных кислот, главным образом незаменимой линолевой кислоты. Препараты эссенциале и эссенциале-форте N (последний отличается от эссенциале отсутствием витаминных добавок) оказывают мембраностабилизирующее и антифибротическое действие, нормализуют метаболические процессы. Их назначают по 2 капс. 3 раза в день; оптимальный курс лечения — 3 месяца, при необходимости его можно продлить или повторить.

УДХК (препараты урсосан, урсофальк, урсо) — гидрофильная желчная кислота, которая, помимо общеизвестного действия как «растворителя» желчных камней, оказывает мембраностабилизирующий, холеретический и другие эффекты. Назначают её по 10–15 мг/кг/сут. Она особенно показана при холестазах.

Содержание базисной терапии для каждого больного корректируется в зависимости от выраженности и преобладания определенных нарушений, а её продолжительность — от активности и течения заболевания, наличия сопутствующих заболеваний и осложнений (см. гл. 3).

### **Глава 3. ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

#### **НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ПИГМЕНТНЫЕ ГЕПАТОЗЫ (НПГ)**

НПГ — группа заболеваний печени, обусловленных наследственными нарушениями обмена билирубина без выраженных изменений других функций и структуры органа, поэтому их еще называют доброкачественными гипербилирубинемиями.

В МКБ-10 эти заболевания занесены в рубрику E 80 (нарушения обмена порфирина и билирубина).

Клинически выделяют НПГ с преобладанием в крови неконъюгированного билирубина (синдромы Жильбера и Криглера–Наджара I и II типов) и НПГ с преобладанием конъюгированного билирубина (синдромы Дабина–Джонсона и Ротора).

**Патогенез** НПГ с преобладанием содержания в сыворотке неконъюгированного (непрямого) билирубина обусловлен при синдроме Жильбера снижением активности фермента глюкуронилтрансферазы, который катализирует процесс связывания билирубина с глюкуроновой кислотой в

клетках печени, а при синдроме Криглера–Наджара — с резкой недостаточностью этого фермента (II тип болезни) или с полным его отсутствием (I тип).

НПГ с преобладанием в сыворотке содержания конъюгированного билирубина (прямого) обусловлены нарушением внутриклеточного транспорта: при синдроме Ротора — связанного пигмента, при синдроме Дабина–Джонсона — не только его, но и некоторых других веществ (бромсульфалеина, бенгал-роза, рентгеноконтрастных препаратов).

**Клиника** различных НПГ во многом сходна. Для неё характерны нерезко выраженная интермиттирующая или хроническая желтуха, часто заметная только на склерах; астенический синдром; иногда — диспепсические признаки и незначительная гепатомегалия (редко).

При НПГ с конъюгированным билирубином возможны также кожный зуд, спленомегалия, развитие желчно-каменной болезни (что наблюдается при синдроме Дабина–Джонсона).

Синдром Криглера–Наджара редко встречается в терапевтической практике, поскольку является патологией раннего детского возраста. Он характеризуется появлением выраженной желтухи в первые дни после рождения (I тип болезни) или в течение первого года жизни (II тип). Причём I тип болезни отличается выраженными неврологическими нарушениями, отставанием ребёнка в физическом и умственном развитии, плохим прогнозом (большинство больных погибают в течение 1-го года жизни). Для II типа болезни характерно более доброкачественное течение.

**Диагностика и дифференциальная диагностика** НПГ предполагают использование набора лабораторных и инструментальных исследований (гл. 1), которые позволяют исключить хронический гепатит (по отсутствию при НПГ синдромов цитолиза, воспаления, холестаза и других, характерных для воспалительных заболеваний печени симптомов).

Синдром Жильбера встречается в терапевтической практике относительно часто. Болеют обычно люди интеллектуального труда. Его следует дифференцировать от гемолитических желтух, при которых также отмечается увеличение в сыворотке содержания непрямого билирубина и уробилинурия. Для этого необходимо обратить внимание на возможные при гемолизе спленомегалию, снижение уровня гемоглобина и ретикулоцитоз в общем анализе крови. При необходимости проводят дополнительные гематологические тесты — на осмотическую резистентность эритроцитов (её снижение характерно для микросфероцитарной гемолитической анемии Минковского–Шоффара) и пробу Кумбса (она положительна при аутоиммунном гемолизе).

Важным диагностическим признаком синдрома Жильбера является семейный характер желтухи (она отмечается у 15–45 % родственников больных).

Результаты функциональных печеночных тестов и морфология печени (по данным УЗИ, биопсии) у больных не отклоняются от нормы.

Для подтверждения факта снижения активности глюкуронилтрансферазы можно проводить в амбулаторных условиях фармакологические тесты с препаратами-индукторами данного фермента: с фенобарбиталом (по 0,1 г 3 раза в день); с кордиамином (по 20 кап. 3 раза в день) в течение 10 дней. После этого

содержание свободного билирубина в сыворотке крови при синдроме Жильбера снижается.

В условиях стационара можно проводить диагностические тесты «на ухудшение», т. е. усиление гипербилирубинемии после определённых воздействий на организм. Например, 2-дневная «голодовая проба» (уменьшение рациона питания в 2 раза) или инъекция 5 мл 5 %-ного раствора никотиновой кислоты внутривенно.

Синдромы Дабина–Джонсона и Ротора встречаются гораздо реже синдрома Жильбера. Они характеризуются умеренной желтушностью (в сыворотке увеличено содержание конъюгированного билирубина), билирубинурией, неизменными результатами функциональных тестов и сохранностью нормальной морфологии органа. Возможны периодические печёночные колики (при наличии камней в желчном пузыре). Лишь при синдроме Дабина–Джонсона на изотопной сцинтиграфии выявляются умеренные нарушения экскреторной функции печени, при холецистографии обычно не контрастируются желчный пузырь и протоки, а при гистологическом исследовании в гепатоцитах выявляется тёмно-коричневый пигмент.

НПГ с конъюгированной гипербилирубинемией следует дифференцировать от внутри- и подпеченочного холестаза. Это не представляет особых трудностей после проведения комплекса обязательных лабораторно-инструментальных исследований (см. гл. 1), позволяющих исключить воспалительный процесс и механические препятствия оттоку желчи. Дифференциальные признаки различных НПГ отражены в таблице 3.

Таблица 3

**Дифференциальные признаки наследственных пигментных гепатозов**

Показатель	Синдром			
	Жильбера	Криглера-- Наджара	Дабина-- Джонсона	Ротора
Возраст начала заболевания	Подростковый, молодой	Период новорождённости	Подростковый, молодой	Детский, подростковый
Выраженность желтухи	Легкая	Интенсивная	Умеренная	Умеренная
Боли в области печени	Не характерны	Не характерны	Часто, коликообразные	Часто, коликообразные
Гипербилирубинемия за счёт:				
- неконъюгированного	+	+	-	-
- конъюгированного	- (редко ±)	-	+	+
В моче:				
- уробилин	+	+	-	-
- билирубин	-	-	+	+
Оральная холецистография	Норма	Норма	Отрицательная	Норма
Морфология печени	Норма или жировая дистрофия	Норма или жировая дистрофия	Коричневый пигмент в гепатоцитах	Норма

В диагностически неясных случаях НПП показана биопсия печени с гистологическим исследованием органа.

**Течение** НПП доброкачественное, волнообразное. Периодические обострения провоцируются стрессовыми ситуациями, интеркуррентными заболеваниями, инфекциями, физическими перегрузками, алкоголем, гепатотоксическими лекарствами.

**Лечение** НПП направлено на устранение и избежание провоцирующих факторов, на обеспечение здорового образа жизни больного, на рациональное питание его с переходом на диету № 5 в период обострения.

При синдроме Жильбера в период обострения используются индукторы глюкуронилтрансферазы: бензонал (по 0,1 г 3 раза в день в течение 2 недель); фенобарбитал (по 0,1 г 3 раза в день в течение 10 дней, затем — по 0,2 г 4 раза в день — 7 дней); кордиамин (по 20 кап. 3 раза в день — 10 дней).

Специфическое лечение синдромов Дабина–Джонсона и Ротора не разработано.

**Диспансеризация** преследует цель предупреждения обострений. Пациентов обследуют 1–2 раза в год (по плану обследования при заболеваниях печени), проводят санитарно-просветительную работу по рациональному питанию и здоровому образу жизни, по избежанию провоцирующих факторов. При необходимости назначают поливитаминные препараты (группа В, аскорбиновая кислота), гепатопротекторы (карсил, эссенциале), лив-52, на 1–3 мес.

**Прогноз** НПП благоприятный (кроме синдрома Криглера–Наджара I типа), трудоспособность больных не нарушается.

### **ЖИРОВАЯ ДИСТРОФИЯ ПЕЧЕНИ (СТЕАТОЗ, ЖИРОВОЙ ГЕПАТОЗ)**

Под стеатозом понимают поражение печени, характеризующееся накоплением жира в гепатоцитах вследствие избыточного поступления в них липидов, нарушения процессов их выведения и внутриклеточного метаболизма.

**Причины** развития стеатоза многообразны. Таковыми могут быть:

- токсические влияния (алкоголь, лекарства, гепатотоксические производственные вещества и др.);
- ожирение и эндокринные заболевания (особенно сахарный диабет);
- несбалансированное питание с дефицитом белков и витаминов;
- заболевания ЖКТ, приводящие к нарушению процесса всасывания питательных веществ;
- тканевая гипоксия, вызванная заболеваниями сердца и легких с функциональной недостаточностью этих органов;
- хронические истощающие болезни (злокачественные новообразования, нагноительные процессы и др.).

В МКБ-10 жировая дегенерация печени отнесена в рубрику К 76.0.

**Клинические проявления** стеатоза скудные. Основными симптомами его являются тупые боли и чувство тяжести в правом подреберье, диспепсический синдром (отрыжка, тошнота, вздутие живота, неустойчивый стул), иногда — астеновегетативный синдром и незначительная гепатомегалия с гладкой поверхностью и закругленным краем умеренно плотной печени.

**Диагностика** стеатоза проводится с помощью таких же лабораторных и инструментальных методов исследования, как и при диагностике других заболеваний печени. Причём для стеатоза не характерны изменения результатов функциональных печёночных проб, часто отмечается лишь повышенный уровень холестерина и бета-липопротеидов сыворотки крови. У 20–40 % больных бывают незначительное повышение в крови активности трансаминаз (АсАТ, АлАТ) и ГГТП (особенно при алкогольном стеатозе). На УЗИ отмечаются умеренная гепатомегалия и гиперэхогенность ткани печени.

Наиболее достоверным методом диагностики является морфологическое исследование органа (при лапароскопии или при пункционной биопсии) с гистологической оценкой полученных биоптатов.

**Дифференциальный диагноз** стеатоза следует проводить с гепатомегалиями различного генеза и в первую очередь с гепатитом и циррозом печени. Тщательный сбор анамнеза (поиск причинных факторов), объективных данных, оценка результатов параклинических исследований помогают в этом. Однако необходимо помнить, что без морфологического подтверждения диагноз стеатоза носит характер вероятного.

**Лечение** стеатоза требует устранения его причинных факторов и терапии заболеваний, приведших к нему. В частности, показаны дозированные физические нагрузки (ЛФК), диета с нормальным или слегка повышенным содержанием белка, витаминов, липотропных веществ, ненасыщенных жирных кислот и с ограничением углеводов, а также тугоплавких жиров (диета № 5). Терапию дополняют назначением гепатопротекторов и липотропных препаратов — эссенциале, карсил (см. гл. 2), гепабене (комбинированный растительный препарат, содержащий экстракты расторопши пятнистой и дымянки лекарственной; назначается по 1 капсуле 3 раза в день), липоевая кислота (ее назначают по 0,025 г 3 раза в день курсами по 30–40 дней, 2–3 курса в год).

**Течение** заболевания длительное.

**Прогноз** стеатоза зависит от своевременности эффективности устранения этиологических факторов, а также патогенетического лечения. Жировая дистрофия печеночных клеток в принципе обратима, но иногда сопровождается воспалительными и даже некротическими изменениями, приводящими к развитию гепатита (так называемый стеатогепатит) или цирроза печени.

**Медико-социальная экспертиза (МСЭ) и диспансеризация** определяются заболеванием, приведшим к стеатозу.

### **ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ (ХГ)**

Под хроническим гепатитом понимают воспалительный процесс в печени, продолжающийся свыше 6 месяцев. В последние годы установлена этиопатогенетическая общность ХГ и цирроза печени, различающихся между собой степенью выраженности воспалительных и фиброзных изменений в органе, степенью структурной его перестройки. В связи с этим современная клиническая классификация ХГ (Лос-Анджелес, 1994) основывается на учёте данных характеристик и этиологии заболевания.

## Классификация хронического гепатита

Различают следующие формы ХГ:

По этиологии:

- хронический вирусный гепатит (вирусы *B*, *C*, *D* и др.);
- аутоиммунный гепатит;
- хронический гепатит, не классифицируемый как вирусный или как аутоиммунный;
- хронический лекарственный гепатит;
- первичный билиарный цирроз печени;
- первичный склерозирующий холангит;
- заболевание печени Вильсона–Коновалова;
- болезнь недостаточности альфа<sub>1</sub>-антитрипсина;

По степени активности воспалительного процесса:

- ХГ с минимальной активностью процесса;
- ХГ с умеренной его активностью;
- ХГ с выраженной активностью.

По стадии (степени фиброза органа):

- без фиброза;
- со слабым фиброзом (слабо выраженный перипортальный фиброз);
- с умеренным фиброзом (умеренный фиброз с порто-портальными септами);
- с тяжелым фиброзом (выраженный фиброз с порто-центрными септами);
- цирроз.

Для установления степени активности процесса (или тяжести ХГ) можно использовать как клинические критерии (выраженность клинико-лабораторных показателей воспаления, цитолиза), так и морфологические (см. ниже), но для точного определения стадии ХГ (степени фиброза) обязательны гистологические исследования ткани печени. В клинической практике при определении стадии гепатита часто используют данные УЗИ (см. ниже).

Отсутствие в приведенной классификации такого важнейшего общепризнанного этиологического фактора ХГ, как алкоголь, объясняется тем обстоятельством, что алкогольный гепатит — лишь одна из нескольких форм алкогольного поражения печени и одно из проявлений органной патологии при алкогольной болезни. Кроме того, имеются некоторые морфологические отличия алкогольного гепатита от гепатитов другой этиологии. При этом следует иметь в виду, что после алкогольного эксцесса на фоне любой из форм поражения печени, в том числе цирроза, может развиваться острый алкогольный гепатит.

Поскольку ХГ — заболевание полиэтиологическое, характеризующееся разной степенью выраженности морфологических изменений печени, то в МКБ-10 оно отнесено к разным рубрикам: В15–В19 — вирусные ХГ, К70–К77 — невирусные гепатиты и циррозы. В подрубриках отражаются клинико-морфологические характеристики ХГ.

Вместе с тем выделяют ряд **этиологических вариантов ХГ**:

*Вирусный ХГ* (шифр В18) в большинстве случаев является следствием острого гепатита В, С или D (при сочетании D-инфекции с вирусом гепатита В).

Для *аутоиммунного ХГ* не установлен этиологический фактор, выделена эта форма заболевания на основании особенностей патогенеза (образование аутоантител к ядерным, гладкомышечным и другим антигенам, преимущественно печени). Синонимы аутоиммунного ХГ — люпоидный гепатит, активный гепатит — в настоящее время не рекомендуется использовать в формулировках клинического диагноза, но они сохранились в МКБ-10, согласно которой аутоиммунный ХГ обозначают шифром К73.2 (хронический активный гепатит, люпоидный, не расшифрованный в других рубриках).

*Лекарственный ХГ* обусловлен либо прямым токсическим действием лекарств на печень, либо идиосинক্রазией к ним. По МКБ-10 эта патология рассматривается в рубрике «Токсическое поражение печени» — К71. В подразrubриках указываются клинические варианты ХГ.

Лекарственные поражения печени носят токсико-аллергический характер, т. е. отличаются от чисто токсических поражений её, вызванных, например, воздействием промышленных токсикантов (четырёххлористого углерода, винилхлорида, тетрахлорэтана и др.), наличием в патогенезе выраженного аллергического компонента.

Известно более 100 медикаментов, которые могут вызывать повреждение печени у предрасположенных к этому лиц (аминазин, сульфаниламиды, многие антибиотики, ПАСК, амиодарон, метилдопа, противозачаточные гормональные средства, цитостатики и др.). Это означает, что использование медикаментозных средств должно быть всегда строго аргументировано и назначено врачом, а не в порядке самолечения.

*Алкогольный гепатит* (шифр К70.1) — клинически трудно отличить от других форм алкогольного поражения печени, которые нередко сочетаются и сопутствуют друг другу (жировой гепатоз, гепатит, фиброз, цирроз).

**Клиническая картина** ХГ любой этиологии зависит от сочетания и выраженности основных клинических синдромов, свидетельствующих о заболевании печени (см. гл. 1). Наиболее чувствительный, хотя и не специфичный синдром при ХГ — *астеновегетативный*, часто бывает *диспепсический* (плохой аппетит, тошнота, отрыжка, тяжесть в эпигастрии, метеоризм), реже — *холестатический* (кожный зуд, желтуха и др.) и *иммунно-воспалительный* (лихорадка, внепечёночные поражения — кожные васкулиты, миокардит, гломерулонефрит, аутоиммунный гемолиз, серозиты и др.) синдромы.

В процессе физикального обследования пациента, страдающего ХГ, можно выявить иктеричность склер и кожи, «печёночные знаки» (сосудистые звездочки, пальмарная эритема и др.), ксантомы на сухожилиях и ксантелазмы на веках, брадикардию, лабильность АД со склонностью его к снижению, гепатомегалию. Реже выявляются спленомегалия, расширенная венозная сеть на передней поверхности грудной клетки и животе, что в сочетании с уплотнением и заострением края печени указывает на трансформацию ХГ в цирроз печени.

Для *алкогольных ХГ* характерны слабая выраженность клинических симптомов или латентное течение болезни, но обычно присутствуют признаки, свойственные хроническому алкоголизму (телеангиэктазии на лице, сосудистые звёздочки, контрактура Дюпюитрена, тремор конечностей, недостаточность питания с признаками дефицита витаминов группы *B*, полинейропатия, миокардиодистрофия, хронический панкреатит и др.). Острый алкогольный гепатит, провоцируемый, как правило, алкогольными эксцессами, нередко протекает с явлениями холестаза, энцефалопатии, с болями в животе, с лихорадкой. Он, если развивается на фоне уже имеющегося цирроза печени, индуцирует его декомпенсацию.

*Аутоиммунный ХГ* обычно проявляется бурной симптоматикой — лихорадкой, желтухой, выраженными внепеченочными поражениями (аутоиммунные органнне поражения). Им чаще болеют молодые женщины.

Клиническая картина *вирусных и лекарственных ХГ* может быть выражена в разной степени — от латентной до ярко манифестной, с внепечёночными поражениями.

**Диагностика** ХГ строится на общих принципах постановки диагноза заболеваний печени (см. гл. 1) после проведения обязательного объёма лабораторных и инструментальных исследований.

Диагноз ХГ подтверждается при выявлении в процессе лабораторных исследований синдромов цитолиза и мезенхимального воспаления, выраженность которых указывает также на активность (тяжесть) некровоспалительного процесса в печени. Минимальной активности ХГ соответствует повышение активности АЛАТ и АсАТ не более чем в 5 раз по сравнению с нормой; умеренной — в 5,1–10 раз; высокой — более чем в 10 раз.

При формулировке диагноза указывают этиологию заболевания (если она установлена), активность и стадию процесса (по результатам морфологического или ультразвукового исследования). Согласно МКБ-10, алкогольный гепатит не разделяют на острый и хронический, поэтому в его диагнозе отражают только активность процесса.

**Дифференциальный диагноз** необходимо проводить с гепатозом (пигментным, жировым), циррозом печени, метаболическими заболеваниями печени (гепатоцеребральная дистрофия Вильсона–Коновалова, гемохроматоз, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина), с заболеваниями крови и другими причинами гепатолиенального синдрома и желтухи (лимфогранулёматоз, сердечная недостаточность, желчнокаменная болезнь и др.).

При дифференцировании ХГ от других заболеваний печени и разграничении его вариантов (по этиологии, тяжести и стадиям) главными являются лабораторные и морфологические методы исследования.

Выявление маркеров вирусного гепатита *B*, *C* и *D* позволяет установить этиологию ХГ. Диагностическое значение серологических маркеров вирусных гепатитов было указано ранее (см. табл. 2).

Выраженный клиннко-биохимический синдром холестаза (при исключении подпечёночной желтухи) следует отличать от первичного билиарного цирроза печени (ПБЦ), для чего необходимо определить содержание в сыворотке



крови антимитохондриальных антител-*IgM* (характерный признак ПБЦ) и учесть другие симптомы заболевания.

Для диагностики аутоиммунного гепатита и оценки степени его тяжести лабораторные исследования нужно дополнить проведением иммунологических тестов. С этой целью определяются содержание иммуноглобулинов в сыворотке, показатели клеточного иммунитета (уменьшение *T*-супрессорной популяции лимфоцитов), проводятся тесты на выявление *LE*-феномена (симптом «розетки», *LE*-клетки), по возможности определяются титры аутоантител к гладкомышечным элементам печени, к микросомам печени и почек, к солюбилизированному печеночному антигену, а также антинуклеарных антител. Кроме иммунных сдвигов для этой формы ХГ характерны выраженные цитолиз (содержание аминотрансфераз превышает нормальный уровень их более чем в 10 раз) и мезенхимальное воспаление (гипергаммаглобулинемия, резко увеличенная СОЭ и др.).

Биопсия печени и гистологическое исследование биоптатов позволяют дифференцировать ХГ от метаболических заболеваний и цирроза печени, установить стадию ХГ (степень фиброза, см. выше) и степень активности (тяжести) ХГ, а именно:

1-я степень (минимальная) — перипортальные ступенчатые некрозы в небольших сегментах только перипортальной зоны (соответствует «персистирующему гепатиту» по устаревшей терминологии);

2-я степень (умеренная) — ступенчатые некрозы также ограничены перипортальными узлами, но в процесс вовлечены почти все портальные тракты («лобулярный гепатит»);

3-я степень (высокая) — некрозы проникают вглубь долек, появляются мостовидные и мультилобулярные некрозы («агрессивный гепатит», «активный гепатит»).

С помощью инструментальных способов исследования (ЭГДС, УЗИ, РКТ, МРТ) ХГ дифференцируют от цирроза печени, исключают очаговые поражения печени и причины подпечёночной желтухи (ЖКБ, опухоли поджелудочной железы и др.). Кроме того, УЗИ позволяет ориентировочно определить стадию ХГ:

0–I стадия — умеренная гепатомегалия, иногда единичные дополнительные неплотные эхоструктуры;

II–III стадия — увеличенная печень с заостренным краем, акустическая неоднородность органа; у части больных — спленомегалия; начальные признаки портальной гипертензии (расширение воротной вены и др.);

IV стадия — признаки цирроза печени (см. далее).

**Лечение** обострений гепатита любой этиологии и репликативная (активная) фаза вирусного ХГ требует госпитализации пациента. Лечебно-профилактические мероприятия в фазе ремиссии ХГ и при минимальной его активности проводятся в амбулаторно-поликлинических условиях.

До существенного уменьшения степени выраженности симптоматики, снижения уровня билирубина и нормализации активности сывороточных ферментов больным показан постельный режим (в горизонтальном положении улучшается печёночный кровоток, улучшаются обменные процессы, восста-

навливаются клетки печени). Двигательную активность больного расширяют постепенно.

Всем больным, *независимо от варианта ХГ*, проводится базисная терапия (см. гл. 2) — щадящий режим, диета в пределах стола № 5, исключение бытовых, профессиональных вредностей и медикаментов, нормализация процессов пищеварения, пероральная дезинтоксикация, назначение гепатопротекторов. Продолжительность базисной терапии зависит от активности ХГ, его течения, эффективности лечебных мероприятий.

При наличии *холестаза* базисную терапию ХГ дополняют назначением средств, корректирующих это нарушение, прежде всего препаратов желчных кислот и аминокислот.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — третичная желчная кислота, обладающая гидрофильностью. Она способствует растворению холестериновых желчных камней, оказывает множественные (пока не совсем расшифрованные) терапевтические эффекты, включая мембраностабилизирующий, иммуномодулирующий, холеретический и др. Препараты УДХК (урсофальк, урсосан, урсо) выпускают в капсулах по 250 мг; их назначают по 10–15 мг/кг/сут в 2–3 приёма.

*S*-аденозил – *L*-метионин (*SAMe*) — естественный метаболит организма человека, проявляющий высокую активность во многих биохимических процессах, в том числе и в протекающих в печени. Он способствует стабилизации мембран гепатоцитов, устранению холестаза, уменьшению печёночной энцефалопатии, предупреждению развития фиброза органа. Продукты его метаболизма также способствуют нормализации метаболических процессов и в последнее время нашли клиническое применение в виде самостоятельных лекарственных препаратов (таурин — необходим для конъюгации и экскреции желчных кислот, глутатион — универсальный детоксицирующий агент).

Установлено, что при заболеваниях печени наступает дефицит *SAMe*, что послужило основанием для использования последнего в качестве лекарственного средства. Препарат *SAMe* — гептрал выпускается во флаконах (по 400 мл сухого вещества) с растворителем и в таблетках (по 400 мг). Назначают его внутривенно, внутримышечно и внутрь. Стандартный курс лечения состоит из ежедневных внутривенных вливаний по 800 мг препарата в течение 14 дней и последующего приёма внутрь по 800 мг дважды в день (утром и в 16 часов) в течение такого же периода. Показаниями к назначению гептрала служат холестаз, печёночная энцефалопатия, особенно при гепатитах и циррозах печени лекарственной, токсической и алкогольной этиологии. Побочных эффектов препарат практически не вызывает, иногда может обусловить тошноту, изжогу.

Отечественный препарат тавамин (РБ, г. Гродно) содержит *L*-формы аминокислот таурина, валина, лейцина, изолейцина, выпускается в капсулах по 0,2 и 0,5 г. Он оказывает антиоксидантное и детоксицирующее действие, поэтому особенно показан при токсических, алкогольных и лекарственных поражениях печени, печёночной энцефалопатии. Назначают его внутрь по 0,5–1,0 г 3 раза в день (после еды); курсами по 20 дней.

Для *лечения вирусного ХГ* можно использовать специфическую противовирусную терапию. Её начинают проводить в стационарных условиях, а про-

должают — в амбулаторных. Основным средством этиотропной терапии вирусных гепатитов является назначение препаратов  $\alpha$ -интерферона ( $\alpha$ -ИФ), таких, как  $\alpha$ -ИФ нативный, полученный из культуры лимфоцитов человека — велферон; рекомбинантный, производимый генно-инженерным способом — интрон А, реаферон, роферон и наиболее современный, эффективный пегилированный  $\alpha_{2b}$ -интерферон — пегинтрон. Данные препараты выпускаются в виде порошка во флаконах по 3, 5, 10 млн МЕ. Его растворяют в 1 мл стерильной воды и вводят подкожно или внутримышечно.

Препараты  $\alpha$ -ИФ оказывают противовирусное (антирепликативное), иммуномодулирующее и антипролиферативное действие. Интерферонотерапия показана для лечения ХГ с проявлениями вирусной репликации, независимо от степени активности гепатита. Она наиболее успешно проходит в том случае, если болезнь началась в зрелом возрасте и длилась недолго, если были низкое содержание вирусов в крови, высокая активность сывороточных аминотрансфераз, если отсутствовали холестаза и цирроз печени.

Дозы  $\alpha$ -ИФ (интрона А) и продолжительность лечения отражены в таблице 4. Лечение начинают в стационарных условиях, а при его удовлетворительной переносимости продолжают амбулаторно.

Эффективность интерферонотерапии оценивается по положительной динамике клинических проявлений ХГ, по исчезновению сывороточных маркеров вирусной репликации, по нормализации активности аминотрансфераз в сыворотке.

Таблица 4

#### Этиотропная терапия вирусных гепатитов

Форма гепатита	Доза интерферона	Лечение	
		длительность	эффективность, %
ХГ-В	5 млн МЕ — ежедневно или 10 млн МЕ — 3 раза/нед.	4 месяца	37–40
ХГ-С	6 млн МЕ — 3 раза/нед.	1–1,5 года	40–50
ХГ-Д	5 млн МЕ — ежедневно или 10 млн МЕ — 3 раза/нед.	1 год	21–50

При интерферонотерапии могут возникать побочные эффекты, такие, как лихорадка, озноб, миалгии, головная боль, артериальная гипо- или гипертензия, аритмии сердца, диспепсия, депрессия, угнетение кроветворения, гемолитическая анемия. Поэтому препараты  $\alpha$ -ИФ противопоказаны при декомпенсированном циррозе печени, тяжёлых сопутствующих заболеваниях, лейко- и тромбоцитопении, при беременности.

К сожалению, лечение интерфероном не всегда даёт ожидаемый результат (см. табл. 4), а у части пациентов с положительным терапевтическим эффектом после прекращения интерферонотерапии развивается рецидив заболевания (особенно при гепатите С). Поэтому в современных схемах этиотропного лечения вирусных гепатитов предусматривается комбинирование интерферонотерапии с назначением других противовирусных средств — рибавирин, ламивудина. Последний при гепатите В можно назначать и в виде монотерапии (по 100 мг 1 раз в день в течение 12 месяцев).

В нерепликативной фазе вирусной инфекции проводится базисная терапия ХГ и при необходимости добавляются средства, уменьшающие холестаза.

*Лечение аутоиммунного гепатита* начинают в условиях стационара, поскольку основными патогенетическими средствами являются глюкокортикостероиды и цитостатики. Используют 2 варианта лечения — монотерапию преднизолоном или сочетание последнего с азатиоприном (табл. 5).

Преднизолон назначают в дозе 30–40 мг/сут. По мере улучшения клинико-лабораторных показателей через 2–4 недели её постепенно снижают на 5 мг еженедельно до поддерживающей дозы (10–15 мг/сут) на длительное время (несколько лет). При стойкой клинико-лабораторной ремиссии заболевания препарат постепенно отменяют, уменьшая еженедельно дозу на 2,5 мг.

Азатиоприн назначают в комплексе с преднизолоном – первоначально по 15–25 мг/сут преднизолона и 50–100 мг/сут азатиоприна; поддерживающая доза составляет соответственно 10 и 25–50 мг/сут. Тактика и продолжительность данного лечения такие же, как и при монотерапии преднизолоном.

Таблица 5

Схемы лечения аутоиммунного гепатита

Препарат	Доза	
	Начальная, длительность приема	Поддерживающая, длительность приема
<i>Схема № 1</i>		
Преднизолон	30–40 мг/сут, 1 месяц	10–15 мг/сут, 1–2 года
<i>Схема № 2</i>		
Азатиоприн назначается через 1 мес. после начала лечения		
Преднизолон	30–40 мг/сут, 1 месяц	10–15 мг/сут, 1–2 года
Азатиоприн	50–100 мг/сут, 1 месяц	25 мг/сут, 1–2 года
<i>Схема № 3</i>		
Препараты назначают одновременно, еженедельно снижая дозу преднизолона на 5 мг		
Преднизолон	30 мг/сут	10 мг/сут
Азатиоприн	50 мг/сут	50 мг/сут

Иммunosupрессивная терапия проводится под строгим клинико-лабораторным контролем. При использовании азатиоприна особенно необходимо контролировать гематологические показатели (возможны лейкопения и тромбоцитопения).

Целесообразность назначения гепатопротекторов при аутоиммунном гепатите некоторыми специалистами подвергается сомнению, так как в ряде случаев при выраженной воспалительной активности они неэффективны.

*Лечение лекарственного гепатита* заключается в устранении этиопатогенетического фактора и проведении базисной терапии. При тяжёлом течении заболевания показана госпитализация пациента для проведения парентеральной дезинтоксикации и глюкокортикостероидной терапии.

*Лечение алкогольного гепатита* предусматривает категорический отказ от употребления алкоголя, проведение базисной терапии, при обострении — назначение *SAMe* (гептрала) в течение 2–3 и более недель.

Гепатит не всегда является самостоятельным заболеванием, поскольку может возникать как синдром (так называемый неспецифический реактивный

гепатит), сопутствующий другим заболеваниям органов пищеварения, хроническим инфекциям, диффузным болезням соединительной ткани и др. Для лечения такого гепатита наряду с терапией основного заболевания пациенту назначают щадящий режим и лечебное питание, а также гепатопротекторы.

**Диспансеризация** проводится терапевтом и инфекционистом (при вирусных ХГ). Врачебные осмотры с определением биохимических показателей активности воспаления, маркеров вирусной репликации и других лабораторных данных (см. главу 1) проводят 2 раза в год, инструментальные исследования (УЗИ, ЭГДС и др.) — 1 раз в год. Если пациент получает поддерживающую иммуносупрессивную терапию, то гематологический контроль и биохимические печёночные тесты проводятся 1 раз в месяц.

**Реабилитация** больных проводится в фазу ремиссии заболевания. При *вирусном* и *алкогольном гепатите* она заключается в базисной терапии, а при *аутоиммунном гепатите* эту терапию сочетают с назначением иммуносупрессоров в поддерживающих дозах. Выявление серологических маркеров репликации вируса у больных вирусным ХГ служит показанием для их госпитализации и назначения противовирусных препаратов даже при отсутствии клинико-лабораторных признаков активности патологического процесса. Продолжительность стационарного лечения в этих случаях — 3–4 недели.

На амбулаторном этапе реабилитации при неактивном процессе можно использовать растительные средства, содержащие антиоксидантные, лёгкие желчегонные, витаминные, спазмолитические и другие компоненты. Например, комбинированные растительные препараты, содержащие силимарины — гепатофальк Планта, гепабене и др. При заболеваниях печени рекомендуются экстракты горечавки бородачой, зубчатки поздней, полифитохол (сбор, содержащий цветки бессмертника, пижмы, листья мяты и крапивы, корень солодки, плоды шиповника). Фитотерапия проводится 1–1,5-месячными курсами, с повторением их через 2–3 месяца.

**МСЭ** предусматривает временную нетрудоспособность на период обострения заболевания и направление на МРЭК для определения группы инвалидности при аутоиммунном ХГ, при частых обострениях ХГ другой этиологии.

Больным противопоказаны тяжёлый физический труд, работа с химическими веществами и на вредных производствах, а также переохлаждения, резкая перемена климата, чрезмерная инсоляция.

**Прогноз** при алкогольном ХГ зависит от тяжести и стадии заболевания, а также от соблюдения больным режима воздержания от приёма алкоголя, что улучшает качество и продолжительность жизни. При вирусных гепатитах возможны спонтанное выздоровление; длительное течение болезни с рецидивами; изредка – с высокой активностью и в молниеносной форме. У 20–40 % больных хроническим вирусным гепатитом *C*, у 20–30 % больных гепатитом *B*, у 70–80 % больных гепатитом *D* развивается цирроз печени. Персистирование вирусов гепатита *B*, *C*, *D* способствует развитию рака печени.

При аутоиммунном ХГ прогноз более серьезен, хотя имеются данные, что 5-летняя выживаемость составляет около 90 %, а трансформация в цирроз пе-

чени имеет место в 30 % случаев. Если компенсация заболевания при консервативной терапии не наступает, показана пересадка печени.

### **ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ (ЦП)**

ЦП — последняя стадия различных по этиологии поражений печени, характеризующаяся нарушением структуры органа из-за развития фиброза и паренхиматозных узлов-регенератов, с преобладанием в клинической картине признаков функциональной недостаточности гепатоцитов и портальной гипертензии.

**Классификация** ЦП основывается на его этиологических, морфологических и стадийных признаках.

По этиологии ЦП подразделяют на:

- вирусный (*B, C, B+ D* или иной вирусный);
- алкогольный;
- связанный с аутоиммунным гепатитом;
- билиарный (первичный, вторичный);
- лекарственный;
- при врожденных нарушениях метаболизма (гликогенозы, болезнь Вильсона–Коновалова, гемохроматоз, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, муковисцидоз и др.);
- при нарушениях венозного оттока из печени (венно-окклюзионная болезнь, синдром Бадда–Киари, застойная сердечная недостаточность);
- при болезни Рандю–Ослера–Вебера (врожденные геморрагические телеангиэктазии);
- вызванный шунтовыми операциями кишечника с исключением значительной части тонкой кишки или с недоеданием;
- вызванный воздействием токсических веществ;
- возникший вследствие паразитарных (эхинококкоз, лейшманиоз и др.) или инфекционных (сифилис, малярия) заболеваний;
- криптогенный (у 10–35 % больных выявить этиологию ЦП не удастся).

По морфологическим признакам выделяют следующие формы ЦП:

- микронодулярная (мелкоузловая) — узлы регенерации одинаковой величины диаметром около 3 мм;
- макронодулярная (крупноузловая) — узлы регенерации разной величины диаметром более 3 мм, фиброзные перегородки широкие, типа рубцов;
- макро-микронодулярная (смешанная);
- неполный септальный ЦП — септы, разделяющие паренхиму органа, заканчиваются слепо, без соединения портальных трактов и центральных вен;
- билиарный цирроз — воспалительная инфильтрация внутридольковых желчных канальцев и вокруг них, выраженный холестаз, перидуктальный фиброз с распространением на печёночные дольки и с нарушением их структуры, гибель и регенерация гепатоцитов с образованием мелких узлов-регенератов.

Для клиницистов морфологическая характеристика ЦП имеет относительное значение, поскольку морфологическая форма заболевания не зависит

от его этиологии, не имеет существенных клинических особенностей и может трансформироваться в другую морфологическую форму. Однако установлено, что при алкогольных ЦП чаще развивается микронодулярная форма, а при вирусном — макронодулярная.

Если морфологическую форму ЦП указать в клиническом диагнозе можно лишь после исследования биопсийного материала, то такие характеристики заболевания, как его активность и стадия, должны быть отражены обязательно.

Под активностью ЦП подразумевают интенсивность некро-воспалительного процесса в паренхиме (в сохранившихся функционирующих участках печеночной ткани), т. е. активность гепатита. Она может быть минимальной, умеренной или максимальной. Как правило, на поздних стадиях заболевания признаки активности не выражены из-за резкого уменьшения функционирующей массы печени.

Стадию цирроза (компенсация, субкомпенсация, декомпенсация) определяют по выраженности портальной гипертензии и ПСЭ.

Стадия компенсации характеризуется минимальными клиническими проявлениями цирроза, субкомпенсации — развернутой клиникой заболевания без значительных осложнений. Декомпенсация ЦП может развиваться преимущественно по паренхиматозному или по сосудистому типу, и тем самым определять особенности клинической картины.

*Паренхиматозная декомпенсация* обусловлена критическим снижением массы функционирующих гепатоцитов и проявляется резким нарушением всех функций печени — желтухой, тяжёлым геморрагическим синдромом, ПСЭ вплоть до комы.

*Сосудистая декомпенсация* характеризуется развитием осложнений портальной гипертензии — асцитом, анасаркой, кровотечениями из варикозно расширенных вен (пищеводных, геморроидальных), а также прогрессированием ПСЭ.

При интегральной оценке тяжести заболевания (его стадии) используется система Чайльда–Пью (Child–Pugh), которая учитывает важнейшие показатели паренхиматозной и сосудистой компенсации заболевания, выраженные в баллах (см. ниже).

**Клиника.** Проявления ЦП весьма разнообразны, поскольку зависят от степени выраженности морфологических изменений печени (начальные признаки фиброза, склероза или сформировавшийся цирроз), от активности процесса, выраженности ПСЭ и портальной гипертензии (практически обязательный признак ЦП, отличающий его от ХГ), от наличия осложнений (см. ниже).

Начальные клинические проявления ЦП (компенсированная стадия) такие же, как и ХГ. К ним относятся астеновегетативный синдром, боли и чувство тяжести в правом подреберье, желудочная и кишечная диспепсия. Характерно также снижение аппетита и массы тела, в сочетании с атрофией мышц, особенно межрёберных и плечевого пояса.

Наиболее частым симптомом при ЦП является гепатомегалия. При пальпации такая печень обычно бывает плотная с заостренным краем и неровной поверхностью. В отдельных случаях она может быть нормальных размеров или

даже уменьшена. В начальной стадии цирроза примерно у трети больных имеет место спленомегалия, а при выраженной портальной гипертензии она встречается с большим постоянством.

Нередко при ЦП бывает лихорадка, обычно — субфебрильная, реже — фебрильная (при выраженной активности и декомпенсации, а также при присоединении инфекционных осложнений).

Часто имеет место желтуха, обычно — перемежающаяся. Её появление может быть обусловлено и активностью процесса (повреждением гепатоцитов), и гемолизом (особенно характерен для аутоиммунного варианта заболевания), и сочетанием нескольких причин одновременно.

Признаки холестаза (желтуха, кожный зуд и др.) нередки при любом ЦП, но при билиарном они постоянны и являются ведущими в клинической картине признаками.

Весьма характерны для ЦП «печёночные знаки» (ладонная эритема, сосудистые звёздочки и др.). Они часто сочетаются с петехиями, гематомами и другими проявлениями геморрагического синдрома, например, с носовыми и геморроидальными кровотечениями.

Нередки при ЦП эндокринные нарушения: гинекомастия, уменьшение степени оволосения на груди, животе, на подбородке, атрофия яичек и др. — у мужчин; аменорея, дисменорея, бесплодие или выкидыши и др. — у женщин.

Изменение сердечно-сосудистой системы при ЦП выражается перестройкой кровообращения по гиперкинетическому типу: увеличивается минутный объём крови, снижаются сосудистый тонус, периферическое сопротивление, АД (в большей степени — систолическое), появляется тахикардия. Может развиваться правожелудочковая недостаточность из-за сброса крови через лёгочные артериовенозные анастомозы.

Часто развивается анемический синдром вследствие дефицита витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, а также гемолиза и кровотечений. Дефицит фолиевой кислоты способствует возникновению феномена «лакированного языка» у многих больных, страдающих ЦП — язык становится малиново-красный, с гладкой поверхностью со сглаженными сосочками.

ЦП обуславливает вторичные поражения других органов пищеварения и, как следствие, — развитие рефлюкс-эзофажита, хронического гастродуоденита, возникновение эрозий и язв желудка и 12-перстной кишки, хронического панкреатита, синдрома недостаточного кишечного всасывания (жиров, кальция, витаминов), дисбактериоза кишечника. Поэтому среди жалоб больных могут присутствовать и даже доминировать соответствующие симптомы.

При физикальном исследовании больного выявляются признаки портальной гипертензии (подкожная венозная сеть на груди и боковых поверхностях живота), «голова медузы» в области пупка, асцит (при декомпенсированном ЦП), нередко — периферические отёки.

Для выявления клинических признаков ПСЭ необходимо обратить внимание на психический статус больного, на наличие тремора конечностей, астериксиса, и провести простейшие психометрические тесты (почерк, его ежедневная динамика, «тест связывания чисел»).



По мере прогрессирования ПСЭ не только усугубляются признаки психических (снижение умственной деятельности, оглушенность, сопор, собственно кома) и неврологических нарушений (дискоординация движений, астериксис, гипорефлексия и др.), но и нарастают соматические симптомы печёночной недостаточности. К ним относятся лихорадка, «печёночный запах» от больных, геморрагический синдром, уменьшение размеров печени, желтуха.

При обширных некрозах гепатоцитов может развиваться острая ПСЭ, характеризующаяся внезапным началом с тяжёлым течением и быстрым исходом в кому. Однако для ЦП более типична хроническая ПСЭ, которая может иметь рецидивирующую или непрерывно текущую формы, сохраняющиеся годами. При первой обострения сменяются спонтанными ремиссиями, а для второй характерны прогрессирующие расстройства функций нервной системы, что далеко не исключает период стабилизации клинических проявлений.

В терапевтической практике чаще встречаются алкогольный и вирусный (В, С) ЦП. Клинические проявления этих форм заболевания существенно не различаются, можно лишь отметить разную частоту проявления тех или иных симптомов.

Например, при *алкогольном ЦП* чаще бывают похудение и другие дистрофические синдромы, а также печёночные стигмы, диспепсические расстройства, боли в правом подреберье, гепатомегалия, асцит. Важное диагностическое значение имеет анамнез (злоупотребление алкоголем), психические и соматические признаки хронического алкоголизма.

Лабораторные показатели (см. ниже) обычно изменены мало, хотя достаточно характерно повышение активности ферментов ЩФ и ГГТП, АсАТ (в большей степени, чем АлАТ), повышение сывороточного *Ig A*. В последнее время обнаружен новый маркер недавнего употребления алкоголя — углеводород-дефицитный трансферрин. Он повышается в сыворотке через 2 недели после начала употребления алкоголя и нормализуется спустя 2 недели после его прекращения.

Алкогольные эксцессы приводят к острому алкогольному гепатиту, в том числе и на фоне уже имеющегося ЦП. При этом в типичных случаях появляются желтуха, признаки декомпенсации заболевания (ПСЭ, асцит, гепаторенальный синдром и др.).

Для *вирусного ЦП* более характерны желтуха, кожный зуд, лихорадка, спленомегалия, расширение вен пищевода, более значительны отклонения результатов функциональных проб. А главное, выявляются серологические маркеры вирусов (см. гл. 1).

Необходимо помнить о том, что причиной развития ЦП может послужить воздействие на организм алкоголя в сочетании с воздействием вирусов.

*Первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ)* возникает вследствие развития внутрипечёночного холестаза, обусловленного негнойным деструктивным холангитом аутоиммунного генеза. Им болеют главным образом женщины старше 40–60 лет.

В клинической картине ПБЦ ведущим признаком является клинико-лабораторный синдром холестаза, особенно кожный зуд. В связи с нарушением

оттока желчи нарушается процесс всасывания жирорастворимых витаминов, вследствие чего развивается остеопороз, появляются боли в костях, возникают спонтанные переломы как результат гиповитаминоза *D*. Кроме того, ухудшается свертываемость крови, развивается геморрагический синдром (следствие гиповитаминоза *K*). Для данной формы ЦП характерны также пигментация и огрубение кожи, ухудшение сумеречного зрения (следствие гиповитаминоза *A*).

В первые 5–10 лет ПБЦ протекает бессимптомно. Затем появляются кожный зуд и другие признаки холестаза, возникают прочие неспецифические симптомы. Для этого заболевания характерны аутоиммунные внепечёночные проявления — синдром Шегрена, тиреоидит, склеродермия и др. Собственно цирроз (морфологически и клинически) развивается на поздних стадиях заболевания.

Из симптомов, выявляемых лабораторным путем, наиболее характерна повышенная активность ЩФ и ГГТП, а в первую очередь — наличие антимитохондриальных антител *IgM* (см. гл. 1).

*Вторичный билиарный цирроз* (ВБЦ) развивается на почве длительной механической обструкции внутри- и внепечёночных желчных протоков, вызывающей вначале портальный фиброз, затем образование септ, реже — полную картину цирроза. Обычно причиной данной формы ЦП служат холедохолитиаз, операции на желчных путях с последующим образованием стриктур, врожденные дефекты билиарной системы и др.

В клинической картине ВБЦ часто отмечаются разнообразного характера боли в правом подреберье, приступы колик, лихорадка, озноб. Причины и уровень обтурации устанавливаются с помощью УЗИ, ЭРХПГ или ТПХ (см. гл. 1).

**Осложнения ЦП.** Клиническую картину ЦП, его прогноз и исход, а также лечение, во многом определяют часто возникающие при этом заболевании осложнения. Они обусловлены как выраженным нарушением функций печени, так и портальной гипертензией. Наиболее грозными осложнениями ЦП являются кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка, портосистемная энцефалопатия, гепаторенальный синдром, портальная гипертензивная гастропатия. С большой частотой при ЦП наступают такие ассоциированные состояния, как нарушения системной гемодинамики, нарушения питания, расстройства гемостаза, печёночный гидроторакс, спонтанный бактериальный перитонит, трансформация в гепатоцеллюлярный рак (цирроз-рак).

Очень неблагоприятен прогноз гепаторенального синдрома. Он развивается из-за гиповолемии и ишемии почек и проявляется клиническими симптомами почечной недостаточности (анорексия, жажда, сухость кожи и др.), а также соответствующими изменениями лабораторных показателей (увеличение содержания мочевины, креатинина, калия в сыворотке крови, нарушение кислотно-щелочного баланса, протеинурия, олигурия).

При ЦП могут развиваться как спонтанный, так и вторичный бактериальный перитонит, связанный с инфицированием брюшной полости при парацентазах. Он протекает обычно с лихорадкой, болями в животе, усугубляя ПСЭ, провоцируя развитие гепаторенального синдрома и рефрактерного асцита, что значительно ухудшает прогноз ЦП. Постановка данного диагноза возможна только после исследования асцитической жидкости.

**Диагностика ЦП.** Проводится по общим принципам диагностики заболеваний печени (см. гл. 1), но при ЦП исследования должны быть дополнены снятием электроэнцефалограммы и консультацией невропатолога (для диагностики ПСЭ).

*Гематологические изменения* при ЦП выражаются увеличением СОЭ, развитием анемий различного характера (железодефицитная, витамин В<sub>12</sub>-фолиеводефицитная, гемолитическая, острая постгеморрагическая), цитопений (лейкоцито-, тромбоцитопения, анемия) как проявление гиперспленизма. При вторичных инфекциях может развиваться лейкоцитоз.

*Анализ мочи* может выявить протеинурию, что в сочетании с повышением уровня креатинина, мочевины и калия в сыворотке крови составляет гепаторенальный синдром. При исследовании мочи на уробилин и пигменты часто обнаруживается уробилинурия (как показатель повреждения гепатоцитов, гемолиза) и/или билирубинурия (при холестазах).

При *анализе кала* можно выявить стеаторею (особенно при холестазах), осветление его цвета за счёт уменьшения содержания стеркобилина. При гемолизе, наоборот, содержание данного пигмента возрастает, поэтому кал бывает тёмный.

Результаты *исследования асцитической жидкости* свидетельствуют о невоспалительном ее характере (транссудат): удельный вес до 1015, менее 25 г/л белка, незначительный цитоз, отрицательная проба Ривальта.

С помощью *УЗИ органов брюшной полости, МРТ и РКТ* выявляются изменения размеров печени (увеличение или уменьшение), неровность её контуров, акустическая неоднородность, а также признаки портальной гипертензии (увеличение диаметра портальной вены и др.) и спленомегалия.

При *рентгеноскопии пищевода и желудка*, и особенно при *эзофагогастродуоденоскопии* выявляются расширение вен пищевода и желудка, сопутствующая патология этих органов и большого дуоденального соска, что может быть причиной подпечёночной желтухи и имеет значение в дифференциальной диагностике желтух.

При выраженном холестазах необходимо тщательно *исследовать желчевыводящие пути* (холеграфия, ЭРХПГ, ТПХ) в условиях стационара для разграничения первичного и вторичного билиарного цирроза.

Этиология цирроза может быть установлена на основании результатов лабораторных тестов (табл. 6).

Биохимическими показателями активности процесса являются выраженность цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов (см. гл. 1).

Степень печёночно-клеточной недостаточности оценивается по показателям уровня сывороточного альбумина (снижается), протромбинового индекса (снижается), сывороточного билирубина (возрастает), а также по клинической выраженности ПСЭ. Эти показатели в совокупности с оценкой выраженности асцита указывают на стадию (степень тяжести) цирроза по Child–Pugh (табл. 7).

**Лабораторные тесты для этиологической диагностики цирроза печени  
(по Н.Н. Силивончик, 2001)**

Этиология	Маркеры
Вирусный ( <i>HBV, HCV</i> )	Серологические маркеры вирусной инфекции
Аутоиммунный	Антинуклеарные антитела, антитела к гладким мышцам и др.
Первичный билиарный	Антимитохондриальные антитела, высокий уровень <i>JgM</i> . Гистология печени.
Гемохроматоз	Сывороточный ферритин более 1000 нг/мл. Высокое содержание железа в сыворотке крови. Снижение железосвязывающей способности сыворотки. Гистология печени (высокий индекс насыщения печени железом)
Болезнь Вильсона–Коновалова	Снижение уровня сывороточного церулоплазмينا, высокое содержание меди в крови, повышенная экскреция меди с мочой. Гистология печени (высокое содержание меди)
Дефицит $\alpha_1$ -антитрипсина	$\alpha_1$ -антитрипсин менее 105 мг/%. Гистология печени
Алкоголь, токсины, лекарства	Специфические маркеры отсутствуют

**Шкала степени тяжести цирроза, по Child–Pugh**

Параметры	Оценка, балл		
	1	2	3
Асцит	нет	умеренный	выраженный
Энцефалопатия	нет	I–II ст.	III–IV ст.
Сывороточный альбумин (г/л)	>35	28–35	<28
Сывороточный билирубин (мкмоль/л), при первичном билиарном циррозе	<34 <68	34–51 68–169	>51 >169
Протромбиновый индекс	>70	70–40	<40
Класс А 5 — 6 баллов (компенсированный) Класс В 7 — 9 баллов (субкомпенсированный) Класс С 10 — 15 баллов (декомпенсированный)			

Класс тяжести цирроза по Child–Pugh (компенсация, субкомпенсация, декомпенсация) имеет большое значение для оценки прогноза заболевания.

При формулировке диагноза ЦП указывают этиологию заболевания, его активность, стадию, осложнения. Примеры формулировки диагноза:

1. Алкогольный цирроз печени, неактивный, стадия компенсации (класс А). Варикозное расширение вен пищевода, спленомегалия.

2. Алкогольный цирроз печени минимальной активности, стадия декомпенсации — напряженный асцит, портосистемная энцефалопатия (класс С).

3. Вирусный (В) цирроз печени минимальной активности, стадия субкомпенсации — умеренный асцит, латентная портосистемная энцефалопатия (класс В).

**Дифференциальный диагноз.** ЦП необходимо отличать от гепатита и других заболеваний печени (см. Дифференциальный диагноз ХГ), а также от сосудистых заболеваний — первичной (болезнь Киари) или вторичной (син-

дром Бадда–Киари) обтураций печёночных вен, от сердечной недостаточности и других патологий, вызывающих асцит (опухоли яичников, мезотелиома, туберкулёзный перитонит и пр.).

Обтурация печеночных вен возникает в результате первичных (тромбофлебит, аномалии и др.) или вторичных (эритремия, болезни печени и пр.) поражений этих сосудов, что приводит к нарушению венозного оттока из печени (надпеченочный блок), к развитию портальной гипертензии и цирроза печени. Для этой патологии характерно раннее развитие асцита, рефрактерного к действию мочегонных. При подозрении на сосудистые заболевания печени надо дополнительно к обычным исследованиям провести ангиографические исследования — каваграфию, спленопортографию.

Кардиальный цирроз печени, обусловленный сердечной недостаточностью вследствие различных заболеваний этого органа (ИБС, ревматические и врождённые пороки сердца и др.), отличается длительным «кардиологическим» анамнезом больного, большой плотной печенью, отёками нижних конечностей и лишь на поздних стадиях — асцитом. Причём результаты функциональных печёночных проб незначительно отклоняются от нормы; морфологически в печени преобладают явления фиброза, венозного застоя.

Асцит, обусловленный «внепечёночными» факторами, отличается от цирротического отсутствием других признаков портальной гипертензии (расширенной венозной сети, увеличения селезёнки и пр.), и обычно нормальными результатами функциональных печёночных проб. Постановке правильного диагноза способствуют тщательно собранный анамнез и результаты обследования больного с использованием более тонких методов диагностики (МРТ, РКТ, лапароскопии).

**Лечение ЦП.** Высокая активность процесса, стадия декомпенсации, осложнения ЦП являются показаниями для госпитализации больного.

В условиях стационара проводится также этиологическая терапия вирусного ЦП (при выявлении сывороточных маркеров репликации вируса, независимо от других характеристик заболевания — активности, стадии процесса) теми же средствами, что и лечение вирусного ХГ (см. выше) и патогенетическая терапия аутоиммунного ЦП (глюкокортикостероидами, цитостатиками и др.).

Амбулаторному лечению подлежат больные с компенсированным ЦП, с начальными признаками субкомпенсации и с низкой активностью патологического процесса.

При неактивном компенсированном ЦП, независимо от его этиологии проводится базисная терапия такая же, как при ХГ (см. выше), которую дополняют средствами, предназначенными для предупреждения и лечения осложнений портальной гипертензии, а также для профилактики и лечения ПСЭ.

Профилактика и лечение этих грозных и частых осложнений проводятся в 3 основных направлениях:

1. Профилактика кровотечений из варикозных вен.
2. Профилактика и лечение энцефалопатии.
3. Ликвидация асцита.

Для профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка назначают неселективные  $\beta$ -блокаторы (пропранолол, надолол), а также нитраты (табл. 8).  $\beta$ -блокаторы вызывают висцеральную вазоконстрикцию и тем самым снижают портальное давление, а нитраты уменьшают портальный кровоток путём стимуляции периферической вазодилатации.

Таблица 8

**Препараты для профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка**

Препарат	Доза
Пропранолол (анаприлин, обзидан, индерал)	80 мг/сут в 3–4 приема (начальная доза), 320 мг/сут — максимальная доза
Надолол	20 мг/сут в один прием (начальная доза), 240 мг/сут — максимальная доза
Изосорбида мононитрат (моночинкве)	20 мг 2 раза в сут (утром и через 7 часов после первой дозы). Может применяться в комбинации с $\beta$ -блокаторами
Изосорбида динитрат	10–20 мг 4 раза в сут. При переносимости дозу повышают. Может применяться в комбинации с $\beta$ -блокаторами

Назначение  $\beta$ -блокаторов пожизненно в максимально переносимых дозах — оптимальный вариант профилактики кровотечения. Однако побочные эффекты, которые иногда возникают при этом (брадикардия, гипотензия), заставляют уменьшать дозу или вообще отменять препарат. При назначении  $\beta$ -блокаторов необходимо учесть наличие у больного общих противопоказаний к использованию этой группы препаратов (бронхиальная обструкция, блокады сердца и др.). В таких случаях их альтернативой могут стать нитраты (см. табл. 8). Возможна и комбинированная терапия (например, надолол 40–60 мг/сут + изосорбида мононитрат 10–20 мг/сут в 2 приема).

Проводить профилактику кровотечений абсолютно необходимо лицам, уже имевшим это осложнение, а также больным с расширением вен II–III степени.

В случае возникновения у больного кровотечения его следует срочно госпитализировать для проведения консервативной терапии вазоконстрикторными средствами (вазопрессин, соматостатин, октреотид), гемостатиками и др. или хирургических методов лечения.

Лечебные мероприятия по профилактике ПСЭ направлены на устранение провоцирующих факторов, коррекцию белкового обмена, снижение интенсивности процессов продуцирования и всасывания аммиака, на повышение активности процесса его метаболизма в тканях.

Факторы, способные спровоцировать усиление ПСЭ у больных циррозом печени, многообразны:

- нагрузка пищевым белком;
- кишечная дисфункция (запор, диарея);
- желудочно-кишечные и другие кровотечения;
- дегидратация организма, в том числе обусловленная диуретиками и избыточным парацентезом;
- артериальная гипотензия;
- анемия;

- прием психотропных лекарств, особенно бензодиазепинов;
- прогрессирующее поражение паренхимы печени;
- портосистемное шунтирование, в том числе и хирургическое.

Максимально возможное устранение этих факторов — важнейшее условие профилактики и лечения ПСЭ. С этой целью предпринимаются диетические мероприятия, прежде всего сокращение потребления пищевого белка до 40 и даже до 20 г/сут. В пищевом рационе предпочтение следует отдавать растительным белкам, аминокислотный состав которых обладает меньшей аммониегенностью (благодаря высокому уровню содержания в них разветвленных аминокислот), чем таковой у животных. Разветвленные аминокислоты препятствуют образованию ложных нейротрансмиттеров и, как следствие, уменьшают проявления ПСЭ. Кроме того, в растительной пище содержится много пищевых волокон, обладающих адсорбирующими свойствами, ускоряющих кишечный транзит и способствующих нормализации стула.

Но долгосрочно белок в диете обычно не ограничивают (только на период ухудшения состояния пациента). В случае необходимости этого к рациону больных добавляют препараты аминокислот с разветвленной боковой цепью (пищевые добавки) — фалькамин (0,25 г/кг массы тела), лактострикт (30–45 г/сут) и др. В условиях стационара используются препараты для внутривенного введения, например, аминостерил N-гепа и пр.

Для обеспечения достаточной энергетической ценности пищи, которая достигается главным образом за счёт жиров и углеводов, больным показаны сливочное и растительные масла, сладости, фрукты, хлеб с низким содержанием белков, макароны, овощи (за исключением бобовых), картофель, рис.

С целью снижения активности процесса образования аммиака (см. гл. 2) назначают неабсорбируемые дисахариды (лактолоза, лактитол — длительно), антибиотики (неомицин, метронидазол, ванкомицин, рифаксимин — курсами по 5–10 дней), бактериальные препараты, содержащие *Lactobacillus acidophilis*, *Enterococcus faecium* (курсами по 4 недели).

Для повышения интенсивности процесса метаболизма аммиака в тканях (преобразования его в нетоксичную мочевины) используются препараты, содержащие орнитин и аспарагинаты. Таковыми являются *L*-орнитин-*L*-аспартат (гепа-мерц), орнитин (орнитетил). Их назначают внутрь (по 9–18,0 г в сут в 3 приёма) или внутривенно капельно (по 20–40 г/сут) в течение 2 недель — для лечения ПСЭ и по 9,0 г/сут внутрь длительно — для профилактики. Кроме того, применяются орнитина аспартат (гепатил, гептор). Его назначают внутрь в таблетках по 150 мг (1–2 таблетки 3 раза в день) или (в тяжелых случаях) внутривенно медленно (по 0,5–1,0 г 2 раза в день).

*Терапию отёчно-асцитического синдрома* (основное проявление декомпенсации ЦП) начинают, как правило, в стационаре и продолжают амбулаторно. Она предусматривает ограничение потребления поваренной соли до 2 г/сут (бессолевая диета с учётом содержания натрия в продуктах при составлении рациона), постельный режим (способствует усилению эффективного кровотока и усилению диуреза), назначение диуретиков.

Доза мочегонных препаратов подбирается индивидуально под контролем диуреза, массы тела (ежедневное взвешивание) и показателей сыворотки крови (креатинин, натрий, калий — 1 раз в месяц), а также нервно-психического статуса и ЭКГ. При адекватной терапии пациент должен ежедневно терять 1 кг массы тела (при асците с периферическими отёками) или 500–750 г (только при асците).

Для лечения отёчно-асцитического синдрома при ЦП наиболее целесообразно использовать комбинации спиронолактона (100 мг) с фуросемидом (40 мг) — утром в один приём, обычно через день. Если это не дает результата, дозу указанных препаратов можно увеличить в 4 раза (400 мг/сут — спиронолактона, 160 мг/сут — фуросемида). Приём этих препаратов изолированно менее эффективен.

При хорошем результате лечения вначале постепенно отменяют фуросемид, затем — спиролактон. В дальнейшем при необходимости диуретики назначают в индивидуальном режиме. Повышение уровня сывороточного креатинина, снижение содержания натрия, появление гипо- или гиперкалиемии, а также усугубление ПСЭ являются показаниями к отмене диуретиков.

В случае неэффективности консервативной терапии (рефрактерного асцита) пациента направляют в стационар для проведения серийных терапевтических парацентезов или хирургического лечения (перитонео-венозное шунтирование — TIPS, трансплантация печени).

При наличии выраженного *холестаза*, например при ПБЦ, в лечении используют патогенетические и симптоматические средства. К первым относятся препараты УДХК (урсофальк, урсосан — назначают длительно, годами), а также SAME (гептрал — внутрь курсами по 3 и более месяца).

Использование симптоматических средств в первую очередь направлено на устранение наиболее мучительного симптома холестаза — кожного зуда. С этой целью используют ионообменные смолы холестирамин и холестипол (по 5 г 1–3 раза в день за 1 ч до еды), адсорбенты билигнин (в такой же дозировке) и другие (полифепан, белосорб, энтеросгель и проч.). Эти препараты связывают в кишечнике желчные кислоты и препятствуют их всасыванию.

Терапевтический противозудный эффект, нередко сохраняющийся несколько месяцев, оказывает антибиотик рифампицин (по 300 мг 2 раза в день в течение 1–2 недель). Он усиливает процесс микросомального окисления желчных кислот и других веществ, вызывающих кожный зуд. При необходимости через 3 месяца курсы лечения рифампицином можно повторить.

При упорном кожном зуде нередко дает эффект и метронидазол (по 0,25 г 3 раза в день в течение 7 дней). Его действие связывают с влиянием на кишечную микрофлору, участвующую в метаболизме желчных кислот.

Иногда при неэффективности вышеуказанных средств применяют короткими курсами (до 1 месяца) преднизолон в дозе 10–15 мг, антигистаминные средства (димедрол, пипольфен и др.), антисеротониновые препараты (перитол, ондансетрон и др.). Однако их терапевтическое действие не всегда отвечает ожиданиям.



При холестазах необходимо восполнять возникающий в организме дефицит жирорастворимых витаминов. С этой целью назначают витамин А (100000 МЕ внутримышечно 1 раз в месяц), витамин D — эргокальциферол (по 3000–4000 МЕ внутрь в течение 1–2 месяцев), витамин Е (по 1 мл 5 %-ного раствора токоферола ацетата внутримышечно 1 раз в день на протяжении 20–30 дней), витамин К (по 1 мл 1 %-ного раствора викасола внутримышечно 1 раз в день до исчезновения геморрагических проявлений, затем по 1 инъекции препарата в месяц).

Для восполнения в организме больного дефицита кальция, также имеющего место при холестазах, назначают глюконат кальция (по 0,5 г 3 раза в день внутрь или по 10 мл 10 %-ного раствора внутримышечно); кальций-D<sub>3</sub>-никомед и другие препараты.

При *вторичном билиарном циррозе печени*, кроме лечения холестаза и кожного зуда, показаны оперативное устранение причин обтурации крупных желчных протоков, назначение антибактериальных средств (при обострении холангита).

*Лечение синдрома гиперспленизма* предусматривает использование стимуляторов гемопоэза — нуклеината натрия (по 0,2 г 4 раза в день в течение 1–3 месяцев), пентоксила (по 0,2 г 3 раза в день), при выраженной цитопении — преднизолона (по 20–40 мг/сут.).

*Хирургическое лечение ЦП* (прошивание вен, создание различных сосудистых анастомозов и шунтов, спленэктомия, пересадка печени) применяется в том случае, если консервативная терапия неэффективна и если присоединяются осложнения.

**Диспансеризация.** Чтобы замедлить прогрессирование болезни, своевременно предупредить обострение воспалительно-некротического процесса в печени и декомпенсацию цирроза по индивидуальным показаниям (обычно 2–4 раза в год) проводятся контрольные осмотры и лабораторные исследования больных, позволяющие уточнить функциональное состояние печени и стадию компенсации (см. гл. 1), а также 1–2 раза в год — инструментальные исследования.

**Реабилитация** предусматривает проведение в амбулаторных условиях базисной и симптоматической терапии, своевременную госпитализацию больного при ухудшении его состояния. Санаторно-курортное лечение при ЦП не показано. Оно возможно в местных санаториях или профилакториях лишь при неактивном процессе, в стадии компенсации заболевания.

**МСЭ** — трудоспособность больного ЦП зависит от стадии (класса тяжести) заболевания, от частоты обострений. При компенсированном ЦП возможна временная нетрудоспособность на период обострения (обычно в стационаре в течение 21–28 дней). Трудовые рекомендации при ЦП те же, что и при ХГ. При субкомпенсированном и декомпенсированном ЦП, при частых его обострениях больного необходимо направить на МРЭК для определения группы инвалидности.

**Прогноз ЦП** зависит от стадии заболевания. При декомпенсированном ЦП смерть наступает вследствие печёночно-клеточной недостаточности, кровотечений и других осложнений болезни.

## ГЕМОХРОМАТОЗ (ПИГМЕНТНЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ, БРОНЗОВЫЙ ДИАБЕТ)

Гемохроматоз — врождённое метаболическое заболевание, при котором из-за повышенного всасывания железа в кишечнике происходит его чрезмерное накопление в виде гемосидерина в коже, в печени, в поджелудочной железе и других органах. Данная патология чаще встречается среди мужчин в возрасте 40–60 лет (именно к этому возрасту в организме накапливается в большом количестве железо).

**Клиническая картина** заболевания представляет собой комплекс следующих симптомов:

- пигментация кожи и слизистых (тёмно-коричневая, бурая, серая окраска, иногда бывает очаговой);
- симптомы цирроза печени;
- сахарный диабет (из-за повреждения поджелудочной железы);
- эндокринные нарушения — атрофия яичек, импотенция и другие признаки гипогонадизма, гипокортицизма (мышечная слабость, артериальная гипотония, меланодермия);
- миокардиодистрофия;
- неврологические расстройства (гиперестезии, полиневриты и др.)

**Диагностика** ЦП основывается на данных лабораторных исследований. У больных отмечают сидероцитоз в периферической крови и пунктатах костного мозга; повышенное содержание железа в сыворотке крови; чрезмерное насыщение железом трансферрина (более 50 % при норме 16–45 %); снижение общей железосвязывающей способности сыворотки; повышенное суточное выделение железа с мочой (более 3 мг) после внутримышечного введения 0,5 г десферала (в норме –1,5 мг/сут); уменьшение выделения с мочой количества 17-кортикостероидов. «Золотым стандартом» диагностики данного заболевания является биопсия печени со специальной окраской биоптатов и определением количественного содержания железа.

**Лечение.** Больному, страдающему гемохроматозом, назначают высокобелковую диету с исключением продуктов, богатых железом (зернобобовые, пшено, кровяные колбасы, печень и др.). Кроме того, проводят кровопускания (по 400–500 мл еженедельно) до лёгкой степени анемии, затем 1 раз в 3 месяца, назначают десферал (по 0,5 г 3 раза в день внутрь в течение 1 месяца, потом поддерживающая доза — 0,5 г/сут постоянно). Этот препарат выводит железо, образуя с ним комплексы. Одновременно проводится лечение сахарного диабета и других симптомов.

Больные наблюдаются не только терапевтом, но и эндокринологом, невропатологом.

**Диспансеризация и МСЭ:** частота и порядок врачебных осмотров и диагностических исследований, а также трудоспособность больных гемохроматозом определяются индивидуально.

## БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА–КОНОВАЛОВА (ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ)

Это редкое наследственное заболевание, характеризующееся нарушением обмена меди с её избыточным отложением в головном мозге, печени, в других

органах. Проявляется оно обычно у людей в возрасте между 6 и 35 годами, причём одинаково часто у мужчин и женщин. Особенно поражается печень — по типу жирового гепатоза, хронического гепатита или цирроза.

Для **клиники** данной болезни характерны психические (снижение интеллекта вплоть до деменции, психозы) и неврологические симптомы (тремор конечностей и головы, дизартрия, дисфагия, нарушение координации движений и др.). Типичны также гемолитическая анемия, поражение костно-суставной системы (остеопороз, артралгии, переломы) и почек (протеинурия, микрогематурия, глюкозурия и др.). Кроме того, отмечается отложение зеленовато-бурого пигмента по периферии роговицы на её внутренней поверхности (кольцо Кайзера–Флейшнера).

**Диагностика.** Результаты лабораторных исследований при данном заболевании указывают на снижение содержания в сыворотке крови церулоплазмينا (норма 1,25–2,81 мкмоль/л), увеличение концентрации свободной меди (норма — 13,4–24,4 мкмоль/л), на увеличение суточной экскреции меди с мочой (норма — 25–50 мг/сут.). Изменения результатов функциональных проб печени при данном заболевании зависят от варианта и степени поражения органа. «Золотым стандартом» диагностики болезни является проведение биопсии печени с оценкой количественного содержания меди в биоптатах.

**Лечение.** Больным, страдающим болезнью Вильсона–Коновалова, рекомендуют диету с ограничением продуктов, содержащих в большом количестве медь (орехи, шоколад, печень, грибы, сухофрукты, гречневая и овсяная крупы, морепродукты и др.).

Из препаратов назначают *D*-пеницилламин (купренил, металкаптаза). Он образует с медью комплексы, которые выводятся из организма. Начальная доза препарата 150–250 мг внутрь, 2–3 раза в день через 2 ч после еды. Затем дозу постепенно увеличивают (в зависимости от объема суточной экскреции меди с мочой) до 900 мг/сут (но не более 1500 мг/сут). Это лечение проводится пожизненно. Однако *D*-пеницилламин вызывает дефицит витамина В<sub>6</sub>, поэтому больному одновременно назначают пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) по 60–100 мг/сут внутрь или в инъекциях.

В качестве альтернативы *D*-пеницилламину можно назначить прием внутрь препаратов цинка — сульфата цинка по 250 мг или ацетата цинка по 50 мг 3 раза в день. Цинк препятствует всасыванию меди в желудочно-кишечном тракте. Эти препараты дешевле *D*-пеницилламина и вызывают меньше побочных эффектов.

С целью выведения из организма меди больным назначают также унитиол (по 5–10 мл 5 %-ного раствора, внутримышечно ежедневно в течение месяца; повторные курсы через 2–3 месяца) и британский антилюизит (БАЛ) — по 200–300 мг внутримышечно 2 раза в день в течение нескольких месяцев до получения необходимого эффекта.

Больные должны наблюдаться терапевтом и невропатологом.

**Диспансеризация и МСЭ:** частота и порядок врачебных осмотров и диагностических исследований, а также трудоспособность больных, страдающих болезнью Вильсона–Коновалова, определяются индивидуально.

## ДЕФИЦИТ $\alpha_1$ -АНТИТРИПСИНА

Это наследственное заболевание, вызывающее расстройство белкового метаболизма, с резким снижением содержания в сыворотке крови  $\alpha_1$ -антитрипсина (ААТ) — белка, основной функцией которого является подавление активности эластазы нейтрофилов и других протеаз, высвобождающихся при воспалительных процессах. ААТ относится к фракции  $\alpha_1$ -глобулинов крови и составляет до 90 % её.

**Клиническая картина.** У больных с дефицитом ААТ могут отсутствовать клинические симптомы, хотя очень часто имеет место хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) с выраженной эмфиземой, что является главной причиной нетрудоспособности и смерти больных.

Второй по частоте встречаемости синдром при ААТ-дефиците — патология печени, которая обычно проявляется холестаазом. Механизм поражения печени при данном заболевании точно не установлен. Однако выяснено, что у 25% лиц, страдающих дефицитом ААТ, развиваются цирроз и рак печени, что даёт основание считать эту патологию независимым фактором риска канцерогенеза.

Дефицит в организме  $\alpha_1$ -антитрипсина может проявляться и кожными поражениями (панникулит).

Характерным лабораторным симптомом заболевания считается низкий уровень в организме  $\alpha_1$ -глобулинов (меньше 1,5 %).

Заболевание следует заподозрить при ассоциации цирроза печени с ХОБЛ (эмфиземой). Специфическое лечение дефицита ААТ не разработано; проводится симптоматическая терапия.

## РАК ПЕЧЕНИ (РП)

РП составляет 2,5–11 % от числа всех злокачественных опухолей, причем в последние годы отмечается учащение этого заболевания. Факторами риска его развития являются персистирование вирусов гепатита *B*, *C* и *D*, алкоголь, промышленные яды, пищевые микотоксины (афлатоксины), ионизирующая радиация, хронический холангит, паразитарные заболевания печени (описторхоз, эхинококкоз и др.). Не вызывает сомнения связь рака и цирроза печени (цирроз-рак составляет 54–70 % случаев РП). Согласно морфологической классификации различают 3 анатомические формы и 3 гистологических варианта рака печени. К первым относятся узловой, солитарный (массивный узел или конгломерат узлов) и диффузный рак. Гистологическими вариантами РП являются гепатоцеллюлярный рак (происходящий из клеток печени, самый частый вариант), холангиоцеллюлярный рак (холангиокарцинома, рак из эпителия желчных протоков) и гепатохолангиома (смешанный рак)

РП чаще бывает у мужчин пожилого возраста. Больные испытывают боли в правом подреберье и абдоминальный дискомфорт, диспепсические расстройства; у них отмечаются гепатомегалия, желтуха, асцит. Характерны и общие нарушения – прогрессирующая слабость, анорексия, кахексия, лихорадка, анемия. Печень при пальпации увеличенная, плотная (нередко каменистой твёрдости), гладкая или бугристая.

РП часто дает метастазы — в лёгкие, плевру, брюшину, поджелудочную железу, в кости, мозг, в различные лимфоузлы.

Для РП характерны следующие гематологические признаки: гипохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, иногда — тромбоцитоз. А при биохимических исследованиях часто обнаруживаются высокая активность ГГТП, ЩФ, в меньшей степени — АсАТ, АлАТ. При гепатоцеллюлярном раке, кроме того, часто отмечается увеличение содержания в крови  $\alpha$ -фетопротеина (иммунологический тест).

При проведении УЗИ, РКТ, МРТ выявляются гепатомегалия и очаговые образования с неровными контурами. Наиболее информативными являются такие методы диагностики, как целиакография и лапароскопия с прицельной биопсией.

РП необходимо дифференцировать прежде всего от ЦП и метастатических опухолей печени, которые встречаются значительно чаще первичного рака её. Решающее значение при дифференциации имеют выявление первичной опухоли (при метастатическом РП), а также данные инструментальных исследований (УЗИ, РКТ и др.).

Нераковые очаговые поражения печени (доброкачественные опухоли, непаразитарные и паразитарные кисты) выявляются при инструментальном исследовании — УЗИ, лапароскопии и др.

С целью лечения РП применяется в основном химиотерапия (с помощью 5-фторурацила, метотрексата и др.) и паллиативные хирургические вмешательства. Радикальное оперативное лечение возможно лишь в отдельных случаях.

Прогноз при РП неблагоприятный из-за быстрого развития заболевания. Средняя продолжительность жизни — не более 9 месяцев.

## ЛИТЕРАТУРА

*Барановский, А. Ю.* Реабилитация гастроэнтерологических больных в работе терапевта и семейного врача / А. Ю. Барановский. СПб: ООО «Фолиант», 2001.

*Болезни печени* : рук. по гастроэнтерологии. М.: Медицина, 1996.

*Гастроэнтерология* : справ. / под ред. В. Т. Ивашкина, С. И. Рапопорта. М.: изд. дом «Русский врач», 1998.

*Григорьев, П. Я.* Клиническая гастроэнтерология : учеб. для студ. медвузов, врачей и курсантов учреждений последипломного образования / П. Я. Григорьев, А. В. Яковенко / Рос. гос. мед. ун-т. М.: МИА, 2001.

*Задонченко, В. С.* Поликлиническая гастроэнтерология : рук. для врачей / В. С. Задонченко, П. А. Кольцов. М.: изд-во «Стар'Ко», 1998.

*Подымова, С. Д.* Болезни печени / С. Д. Подымова. М.: Медицина, 1993.

*Силивончик, Н. Н.* Цирроз печени. Изд. 2-е, испр. и доп. / Н. Н. Силивончик. Мн.: УП «Технопринт», 2001.

*Яковенко, Э. П.* Хронические заболевания желчевыводящих путей (диагностика и лечение) : метод. пособ. для врачей / Э. П. Яковенко, П. Я. Григорьев. М.: Медпрактика, 2000.

*Яхонтова, О. И.* Практическая гастроэнтерология (диагностика и лечение заболеваний пищеварительной системы) : учеб. пособ. / О. И. Яхонтова, Л. Н. Валенкевич, Я. М. Рутгайзер. Петрозаводск, 1997.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 1. Симптомы и методы диагностики .....	3
Глава 2. Общие принципы лечения диффузных заболеваний печени.....	14
Глава 3. Частные вопросы диагностики и лечения заболеваний печени .....	17
Наследственные пигментные гепатозы (НПГ).....	17
Жировая дистрофия печени (стеатоз, жировой гепатоз).....	20
Хронический гепатит (ХГ) .....	21
Цирроз печени (ЦП) .....	30
Гемохроматоз (пигментарный цирроз печени, бронзовый диабет) .....	42
Болезнь Вильсона–Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) .....	42
Дефицит $\alpha_1$ -антитрипсина .....	44
Рак печени (РП) .....	44
Литература .....	45