МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Кафедра терапии

ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2013

УДК 616.36 – 004 (075.9)
ББК 54.132я73
Ц 68

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
Протокол №5 от 25.06.2013

Авторы:

Пристром М.С., Сухих Ж.Л., Штонда М.В., Петров С.А., Атрощенко И.Е., Банькова Е.М., Воробьева Е.П.

Рецензенты:

кафедра клинической фармакологии БГМУ;

директор Белорусского государственного медицинского колледжа, доктор медицинских наук Бураков И.И.

Ц 68 **Циррозы** печени в практике врача-терапевта /М.С. Пристром, Ж.Л. Сухих, М.В. Штонда, С.А. Петров, И.Е. Атрощенко, Е.М. Банькова, Е.П. Воробьева // Уч.-метод. пособие. – Минск, 2013. – 35с.

ISBN 978-9850499-752-0

В учебно-методическом пособии представлены современные сведения, касающиеся клинической, лабораторной диагностики, а также лечения цирроза печени. Рассмотрены этиология, патогенез, классификация цирроза печени, а также лечение цирроза печени и его осложнений (портальной гипертензии, варикозного расширения вен пищевода, асцита и его осложнений, печеночной энцефалопатии, гепаторенального синдрома, гепатоцелюлярной карциномы).

Пособие предназначено для врачей-терапевтов, врачей общей практики.

УДК 616.36 – 004 (075.9)
ББК 54.132я73

ISBN 978-985-499-752-0

© Пристром М.С., Сухих Ж.Л., [и др], 2013
© Оформление БелМАПО,2013

СОДЕРЖАНИЕ

Этиология циррозов печени …… 4
Классификация циррозов печени …… 6
Патогенез ……... 11
Осложнения циррозов печени …….. 12
Диагностика ……...…… 24
Лечение ……... 27
Литература …….. 36

Согласно определению ВОЗ **цирроз печени** (ЦП) - анатомическое понятие, под которым понимают диффузный процесс, проявляющийся фиброзом и образованием узлов, развивающихся вследствие некроза гепатоцитов. Цирроз (от греческого Kirros – оранжевый или цвет загара) является конечной стадией ряда хронических заболеваний печени.

В экономически развитых странах ЦП входит в число шести основных причин смерти в возрасте 35-60 лет и составляет от 14 до 30 случаев на 100 тыс. населения. В мире ежегодно умирают 40 млн. человек от вирусного ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦ), развившейся на фоне носительства гепатита В. В странах СНГ ЦП регистрируется у 1% населения. Частота циррозов печени на основании данных вскрытия составляет 2-3% от всего населения.

ЭТИОЛОГИЯ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ

Выделяют две группы причин развития циррозов печени:

1 группа причин. Распространенные формы, к которым относят вирусные и алкогольные заболевания печени, неалкогольные стеатогепатиты, аутоиммунные гапатиты (85-90% всех циррозов).

2 группа причин. Редкие формы, это генетически обусловленные заболевания (синдром Бадда-Киари), «обменные» (болезнь Вильсона-Коновалова, недостаточность α1-антитрипсина), неустановленной этиологии (ПБЦ).

Этиологический фактор очень важен у пациентов с ЦП, так как именно он определяет тактику ведения пациента.

Определение этиологии хронических гепатитов (ЦП)
(О.П. Алексеева, М.А. Курышева, 2010)

Этиология	Характерные особенности
Вирусная	
В	Тесты на HBsAg, HbeAg положительны. ПЦР для выявления вирусной ДНК положительны.
С	Выявления HCY – антител. При ПЦР идентифицируют вирусную РНК. Характерно обнаружение лимфоидных фолликулов в биопсийных препаратах.
В и Д	Антитела к HDV – вирусу.
Аутоиммунная	Титр антигладкомышечных антител выше 1: 80;анитнуклеарных антител – выше 1:80.Увелечение титра IgG.Чаще болеют женщины (8:1). Характерно сочетание с тиреоидитом и др. иммунными нарушениями. Встречаются ла-

	тентные формы, проявляющиеся длительным повышением АЛТ более 2 норм.
Метаболическая Гемахроматоз	Ферритин сыворотки крови более 1000 мкг/л или Fe/ОЖСС более 80%. Положителен тест HLA – A3. Позитивна окраска биопсийного материала по Perl.
Болезнь Вильсона – Коновалова	Церулоплазмин сыворотки крови менее 0,2 г/л. Повышена суточная экскреция меди с мочой (более 0,1мг/24ч), повышено содержание меди в печени.
Дефицит α1 – антитрипсина	α1 – антитрипсин сыворотки крови менее 0,2 г/л. Характерно сочетание с эмфиземой легких даже без курения.
Алкогольная (этанол и его дериваты)	Данные анамнеза, повышение активности ГГТП, уровней IgA, трансферрина, среднего объема эритроцитов. Биопсийный анализ печени: жировая инфильтрация, увеличение размеров митохондрий, тельца Маллори.
Токсическая (лекарственная)	Данные анамнеза - прием медикаментов: парацетамола, метатрексата, метилдопы, амиодарона и др. Скриниг АЛТ и АСТ проводят каждые 3 мес. При биопсии разнообразные гистологические изменения - особенно эозинофильная инфильтрация.
Билиарная Первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ)	Чаще заболевают женщины. Начало заболевания с кожного зуда. Титр антимитохондриальных антител более 1: 250. Наличие специфического М» антигена. Повышение уровня IgM. Гистологическая картина: пролиферация желчных протоков, лимфоидные агрегаты и образование гранулем, связанных со стенкой желчных протоков. Частое сочетание с синдромом Шегрена.
Первичный склерозирующий холангит	Чаще болеют мужчины. ЭРПХГ: множественные стриктуры желчных протоков. Биопсия печени и сигмоскопия: в 80% имеется сочетание с язвенным колитом. Гистологический анализ: облитерирующий склероз желчных протоков.

Криптогенный	Если исключены все возможные причины (15 - 30%)
Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБ)	В 95% случаев наблюдается при метаболическом синдроме. АСТ/ АЛТ выше 1.УЗИ: статоз печени; биопсия печени: стеатоз, баллонная дистрофия, инфильтрация клеточными элементами при стеатогепатите.

Этиология гепатита определяет время необходимое для развития ЦП. Обычно ЦП формируется медленно: алкогольный ЦП в течение 10 - 12 лет злоупотребления алкоголем; вирусные ЦП через 20 - 25 лет от момента инфицирования. Наиболее быстро (за несколько месяцев) прогрессирует ЦП у пациентов с билиарной обструкцией опухолевой этиологии и у новорожденных с атрезией желчных протоков.

Этиология обуславливает прогноз выживаемости пациентов.

Выживаемость при ЦП в зависимости от этиологии (данные Американской коллегии терапевтов, 2008 г.)

Этиология цирроза	Пятилетняя выживаемость,%	Десятилетняя выживаемость, %
Алкоголь	23	7
Криптогенный	33	20
Гепатит С	38	24
Гепатит В	48	20
Гемахроматоз	41	22
Аутоиммунная патология	46	23
ПБЦ	56	39
НАЖБП	40	15

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ

В классификации МКБ -10 в рубрике К70-К77 Болезни печени выделяют следующие виды циррозов печени:

К70 Алкогольная болезнь печени
К70.2 Алкогольный фиброз и склероз печени
К70.3 Алкогольный цирроз печени
К70.4 Алкогольная печеночная недостаточность

K71 Токсическое поражение печени

K71.7 Токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени

K71.8 Токсическое поражение печени с картиной других нарушений печени

K72 Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках

K72.0 Острая и подострая печеночная недостаточность

K72.1 Хроническая печеночная недостаточность

K72.9 Печеночная недостаточность неуточненная

K74 Фиброз и цирроз печени (исключены алкогольный фиброз печени, кардиальный склероз печени, циррозы: алкогольный, врожденный, при токсической болезни печени).

K74.0 Фиброз печени

K74.1 Склероз печени

K74.2 Фиброз печени в сочетании со склерозом печени

K74.3 Первичный билиарный цирроз

K74.4 Вторичный билиарный цирроз

K74.5 Билиарный цирроз неуточненный

K74.6 Другой и неуточненный цирроз печени

K76 Другие болезни печени

K76.6 Портальная гипертензия

Морфологически выделяют 3 формы циррозов: мелкоузловой, крупноузловой и смешанный. В настоящее время в связи с достаточно хорошей разработкой проблемы этиологии циррозов, преимущество отдается этиологическим классификациям. Уже в начале 80-х годов такая классификация была разработана, с выделением 10 видов цирроза печени:

1) Обусловленные генетическими нарушениями.
2) Медикаментозные и токсические.
3) Алкогольные.
4) Связанные с инфекциями и иммунологическими нарушениями.
5) Нутритивные (обусловленные кишечным шунтированием по поводу ожирения).
6) Вторичный билиарный цирроз.
7) Застойный цирроз.
8) Криптогенный цирроз.
9) Первичный билиарный цирроз.
10) Цирроз индийских детей.

В настоящее время к этиологическим факторам цирроза печени относят следующие:

1. Вирусные гепатиты В и С.

2. Алкоголизм.
3. Метаболические нарушения(болезнь Коновалова -Вильсона, гемохроматоз, галактоземия и др.).
4. Длительный внутри - и внепеченочный холестаз.
5. Нарушение венозного оттока из печени (констриктивный перикардит, синдром Бадда - Киари).
6. Иммунные нарушения (люпоидный гепатит).
7. Интоксикации, токсическое действие лекарств.
8. Детский индийский цирроз.
9. Криптогенный цирроз - цирроз неясной этиологии. По мере разработки новых специфических диагностических тестов этот диагноз будет ставиться реже.

Классификация хронических гепатитов (циррозов)
(Лос –Анжелес, 1994 г.)

Этиологическая	Активность процесса (морфологический критерий)	Степень тяжести по Чайл–Пью (клинический критерий)	Стадия процесса (морфологический критерий) Desmet, Серов (1984, 1994)
Вирусный В.С.Д. и др. Аутоиммунный (1,2,3) Криптогенный Лекарственный Токсический Алкогольный Болезнь Вильсона-Коновалова Дефицит α1 – антитрипсина ПБЦ	Гистологический индекс активности (HAI)- индекс Кноделя, баллов) 0 – 3 минимальная; 4 – 8 слабо выраженная; 9 – 12 умеренная; 13 и более - выраженная	Баллов: 5- 7 компенсация; 8 – 10 субкомпенсация 11 и более - декомпенсация	1.Отсутствие фиброза 2.Слабый фиброз. 3. Умеренный фиброз 4.Выраженный фиброз с нарушением стромы (элементы цирроза) 5.Цирроз

ЦП – диагноз морфологический, в связи с этим об активности его следует судить на основании морфологических критериев, полученных при биопсии печени: выраженности некроза гепатоцитов и признаков воспаления (инфильтрации клеточными элементами), степени развития фиброза.

Гистологическая оценка фиброза может проводиться по шкалам Desmet (1984), в модификации Серова (1994), а также по шкалам JSHAK или METVIR.

Индекс Кноделя
(оценка активности процесса при хроническом гепатите)

Морфологические изменения в печени	Баллы
Воспалительная инфильтрация портальных трактов (площадь поражения)	
Слабая (менее 1/3)	1
Умеренная (1/3 – 2/3)	2 – 3
Выраженная (более 2/3)	4
Некроз гепатоцитов (разрушение паренхимы воспалительным инфильтратом)	
Лобулярный	1 – 4
Ступенчатый	1 – 4
Мостовидный	5 – 6
Мультилобулярный	10
Всего	10
Оценка активности	
Минимальная	0 -3
Слабо выраженная	4 – 8
Умеренная	9 – 12
Тяжелая	более 13

Количественная оценка фиброза при гистологическом исследовании

Стадия	Описание	
	Шкала JSHAK	*Шкала METVIR*
F0	Нет фиброза	Нет фиброза
F1	Фиброз нескольких портальных трактов	Портальный фиброз с редкими септами
F2	Фиброз большинства портальных трактов	Портальный фиброз с редкими септами
F3	Редкие септы	Много септ без формирования цирроза
F4	Множество септ	Цирроз
F5	Нарушение строения печени	-
F6	Цирроз	-

Оценка тяжести процесса при хроническом гепатите (циррозе) по Чайлд – Пью

Показатель	Норма	Класс А	Класс В	Класс С
Сывороточный билирубин:				
ммоль/л	28	28 - 45	45,1 – 67,2	Более 67.2
г/100мл	1,26	1 -2	2- 3	Более 3
Сывороточный альбумин:				
%	50 -62	Более 50	40,0 – 50,0	Менее 40,0
г/л	35 – 40		28 -35	Менее28
Протромбиновый индекс,%	80 -110	80 -60	60 -79	Менее 60
Асцит	Нет	Нет	Легко контролируемый	Плохо контролируемый, резистентный
Энцефалопати	Нет	Нет	1 -2 степень	3 – 4 степень

.

В Национальном руководстве по гастроэнтерологии Российской Федерации 2008 г., предложен вариант адаптированной классификации с использованием критериев по Чайлд – Пью.

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла
Сывороточный билирубин, ммоль/л	Менее 34	34 – 51	Более 51
Сывороточный альбумин,г/л	Более 35	28 -35	Менее 28
Асцит	Нет	Лечится медикаментами	Рефрактерный
Энцефалопатия	Нет	1 – 2 степень	3 – 4 степень
МНО (международное нормализованное отношение)	Менее 1,7	1,7 – 2,2	Более 2,2

Выживаемость пациентов с ЦП и прогнозируемая продолжительность жизни (Mansour A. et al.,1997; Propstet al.,1995)

Показатель	Класс А (5 – 6 баллов)	Класс В (7 – 9 баллов)	Класс С (10 -15 баллов)
Выживаемость за 1год, %	100	81	45
Выживаемость за 2 года, %	85	57	35
Продолжительность жизни, лет	15 -20	3 -5 (показана трансплантация печени)	1 -3
Летальность при абдоминальной хирургии, %	10	30	82

Классификация Чайльд – Пью долгое время используется в клинической практике, однако имеет некоторые недостатки. В 2002 году методом статистического анализа для оценки прогноза пациентов с ЦП и постановки их в лист ожидания трансплантации печени была предложена новая классификация – шкала MELD (Model for End–Stage Liver Disease).

Шкала MELD базируется на трех показателях:

1. Креатинин, мг/дл;
2. Общий билирубин, мг/дл;
3. МНО (международное нормализованное отношение)

В 2005 г. формула представлена:

MELD = 10 (0.957 Ln креатинин + 0,378 Ln (общий билирубин) +1.12 Ln (МНО) +0, 643).

Шкала от 6 до 40 используется у пациентов с терминальной стадией заболевания печени для очередности трансплантации.

Выживаемость пациентов (%) в зависимости от индекса MELD

Период, мес.	10 баллов	20 баллов	30 баллов
3	74	52	11
6	66	40	5
12	59	30	2

ПАТОГЕНЕЗ

Основные звенья патогенеза ЦП включают:

• Персистирующее действие этиологического фактора.

• Повышение функциональной нагрузки на гепатоциты – накопление в печеночных клетках эндогенных и экзогенных токсических субстратов, ведущих к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ), нарушению стабильности клеточных мембран.
• Формирование внутрипеченочного холестаза – задержка в гепатоцитах компонентов желчи, приводящая к их некрозу.
• Нарушение кровоснабжения паренхимы печени (узлов регенерации)– развитие ишемических некрозов гепатоцитов за счет капилляризации синусоидов и уменьшения сосудистого русла; повышение потребления кислорода для обеспечения метаболизма гепатоцитов.
• Повышение мезенхимальной активности, обусловленное нарушением клиренса бактериальных антигенов и формированием аутоантигенов, что запускает иммунный и аутоиммунный механизмы некрозов гепатоцитов.
• Прогрессирование фиброза, связанное с постоянной мультифакторной активацией стеллатных клеток.

ОСЛОЖНЕНИЯ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ

К осложнениям ЦП относятся:

- почечная недостаточность (гепаторенальный синдром);
- спонтанный бактериальный перитонит;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- печеночная энцефалопатия;
- гепатоцеллюлярная карцинома.

Гепаторенальный синдром (ГРС) – функциональная почечная недостаточность, протекающая без органических изменений почек.

Возможно развитие двух типов гепаторенального синдрома. ГРС 1-го типа протекает с быстрой декомпенсацией, уровень сывороточного креатинина обычно превышает 2,5 мг/дл. Этот синдром чаще возникает на фоне СБП, алкогольного гепатита или выполнения объемного парацентеза без последующего восполнения альбумином. Без лечения или пересадки печени больные с ГРС 1-го типа живут не более 2 недель. ГРС 2-го типа развивается у пациентов с декомпенсацией заболевания печени и тесно связан с резистентным асцитом. Характеризуется медленным течением, меньшей выраженностью почечной недостаточности (креатинин сыворотки не превышает 1,5–2,5 мг/дл).

Специфических клинических симптомов у ГРС нет. Клинические признаки определяются сочетанием острой почечной недостаточности с прогрессирующей печеночной недостаточностью и портальной гипертензией. Для ГРС характерны: жажда, апатия, слабость. У больных увеличивается в объеме живот, падает артериальное давление (АД), возможно нарастание желтухи. К типичным почечным признакам относятся олигурия, снижение фильтрационной функции почек с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина и мочевины крови. При этом концентрационная способность почек

достаточно сохранна. Протеинурия, изменения в мочевом осадке минимальны и обнаруживаются редко. В терминальной стадии может присоединиться гиперкалиемия, гипохлоремия.

Диагностика. При наличии у пациента выраженного асцита без ответа на проводимую терапию, артериальной гипотензии, гипонатриемии следует помнить о вероятности развитии у него ГРС.

Диагностика основывается на критериях IAC (International Ascites Club, 1996 г.):

– цирроз печени с асцитом;

– креатинин сыворотки крови выше 1,5 мг/дл (более 133 ммоль/л);

– не отмечается снижения сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл (133 ммоль/л) после 2-дневной отмены диуретической терапии и введения жидкости с альбумином (рекомендуемая доза альбумина 1 г на 1 кг массы тела в сутки до максимальной дозировки 100 г/сут);

– отсутствуют другие причины для развития почечной недостаточности (шок, сепсис, уменьшение объема циркулирующей плазмы, использование нефротоксичных лекарств);

– исключены паренхиматозные заболевания почек при наличии протеинурии более 500 мг/сут, микрогематурии (более 50 эритроцитов в поле зрения) и/или изменений почек при ультрасонографии. Для постановки диагноза требуется наличие всех перечисленных выше критериев.

Лечение - ГРС осуществляется на фоне продолжающейся терапии печеночной недостаточности. При необходимости проводится парацентез с последующим введением альбумина, однако, лучшим методом лечения служит пересадка печени. Из фармакологических средств препаратами выбора считаются системные вазоконстрикторы и плазмозаменители. *Вазоконстрикторы* назначают ввиду того, что начальным звеном в патогенезе ГРС служит расширение артерий внутренних органов, вызванное активацией эндогенных вазоконстрикторных систем с частичным спазмом почечных сосудов. Внутривенное введение терлипрессина изолированно или в комбинации с альбумином как плазмозаместителем- значительно улучшает функцию почек и снижает уровень сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл у 60–75% больных, леченных в течение 5 дней. *Альбумин* используется в первый день в дозе 1 г на 1 кг массы тела, в последующие дни по 20–40 г альбумина в сутки, терлипрессин по 0,5 мг внутривенно каждые 4 ч, максимальная доза – 2 мг каждые 4 ч. Возможно применение мидодрина (агонист альфа-адренорецепторов) совместно с октреотидом (аналогом соматостатина и ингибитором глюкагона) и альбумином. Основной целью медикаментозного лечения ГРС служит нормализация функции почек с последующей пересадкой печени.

Портальная гипертензия

Клинические проявления портальной гипертензии. При осмотре больного можно выявить расширенные вены передней брюшной стенки, расходящиеся от пупка («голова медузы»). Однако чаще видны одна или несколько подкожных вен в эпигастральной области. Иногда в околопупочной зоне

можно выслушать сосудистые венозные шумы. Увеличение селезенки – один из наиболее важных диагностических признаков ПГ. Плотная печень свидетельствует о ЦП, мягкая – указывает на внепеченочный портальный блок. Наличие асцита при ЦП подразумевает развитие печеночной недостаточности.

Выделяют следующие клинические стадии портальной гипертензии

1. Стадия начальных клинических проявлений. Отмечаются тяжесть в правом подреберье, умеренный метеоризм, общее недомогание.
2. Стадия выраженных клинических проявлений. Отмечаются тяжесть в верхней половине живота, правом подреберье, стойкий метеоризм, диспепсические явления, тенденция к увеличению селезенки.
3. Стадия резко выраженных клинических проявлений. Отмечаются формирование «головы медузы» асцит, расширение вен пищевода, геморроидальных вен, снижение уровня гемоглобина, но явных и выраженных кровотечений еще нет.
4. Стадия осложнений. Отмечаются плохо поддающийся терапии асцит, массивные повторяющиеся кровотечения, портокавальная кома.

Диагностика. У пациента с заболеванием печени о развитии ПГ свидетельствуют следующие клинические признаки: гепатоспленомегалия, асцит, варикозное расширение вен пищевода. И, наоборот, при выявлении любого из этих симптомов необходимо исключить ПГ и ЦП.

Обнаружение варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). <u>При отсутствии ВРВП требуется выполнение ЭГДС не реже 1 раза в 2 года, при наличии – ежегодно.</u> Кроме того, при проведении ЭГДС обязательно оцениваются риск кровотечения из ВРВП пищевода и/или желудка и соответственно необходимость профилактического лечения.

Методы диагностики портальной гипертензии

ЭГДС. Основные диагностические и прогностические критерии: размер вен, их цвет и красные знаки на слизистой.

1 ст - единичные продольные вены, незначительно возвышающиеся над слизистой пищевода,

2 ст - вены извитые более расширенные,

3 ст - выступают до половины просвета пищевода, имеют псевдоопухолевый вид.

Цвет вен обусловлен толщиной их стенок. Белые вены – расположенные более глубоко, голубые – поверхностно, «красные знаки» – расширение субэпителиальных венул. Эндоскопическое обнаружение ВРВП на 19% меняет распределение больных по степеням тяжести - в сторону утяжеления ЦП.

Ультразвуковая диагностика портальной гипертензии

Размеры печени, превышение которых по данным УЗ-исследования, свидетельствует о портальной гипертензии. Ниже представлены нормальные размеры печени, сосудистой системы, селезенки.

- КВР (каудально - вертикальный размер) правой доли печени – 150 мм
- КК (каудально – краниальный размер) левой доли печени – 100 мм
- Толщина правой доли – 125 мм
- Толщина левой доли – 60 мм

Диаметр v. portae – 12-12,5 мм (13)
Диаметр v. lien – 8 мм
Длинник селезенки – 114-119 мм
V. portae – кровоток 15-21 см/сек

Классификация асцита

1. Начальный или транзиторный асцит (определение жидкости в брюшной полости до 400 мл, выявляется при УЗИ исследовании).
2. Умеренный асцит (когда асцит не напряжен и хорошо поддается терапии)
3. Выраженный или напряженный.
4. Резистентный асцит (вариант напряженного асцита, резистентного к лечению).

Причины резистентного асцита: избыточный прием натрия и жидкости; неадекватная мочегонная терапия; гипотония; алкалоз; гипокалиемия, гипонатриемия, гипоальбуминемия; прием НПВС; прогрессирование заболеваний печени; синдром Бадда – Киари; канцероматоз брюшины; спонтанный бактериальный перитонит.

Эксперты Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ - OMGE) рекомендуют тактику диуретической терапии у больных ЦП с асцитом основывать на оценке уровня Na и креатинина сыворотки крови.

Na сыворотки 126-135 ммоль/л, креатинин – норма: рекомендуется продолжать лечение диуретиками под контролем электролитов; употребление жидкости не ограничивать.

Na сыворотки 121-125 ммоль/л, креатинин – норма: международное мнение - продолжать диуретическую терапию.

Na сыворотки 121-125 ммоль/л, креатинин – более 150 ммоль/л или более 120 ммоль/л и продолжает повышаться: следует отменить диуретики и восполнить объем жидкости.

Na сыворотки менее или равен 120 ммоль/л: следует отменить диуретики. Ведение таких больных сложное, большинству показано замещение объема жидкости коллоидами (Гемацель, Гелофузин, Волювен) или физиологическим раствором, избегая при этом повышения Na сыворотки более 12 ммоль/л за 24 часа.

Помимо вышеуказанных показателей, при длительной мочегонной терапии необходимо мониторировать уровни калия, магния, кальция, глюкозы, мочевины, мочевой кислоты, липидограмму, а также кислотно-щелочное равновесие крови, учитывая все возможные побочные эффекты диуретиков. Дегидратационная терапия при асците имеет фазы: активную и поддерживающую. В активной фазе, при отсутствии отеков ног, превышение выделенной мочи над принятой жидкостью должно составлять около 1 литра в сутки со снижением веса ежедневно до 0,5–1 кг. При наличии отеков ног положитель-

ный диурез может составлять 2–3 литра в сутки. В данном случае нет ограничений для ежедневного снижения веса. Как только отеки исчезают, но асцит остается, для профилактики азотемии (вследствие уменьшения внутрисосудистого объема) скорость потери веса не должна превышать 0,5 кг в день, так как избыточный диурез сопровождается истощением внутрисосудистого объема, что приводит к почечной недостаточности, печеночной энцефалопатии и гипонатриемии. В поддерживающей фазе диурез должен быть сбалансированным и масса тела стабильной при регулярном (ежедневном) назначении мочегонных.

Основным принципом разгрузочной терапии отечно-асцитического синдрома у больных циррозом печени является получение постепенно развивающегося и стабильного диуретического эффекта, при этом препаратом выбора является спиронолактон. При выраженном отечно-асцитическом синдроме объем диуретической терапии может быть расширен за счет петлевых или тиазидных диретиков, подавляющих реабсорбцию натрия и воды. Рекомендуется комбинированное назначение калий выводящих и калий сберегающих диуретиков, что способствует снижению риска возникновения электролитных нарушений дозировку и частоту приема препарата подбирают индивидуально каждому больному. При поступлении пациента в стационар рекомендуется определить суточную экскрецию натрия, что облегчает подбор диуретика и контроль за эффектом лечения.

Наличие признаков выраженного асцита требует изначального применения комбинированной терапии, при этом спиронолактон назначается в качестве надежного партнера петлевых диуретиков.

При декомпенсации цирроза печени (наличия резистентного асцита) применение спиронолактона абсолютно необходимо и можно сочетать его прием с ингибиторов АПФ (ИАПФ) или антагонистав рецепторов ангиотензина II (АРА). Препарат принимают в высоких дозах (100–300 мг, назначаемых однократно утром или в два приема утром и в обед) на период 1–3 недели до достижения компенсации. После этого доза спиронолактона должна быть уменьшена. Концентрация спиронолактона в плазме крови выходит на плато к третьему дню лечения и после отмены (или уменьшения дозы препарата) его концентрация и действие пропадает (снижается) через трое суток. После достижения компенсации применение высоких доз спироналактона прекращается и рассматривается вопрос о назначении малых доз препарата в качестве дополнительного нейрогормонального модулятора.

Для длительной поддерживающей терапии больных циррозом печени рекомендуется использование малых (25–50 мг) доз спиронолактона дополнительно к ИАПФ и бета-адреноблокаторам (БАБ), позволяющее более полно блокировать РААС и САС. В случаях, когда необходима замена спиронолактона, препаратом выбора является амилорид по 10–15 мг/сут.

Оптимальное соотношение спиронолактона и фуросемида 5:2, например 100 мг спиронолактона и 40 мг фуросемида и т. д. Максимальные суточные дозы этих препаратов составляют 400 и 160 мг соответственно. Фуросе-

мид, в свою очередь, может быть неэффективен при выраженном гиперальдостеронизме, когда натрий, не реабсорбированный в петле Генле, всасывается в дистальном отделе нефрона. Вторая причина – гипокалиемия и алкалоз. Альтернативными, в случаях неэффективности, фуросемиду петлевыми диуретиками для лечения асцита у больных циррозом печени могут рассматриваться: урегит (этакриновая кислота) 25–50 мг/сут и буметанид, который применяется в дозах от 0,5 до 10 мг, что позволяет достичь оптимального диуреза. Тиазиды назначают преимущественно на этапе поддерживающей терапии и/или невозможности использовать спиронолактон. Принимая во внимания возможные побочные эффекты, тиазидные диуретики у больных циррозом печени назначают курсом не более 7–14 дней с перерывом на 3–4 дня. В 2006 году был зарегистрирован петлевой диуретик — торасемид (Диувер). Его стартовая доза составляет 5–10 мг, а при необходимости она может быть увеличена до 20 мг в сутки. Торасемид обладает выраженным мочегонным эффектом, но и имеет собственную активность в отношении рецепторов к альдостерону, что обеспечивает ему калийсберегающий эффект. Преимуществом является отсутствие нежелательных эффектов антагонистов альдостерона (гиперкалиемия, гирсутизм и другие), препарат обладает высокой биодоступностью, пролонгированным эффектом (период полувыведения 3–5 часов против 1 часа у фуросемида) и мягким гипотензивным действием. При лечении отечно-асцитического синдрома у больных ЦП возможно использовать торасемид как в качестве монотерапии, так и в сочетании с Верошпироном. Терапия торасемидом показана при декомпенсации асцита, а также в целях профилактики его возникновения в дозировках 5–20 мг, не вызывающих гипокалиемии даже при длительном приеме. Рекомендуется использовать ступенчатый подход, начиная с 5 мг/сут, увеличивать дозу на 5 мг каждые 2–3 дня до достижения эффекта. На амбулаторном этапе не рекомендуется превышать суточную дозу 20 мг, так как большее количество препарата требует частого контроля уровня калия.

Спонтанный бактериальный перитонит

Бактериальные инфекции относятся к одним из самых частых осложнений у пациентов с ЦП. Они выявляются у 32—34 % пациентов на момент госпитализации и у 45 % больных с желудочно-кишечным кровотечением. Самым частым и самым жизнеугрожающим инфекционным осложнением цирроза является спонтанный бактериальный перитонит (СБП), диагностируемый у 25 % госпитализированных больных с асцитом. В 20 % случаев выявляются инфекции мочевыводящих путей, в 15 % встречаются инфекции легочной системы и в малом проценте случаев развивается бактериемия, ассоциированная с терапевтическими инвазивными процедурами и постановкой катетера.

Клиническая картина СБП. Клиническая симптоматика СБП включает разлитую боль в животе различной интенсивности, без четкой локализации; лихорадку и нарастание печеночной энцефалопатии без видимых провоцирующих факторов. У 8–10% пациентов определяется положительный сим-

птом раздражения брюшины. Ригидность брюшных мышц редко встречается при напряженном асците. Лихорадка при СБП отмечается у 50% больных и может быть связана с септическим шоком, нередко повышается температура тела до субфебрильных цифр. У 10–15% пациентов возникают рвота, диарея, признаки пареза кишечника. У ряда больных заболевание манифестирует признаками септического шока с выраженной гипотензией, тахикардией, олигурией. Вместе с тем, у 10–33% больных начальная симптоматика отсутствует, и заболевание выявляют случайно при исследовании асцитической жидкости (АЖ). Это может быть связано с тем, что обычно у таких больных преобладает клиника печеночной энцефалопатии, что «затушевывает» другую симптоматику. Большинство эпизодов инфицирования АЖ вызывается кишечными бактериями. В 70% случаев возбудителями бактериального асцита служат грамотрицательные бактерии *Escherichia coli* и *Klebsiella spp.*; 10–20% составляют грамположительные кокки (*Streptococcus pneumoniae*), часто встречается *Candida albicans*. Анаэробную флору высевают в 3–4% случаев.

К основным факторам, предрасполагающим к инфицированию асцитической жидкости, относятся следующие (по Arroyo V.):

1. – тяжелое заболевание печени (уровень сывороточного билирубина выше 3,2 мг/дл, тромбоциты крови ниже 98 тыс./мл);
2. – желудочно-кишечное кровотечение;
3. – содержание белка асцитической жидкости (АЖ) менее 1 г/дл и/или С3-компонента комплемента ниже 13 мг/дл;
4. – инфекция мочевыводящих путей;
5. – избыточный бактериальный рост;
6. – врачебные манипуляции: мочевой, внутривенный катетер и/или нахождение пациента в отделении интенсивной терапии;
7. – эпизоды СБП в анамнезе.

Диагностика инфицирования АЖ. В виду того что клинические проявления рассматриваемого осложнения нередко неспецифичны, диагноз основывается на исследовании АЖ.

Показаниями к экстренному проведению диагностического парацентеза при ЦП служат симптомы инфицирования АЖ (боль в животе, лихорадка, лейкоцитоз, появление или нарастание глубины энцефалопатии либо выраженности почечной недостаточности); желудочно-кишечное кровотечение или гипотензия. Собственно СБП характеризуется положительным результатом посева АЖ, содержанием нейтрофилов в ней более 250 в 1 мм^3 и отсутствием интраабдоминального источника инфекции. При мономикробном не нейтрофильном бактериальном асците культура посева АЖ положительна, а содержание нейтрофилов составляет менее 250 в 1 мм^3. При культуронегативном нейтрофильном асците посев АЖ не сопровождается бактериальным ростом, но число нейтрофилов превышает 250 в 1 мм^3 при отсутствии интраабдоминального источника инфекции. Полимикробный бактериальный асцит – ятрогенное состояние, вызванное повреждением кишечника во время парацентеза.

Антибактериальная терапия назначается пациентам с СБП, культуронегативным нейтрофильным асцитом и мономикробным не нейтрофильным бактериальным асцитом с клиническими проявлениями инфекции. Препаратом выбора служит антибиотик из группы цефалоспоринов 3-го поколения цефотаксим: применяется по 2 г каждые 8 ч в течение 5–7 дней (эффективен в 90% случаев). Из других препаратов этой группы назначаются цефтриаксон и цефоницид. В качестве альтернативного метода лечения используется комбинация 1 г амоксициллина и 0,2 г клавулановой кислоты каждые 6 ч, данная терапия эффективна у 85% больных. Назначение офлоксацина по 400 мг 2 раза в день перорально при неосложненном течении СБП так же эффективно, как и цефотаксима внутривенно. Пациентам, профилактически получавшим хинолоны, назначают цефотаксим. Профилактика бактериальной инфекции у больных с асцитом проводится при: концентрации белка в асцитической жидкости менее 1г%, кровотечении из варикозно-расширенных вен, наличии в анамнезе спонтанно возникшего бактериального перитонита.

Инфекционные осложнения ЦП служат непосредственной причиной смерти приблизительно у1/4 больных. Основными причинами этого являются нечеткость, а иногда и полное отсутствие клинической картины присоединения микробной инфекции (лихорадка, озноб, лейкоцитоз), что часто сопровождается недостаточной настороженностью врача в плане своевременной диагностики. В ряде случаев единственным проявлением спонтанной бактериемии, перитонита или пневмонии служит появление или усиление печеночной энцефалопатии (М.С. Жаркова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин,2010 г.)

Кровотечение из варикозно расширенных вен

Источником кровотечения при ПГ могут быть варикозно расширенные вены (ВРВ) пищевода, желудка, портальная гипертензионная гастропатия и энтеропатия.

Лечение острых варикозных кровотечений. В соответствии с механизмом снижения портального давления все лекарственные средства при медикаментозной терапии портальной гипертензии можно разделить на две основные группы:

1-я группа – вазодилататоры, влияющие на динамический компонент портальной резистентности (нитраты – изосорбид 5-мононитрат). В качестве монотерапии нитраты используются редко и обычно применяются в комбинации с вазопрессином.

2-я группа – вазоконстрикторы, которые снижают портальное давление, вызывают спланхническую вазоконстрикцию и соответственно уменьшают объем портальной крови. К прямым вазоконстрикторам относятся вазопрессин и его синтетический аналог терлипрессин. Эти препараты непосредственно влияют на гладкомышечные клетки сосудов. Механизм действия непрямых вазоконстрикторов связан с ингибированием активности эндогенных вазодилататоров (в частности, глюкагона). К этой группе относятся соматостатин и его синтетический аналог октреотид.

Вазопрессин вначале вводят внутривенно (в течение 20 мин) в дозе 20 ЕД на 100 мл 5% раствора глюкозы, после чего переходят на медленное вливание препарата, вводя его в течение 4–24 ч со скоростью 20 ЕД в 1 ч до полной остановки кровотечения. Комбинация вазопрессина с глицерилтринитратом позволяет уменьшить выраженность системных побочных явлений вазопрессина. Терлипрессин применяют вначале в виде болюсной инъекции в дозе 2 мг, а затем внутривенно по 1 мг каждые 6 ч. Октреотид вводится болюсно в дозе 25–50 мкг, затем путем длительной инфузии 25–50 мкг/ч. При небольшом по объему кровотечении из ВРВ пищевода и стабильных показателях гемодинамики целесообразно проведение *эндоскопической склерозирующей терапии*. Паравазальное или интравазальное введение склерозантов (полидоканола или этоксисклерола) способствует остановке кровотечения более чем у 70% больных.

При массивном кровотечении, когда проведение склерозирующей терапии оказывается невозможным из-за плохой видимости, прибегают к *баллонной тампонаде* варикозных узлов пищевода с помощью зонда Сенгстейкена–Блейкмора или (при локализации варикозных вен в фундальном отделе желудка) зонда Линтона–Нахласса. Зонд устанавливают на срок не более 12–24 ч. У некоторых пациентов после его удаления возможно возобновление кровотечения.

Невозможность остановки кровотечения из варикозных вен пищевода, служат показаниями к хирургическому лечению.

Профилактика. Первичная профилактика варикозных кровотечений проводится у больных ЦП классов А и В по Child–Pugh с варикозным расширением вен малой степени и/или при портальной гипертензионной гастропатии. **Для этого используются неселективные бета-адреноблокаторы (БАБ) (пропранолол, надолол, тимолол), которые позволяют снизить риск первого кровотечения приблизительно на 30–40%.** Препараты назначаются в дозе, снижающей частоту пульса в покое на 25%, или, при исходно низком пульсе, – до 55 ударов в минуту. Дозы пропранолола варьируют от 80 мг/сут внутрь (начальная доза) до 320 мг/сут (максимальная доза). В случае противопоказаний альтернативой служит применение изосорбида 5-мононитрата. При достижении целевых дозировок БАБ градиент портального давления снижается менее 10 мм рт. ст., что уменьшает риск кровотечения. Эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода показано с целью профилактики кровотечения у пациентов с варикозным расширением вен пищевода средней и большой степени.

Вторичная профилактика должна начинаться как можно раньше, так как первый эпизод желудочно-кишечного кровотечения у больных ЦП в 60% случаев сопровождается его рецидивом. Пациентам без первичной профилактики назначают БАБ или проводят эндоскопическое лигирование, либо рекомендуют комбинировать оба метода. Пациенты, получавшие БАБ, подвергаются эндоскопическому лигированию ВРВ с 6-х суток от момента первого кровотечения.

Печеночная энцефалопатия. Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – синдром, характерный для пациентов с заболеваниями печени, определяется как спектр психоневрологических нарушений - условием для этого синдрома является нарушение портального кровотока. ПЭ развивается у пациентов без цирроза при спонтанном формировании порто–кавальных анастамозов или созданных хирургическим путем порто–системных шунтов. Несмотря на частое развитие энцефалопатии у больных с циррозом печени, на сегодняшний день не существует надежных лабораторных методов для диагностики и объективной оценки ее степени тяжести. Печеночная энцефалопатия делится на типы: A (Acute) – связана с острой печеночной недостаточностью; B (Bypass) – связана с порто–системным шунтированием крови, заболевание печени отсутствует; C (Cirrohosis) – связана с циррозом печени, портальной гипертензией и портосистемным шунтированием.

Стадии печеночной энцефалопатии:

1 стадия - нарушение ритма сна: возможны бессонница или, гиперсомния, снижение внимания, концентрации, тревожность или эйфория, раздражительность.

2 стадия - неадекватное поведение, заторможенность, смазанная речь.

3 стадия - дезориентация в пространстве и времени, гиперрефлексия, патологические рефлексы, сопор.

4 стадия - отсутствие сознания и реакции даже на сильные раздражители (кома).

Клиническая картина. При ПЭ поражаются все отделы головного мозга, поэтому клиническая картина представляет собой комплекс различных синдромов. Она включает неврологические и психические нарушения:

– изменение личности (ребячливость, раздражительность, потеря интереса к семье);

– нарушение сознания с расстройством сна (инверсия нормального ритма сна и бодрствования, фиксированный взгляд, заторможенность и апатия, краткость ответов);

– расстройство интеллекта (замедленность речи, монотонность голоса, нарушения оптико–пространственной деятельности, проявляющиеся в тесте соединения чисел, начертания букв);

– «печеночный» запах изо рта;

– «хлопающий» тремор (астериксис).

Для обоснования диагноза ПЭ необходимо проведение тщательного сбора анамнеза, физикального обследования пациентов с ЦП и неврологической экспертизы. Психометрические тесты выявляют увеличение времени выполнения и определяют число ошибок; электроэнцефалография – замедление α–ритма до 7–8 кол/с, потенциалы головного мозга в виде снижение амплитуды и увеличения латентных периодов и др.

Тактика ведения пациентов. Важнейшим направлением в ведении ПЭ является постоянный поиск, выявления и лечения симптомов ПЭ. Факторами, влияющими на развитие ПЭ, являются: избыток белка в пище; желудочно-

кишечное кровотечение; инфекции (особенно спонтанный бактериальный перитонит, инфекция мочевых путей и кожи, дыхательных путей, бактериемия); электролитный дисбаланс, ацидоз, дегидратация; состояние после трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования; нарушение функции почек; гипогликемия; гипоксия; гепатоцеллюлярная карцинома; обострение хронического активного гепатита на фоне цирроза; препараты, снимающие возбуждения ЦНС (седативные препараты, снотворные средства и т.д.); отек мозга (при острой печеночной недостаточности); цирроз терминальной стадии.

Рекомендации по питанию. Ограничение белка в пище оправдало себя в течение многолетней практики. Потребление белка менее 40 г/сут приводят к отрицательному азотистому балансу и постепенному развитию истощения. Подобные нарушения усугубляются большой потерей белка при периодических парацентезах. Таким образом, рекомендуется ограничивать поступление белка с пищей в основном при отрицательной динамике. Для пациентов с энцефалопатией I и II стадии рекомендованная суточная доза белка составляет 30–40 г/сут. Тяжелая энцефалопатия III или IV стадии требует дальнейшего ограничения белка от 0 до 20 г ежедневно в течение проведения интенсивной терапии. Подобная диета не рекомендована для длительного применения.

Комбинированная терапия. Лактулоза (Дюфалак) – препарат, который метаболизируется в толстой кишке сахаролитическими бактериями (Bifidobacterium, Lactobacillus) до короткоцепочечных жирных кислот, что приводит к подкислению кишечного содержимого, подавляет рост протеолитической микрофлоры (Clostridium, Enterobacter, Bacteroides) и за счет этого снижает продукцию аммиака. Кроме того, снижение pH в толстом кишечнике приводит к ускорению продвижения кишечного содержимого, что сокращает время на образование аммиака и ускоряет его выведение. Рекомендуемая доза Дюфалака составляет от 30 мл перорально 2–4 раза/сут. Однако чувствительность к Дюфалаку индивидуальна, вследствие чего рекомендовано инструктировать пациентов о необходимости самостоятельного титрования дозы препарата до постепенного достижения 3–5 полужидких испражнений в сутки. Возможные побочные эффекты терапии лактулозой в случае применения высоких доз включают: ощущение чрезмерно сладкого вкуса, риск повышения содержания глюкозы в крови у больных диабетом, вздутие живота и метеоризм. Перорально лактулоза показана пациентам с I или II стадией энцефалопатии, а в случае развития тяжелой энцефалопатии или печеночной комы (III или IV стадия) Дюфалак следует вводить через назогастральный зонд. В некоторых клиниках предпочитают проведение клизм с Дюфалаком, так как они задерживаются в ободочной и толстой кишке, что позволяет увеличить дозу (клизмы: 300 мл Дюфалака плюс 700 мл воды из крана) и избежать риска аспирации у пациентов, который возрастает в подобных ситуациях.

Антибактериальная терапия. Неомицин, метронидазол, ванкомицин, фторхинолоны рекомендованы с целью снижения избыточной контаминации микрофлоры ободочной кишки. Первоначальная дозировка неомицина со-

ставляют 250 мг перорально 2–4 раза/сут. Лечение аминогликозидами имеет побочные эффекты: ототоксичность и нефротоксичность, которые препятствуют использованию препаратов. Рифаксимин – антибиотик широкого спектра действия, является полусинтетическим производным рифамицина, Препарат обладает широким спектром противомикробной активности, включающим большинство грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий, вызывающих желудочно-кишечные инфекции.

Выведение аммиака. Для увеличения выведения аммиака используется L–орнитин L–аспартат. L-орнитин-L-аспартат (гепа-мерц) - препарат для лечения болезней печени, регулирующий обмен веществ в печеночных клетках. В кишечнике препарат диссоциирует на составляющие его компоненты - аминокислоты орнитин и аспартат, которые участвуют в дальнейших биохимических процессах:

1) орнитин включается в цикл мочевины в качестве субстрата (на этапе синтеза цитруллина);
2) орнитин является стимулятором карбамоилфосфатсинтетазы I (первого фермента цикла мочевины);
3) аспартат также включается в цикл мочевины (на этапе синтеза аргининсукцината);
4) аспартат служит субстратом для синтеза глутамина, участвуя в связывании аммиака в перивенозных гепатоцитах, мозге и других тканях.

Орнитин аспартат усиливает метаболизм аммиака, как в печени, так и в головном мозге. Выявлено положительное воздействие гепа-мерца на гипераммониемию и динамику энцефалопатии у больных циррозом печени. Препарат способствует нормализации КОС организма, выработке инсулина и соматотропного гормона. Применяется при жировой дистрофии, гепатитах, циррозах, при поражениях печени в результате алкоголизма и наркомании, для лечения нарушений со стороны головного мозга, возникающих в результате нарушения деятельности печени. Продолжительность курса лечения определяется динамикой концентрации аммиака в крови и состоянием больного. Курс лечения можно повторять каждые 2-3 мес.

Гепатоцелюлярная карцинома

Гепатоцелюлярная карцинома (ГЦ) является высоко злокачественной опухолью. Независимым прогностическим фактором при ГЦК является уровень билирубина. Частота ГЦ в развитых странах колеблется от 1-5 % в Мозанбике до 50- 60%. Регионы с высокой заболеваемостью Центральная и Южная Африка, Юго-Восточная Азия и Китай. Средняя распространенность отмечена в Южной Европе и Южной Америке, наименьшая – в Северной Европе, Северной Америке и Австралии.

Вероятность возникновения ГЦК – 60% у больных ЦП, сформировавшимся на фоне ХГС, 50% - ХГВ, 40% - при гемахроматозе, 30% – у больных с алкогольным ЦП.

Критериями диагностики ГЦК являются: обнаружение методами лучевой диагностики, по меньшей мере, 2 исследованиями (УЗИ, КТ, МРТ или ан-

гиография), при лучевой диагностике очагового образования более 2 см. в диаметре; показатель АФП (альфа - фетопротеина) более 400 нг/мл.

Лечение ГЦК в основном хирургическое.

ДИАГНОСТИКА

К основным диагностическим мероприятиям при ЦП относятся:

- Оценка состояния основных функций печени: наличие симптомов цитолиза, холестаза, гемморрагического синдрома, нарушение белково-образовательной функции печени.
- Выявление и оценка степени портальной гипертензии.
- Оценка психического статуса для своевременной диагностики печеночной энцефалопатии.

Характерны следующие *симптомы и синдромы*.

- Общая симптоматика: сонливость, слабость, повышенная утомляемость и зуд кожи. При выраженной сонливости необходимости печеночной энцефалопатию.
- Изменение печени и селезенки: печень уплотнена и увеличена, но может быть и уменьшена в размерах. У большинства пациентов может отмечаться увеличение селезенки.
- Желтуха: начальные признаки желтухи незаметны для пациентов и характеризуются иктеричностью склер и слизистых оболочек, уздечки языка, потемнением мочи.
- Затруднение дыхания (учащение) может быть обусловлено асцитом, который приводит к повышению внутрибрюшного давления и ограничение подвижности диафрагмы.
- Асцит (проявление портальной гипертензии): увеличение живота в объеме, за счет скопившейся жидкости, при большом ее количестве возникает «напряженный живот», выбухание пупка, иногда с его разрывом.
- Геморрагический синдром (вследствие нарушения синтеза факторов свертывания крови в печени, тромбоцитопении при гиперспленизме): характерны кровоточивость десен, носовые кровотечения. Пациенты замечают, что синяки и кровоподтеки образуются при незначительных травмах.
- Портальная гипертензия: асцит, варикозное расширение вен пищевода и желудка, расширение вен передней брюшной стенки в виде «головы медузы», гепатоспленомегалия, расширение диаметра печеночных вен при УЗИ, печеночная энцефалопатия.

Прочие признаки, характерные для ЦП: телеангиэктазии на верхней половине туловища и лице, ладонная эритема, гинекомастия, атрофия яичек, аменорея, отеки ног (при асците), шум Крювелье - Баумертена- венозный шум над животом, связанный с функционированием венозных коллатералей, контрактура Дипюитрена, более типична для алкогольного ЦП, концевые фаланги пальцев по типу барабанных палочек, атрофия скелетной мускулатуры, увеличение околоушных слюнных желез (типично для пациентов, страдающих алкогольной болезнью печени), печеночный запах возникает при деком-

пенсации функции печени, предшествующей развитию печеночной комы и сопровождают ее, хлопающий тремор также характерен для декомпенсации печеночной функции.

Обязательные исследования у пациентов с ЦП

- Общий анализ крови
- Биохимический анализ крови: АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЩФ, общий белок, глюкоза, билирубин, протеинограмма, мочевина, креатинин
- Коагулограмма
- Ig A, Ig M, Ig G
- Маркеры вирусов гепатитов
- Группа крови, резус-фактор
- Общий анализ мочи
- Копрограмма
- УЗИ ОБП
- ФГДС
- Биопсия печени
- Исследование асцитической жидкости
- МРТ, КТ

Клиническая трактовка лабораторных показателей при ЦП (А.В. Яковенко, Э.П. Яковенко, 2008 г.)

Лабораторные показатели	**Уровни в крови**	**Клиническая интерпретация**
Билирубин общий и конъюгированный	↑	Некрозы гепатоцитов, холестаз
АлАТ, АсАТ	↑	Некрозы гепатоцитов
АлАТ, АсАТ	N	Уменьшение количества гепатоцитов. Не исключается наличие некрозов
ЩФ, ГГТП, холестерин	↑	Холестаз на уровне внутри- или внепеченочных желчных протоков
ЩФ, ГГТП, холестерин	↑↓ или N	Холестаз в сочетании с паренхиматозными поражениями печени
ГГТП	↑	Гепатоцеллюлярный холестаз. Токсические поражения печени
Альбумины, протромбиновый индекс	↓	Гепатоцеллюлярная недостаточность

γ-глобулины	↑	Иммунные (аутоиммунные) нарушения
Сывороточное железо, ферритин	↑	Некрозы гепатоцитов (гемахроматоз, вторичное накопление железа в печени)

Примечание: ↑ - повышен, ↓ - снижен, N - нормальный

Для холестатического синдрома характерны повышение в сыворотке крови уровня ЩФ, ГГТП, 5-нуклеотидазы, конъюгированного билирубина.

Примерно у 8-9% больных с холестатическим синдромом уровень конъюгированного билирубина близок к норме. Клинико-функциональные характеристики не позволяют разделить внутрипеченочные и подпеченочные формы холестаза. Это возможно лишь с помощью инструментальных методов исследования: эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (РПХГ), магнитно-резонансной панкреатохолангиографии, эндоскопического УЗИ. Менее надежны результаты чрескожного УЗИ.

Золотым стандартом диагностики хронических заболеваний печени в мировой медицинской практике является биопсия печени. Биопсия печени - это инвазивный метод диагностики, позволяющий определить активность воспаления и выраженность фиброза в печеночной ткани. Биопсия печени помогает определить активность воспаления и выраженность фиброза в ткани печени, это дает возможность врачу более точно говорить о прогнозе заболевания печени, необходимости лечения и его интенсивности. Это инвазивный метод диагностики, сопряженный, хоть и с минимальным, но все же риском развития осложнений, особенно при заболеваниях печени таких как ЦП (класс тяжести В и С), при которых возможны геморрагические осложнения.

В последние годы появились новые методики диагностики фиброза и цирроза печени. Эластография печени на аппарате «Фиброскан». Фиброскан – это аппарат, в основе которого лежит новейший метод неинвазивной диагностики – кратковременная эластография. В основе метода заложено определение плотности (твердости) печени, а плотность со своей стороны зависит от содержания в печени фиброзной ткани. Эластография даёт возможность определить степень фиброза печени, что является основным показателем тяжести течения и критерием прогноза заболеваний печени. Фиброскан был изобретен и сконструирован во Франции в начале 2000-х. В России – прошел государственную регистрацию в конце 2006 года. Эластография это неинвазивное исследование - абсолютно безопасно.

ЛЕЧЕНИЕ

Современные подходы в лечении заболеваний печени являются комплексной программой. В нее входит два основных направления: этиотропная и патогенетическая терапии.

Этиотропная терапия применяется при вирусных гепатитах с парентеральным механизмом заражения и направлена на подавление репликации возбудителя заболевания и его элиминацию.

Патогенетическая терапия включает препараты, влияющие на структуру и функцию гепатоцитов. Их принято обозначать термином «гепатопротекторы». Общепринятой классификации гепатопротекторов не существует. В зависимости от химической структуры и происхождения выделяют несколько групп гепатопротекторов:

- препараты растительного происхождения;
- препараты животного происхождения;
- препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ);
- аминокислоты и их производные;
- препараты разных групп.

Действие гепатопротекторов направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение ее устойчивости к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности, стимуляцию в органе процессов регенерации.

Показания к назначению гепатопротекторов:

- алкогольные стеатогепатиты;
- НЖБП;
- лекарственные и токсические гепатиты;
- холестатические поражения печени;
- вирусные гепатиты (как дополнение к этиотропной терапии).

С позиции доказательной медицины предлагается классифицировать гепатопротекторы по наличию или отсутствию доказанного клинического эффекта.

Характеристика гепатопротекторов

Силимарин является часто применяемым препаратом среди гепатопротекторов растительного происхождения. Силимарин - это экстракт расторопши пятнистой (из семейства сложноцветных растений). Его основным компонентом является силибин, который составляет 80- 90% от всего экстракта. Препарат быстро всасывается, период полувыведения составляет 6 часов. Эксперементы на животных показали, что силимарин обладает свойствами антиоксиданта и предупреждает истощение запасов глутатиона. Силимарин также предотвращает повреждение печени, вызываемое бледной поганкой, парацетамолом, четыреххлористым углеродом. Имеются данные о предотвращении силимарином развития фиброза. Основными эффектами силимарина (силибинина) являются: мембранпротективный, антиоксидантный и метаболический. Силибинин стабилизирует мембраны клеток печени, при этом повышается сопротивляемость мембраны. Для стабилизации мембраны также имеет значение антиоксидантное действие. Специально для защиты печени в этом случае разработана легкорастворимая форма для внутривенного введения (дигидросукцината натриевая соль (легалон-сил)). Силибинин способствует значительному повышению содержания восстановленного глутатиона в

печени, тем самым, повышая защиту органа от окислительного стресса, поддерживая ее нормальную дезинтоксикационную функцию. Метаболическое действие силибинина состоит в стимуляции синтеза протеинов и ускорении регенерации поврежденных гепатоцитов. Силибинин стимулирует РНК-полимеразу I в клеточном ядре, следовательно, и белка в клетках печени. При циррозе печени происходит замедление фиброзирования органа под влиянием препарата. Представляют также интерес исследования, демонстрирующие иммуномодулирующую активность производных силимарина у больных алкогольным циррозом печени. Длительная терапия легалоном (около 6 мес.) способствует уменьшению исходно повышенных D8+лимфоцитов и повышает бласттрансформацию лимфоцитов. Уменьшается уровень гамма-глобулинов. Производные силимарина целесообразно применять у больных заболеваниями печени с клиническими и биохимическими признаками активности. Осторожность следует соблюдать у больных с холестазом, поскольку есть сведения, что под воздействием препарата он может усиливаться. Длительность курса не должна превышать 4 недель. При необходимости продолженить лечение целесообразно сменить препарат, например, назначить препарат эссенциальных фосфолипидов. Карсил и легалон применяют при острых и хронических гепатитах, циррозах печени, токсико-метаболических поражениях печени, в том числе ксенобиотиками. Особенностью препарата гепатофальк-планта является то, что в его состав наряду с экстрактом расторопши пятнистой, входят извлечения из чистотела большого и яванского турмерика. Данный препарат оказывает желчегонное, спазмолитическое и противовоспалительное действие, снижает насыщенность желчи холестерином, обладает антибактериальными свойствами. Применяют его при острых и хронических гепатитах, неалкогольном стеатогепатите, циррозе печени. Однако клиническая эффективность силимарина остается не доказанной из-за недостатка адекватных исследований. Нет четких данных по использованию силимарина при алкогольной болезни печени, так как группа пациентов была неоднородна по степени тяжести алкогольного процесса.

Гепатопротекторы растительного происхождения: экстракт из листьев артишока - основное действие гепатопротекторное и желчегонное проявляется за счет фенокислот (кофейной, хлорогеновой и др.), флавоноидов, сесквитерпенлактона. Экстракт содержит феноловые соединения, каротин, витамины С, группы В, инулин. Обладает влиянием на печеночную клетку, ее функциональную активность, стимулирует выработку ферментов, что объясняется воздействием препарата на липидный обмен, повышение антитоксической функции печени. Экстракт из листьев артишока (Хофитол) снижает уровень холестерина в крови при исходной гиперхолестеринемии, оказывает желчегонное действие за счет умеренного холеретического и слабого холекинетического эффекта. Препарат практически не токсичен и рекомендуется при токсических гепатитах и ЦП. Одна ампула препарата Хофитол содержит 0,1 г очищенного экстракта листьев артишока в изотоническом растворе. Основное гепатопротекторное и желчегонное действие обусловлено наличием в экс-

тракте фенольного соединения цинарина в сочетании с фенолокислотами (кофейной, хлорогеновой и др.). Экстракты артишоков богаты минералами и микроэлементами, прежде всего, кальцием, калием, магнием и железом. В стандартизированном экстракте артишока обнаружены устойчивые количества магния и серы (в 1 таблетке Хофитола массой 200 мг содержится около 16,5 мг магния и 0,17 мг серы). Важеным фактом является наличие в препарате ультрамикроэлементов (йод, селен), а также эссенциальных элементов, участвующих в регуляции углеводного обмена (хром, ванадий, цинк, марганец и уже упомянутый выше селен). Препарат применяют при токсических гепатитах, циррозе печени. Зафиксирована способность Хофитола увеличивать связывание эндотоксинов у пожилых и старых пациентов. Сниженная эндоксинсвязывающая способность – важный фактор эндоинтоксикации и старения ЖКТ, особенно в пожилом и старческом возрасте; является важным критерием для оценки биологического возраста. Препарат эффективен при лечении хронических нефритов, терапии выраженных нарушений функций почек, олигоурии при сердечной недостаточности и циррозе печени. Хофитол также используют для снижения уровня ацетонемии у беременных. Препарат малотоксичен.

ЛИВ-52 (гепалив) содержит ряд лекарственных растений, широко используемых в народной индийской медицине. Считается, что Лив-52 защищает паренхиму печени от токсических агентов. Действует как лечебное или профилактическое средство. Усиливает внутриклеточный обмен веществ и стимулирует регенерацию. В то же время имеются данные, свидетельствующие, что применение препарата при острой патологии печени может усугублять выраженность цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов. В силу этого препарат, возможно, рекомендовать в тот момент, когда выраженность воспалительного синдрома в печени минимальна и превалируют явления синтетической недостаточности органа.

Масло семян тыквы - обладает гепатозащитным действием и связано оно с полиненасыщенными жирными кислотами с высокой долей линолевой и олеиновой кислот, эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), суммой изомеров токоферолов, каротиноидов с высокой долей бета – каротина, стеролов, фитостеринов, эфирных масел, витаминов группы В, С, ниацина. В эксперименте подтверждено, что высокое содержание токоферолов, каротиноидов оказывают антиоксидантное действие в биологических мембранах, а наличие ЭФЛ дает дополнительное мембраностабилизирующий эффект и замедляет или предупреждает повреждение мембран гепатоцитов и ускоряет их восстановление. Тыквеол - комплекс биологически активных веществ, получаемых из семян тыквы. Лечебный эффект препарата обусловлен входящими в его состав биологически активными веществами Тыквеол применяют при хронических заболеваниях печени различной этиологии: хронических поражениях печени различной этиологии (гепатитах, циррозах), холецистохолангитах и дискинезии желчевыводящих путей, в послеоперационном периоде холицистэктомии, для профилактики желчекаменной болезни.

Зверобой продырявленный экстракт используется при лечении ряда заболеваний печени и в том числе депрессии. Экстракт содержит около 10 фармакологически активных ингридиентов, основным является производное флороглюцина-гиперфорин, который ингибирует поглощение 5-гидрокситриптамина, норадреналина, дофамина, глутамата и гамма- аминомасляной кислоты. Побочные эффекты зверобоя включают в себя – усталость, серотониновый синдром, ингибирование цитохрома Р-450. В связи с наличием побочных эффектов необходимо рекомендовать пациентам с заболеваниями печени отказаться от приема зверобоя.

Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды(ЭФЛ). При всех заболеваниях печени отмечается повреждение мембран гепатоцитов, патогенетически обоснованным является назначение терапии, оказывающей восстанавливающее и регенерирующее действие на структуру и функции клеточных мембран и обеспечивающей торможение процесса деструкции клеток. Средствами такой направленности действия являются препараты, содержащие ЭФЛ. Субстанция ЭФЛ представляет собой высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержит преимущественно молекулы фосфатидилхолина (ФХ) с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот. Главным активным ингредиентом ЭФЛ является 1,2 - дилинолеоил - фосфатидилхолин, синтез которого человеческим организмом невозможен. Наличие двух эссенциальных (необходимых) жирных кислот обусловливает превосходство этой специальной формы фосфолипидов в сравнении с эндогенными фосфолипидами. Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие ЭФЛ достигается путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного бислоя мембран. Экзогенные ЭФЛ способствуют активации расположенных в мембране фосфолипидзависимых ферментов и транспортных белков, что, в свою очередь, оказывает поддерживающее влияние на обменные процессы в клетках печени, способствует повышению ее детоксикационного и экскреторного потенциала. Гепатозащитное действие ЭФЛ основывается на ингибировании процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые рассматриваются как один из ведущих патогенетических механизмов развития поражений печени. Эссенциале Н – препарат содержит только субстанцию ЭФЛ высокой степени очистки. Лекарственная форма и состав: раствор для внутривенного введения 5 мл.

Активное вещество: эссенциальные фосфолипиды EPL® - фосфатидилхолин из соевых бобов высушенной субстанции, содержащей 93% (3-sn-фосфатидил) холина 250 мг.

Способ применения и дозы:

В/в, медленно. При отсутствии иных рекомендаций врача — 1–2 амп. (5–10 мл) или в тяжелых случаях — 2–4 амп. (10–20 мл) в день. Содержимое 2 амп. может быть введено одновременно. Нельзя смешивать в одном шприце с другими ЛС. Рекомендуется разводить раствор кровью пациента в соотношении 1:1. Рекомендуется как можно быстрее дополнить парентеральное введе-

ние пероральным приемом препарата. При необходимости разведения препарата используется только 5% или 10% раствор декстрозы для инфузионного введения, а раствор разведенного препарата должен оставаться прозрачным в течение всего времени введения.

В клинической практике эссенциале Н используется по 3 основным направлениям: при заболеваниях печени и ее токсических поражениях; при патологии внутренних органов, осложненной повреждением печени; как метод «медикаментозного прикрытия» при применении лекарственных препаратов, вызывающих поражения печени (тетрациклина, рифампицина, парацетамола, индометацина и др.). В гепатологии эссенциале Н назначают при хронических гепатитах, циррозе печени, жировой дистрофии, печеночной коме. Его также применяют при радиационном синдроме и токсикозе беременных, для профилактики рецидивов желчно-каменной болезни, для предоперационной подготовки и послеоперационного лечения больных, особенно в случаях хирургических вмешательств на печени и желчных путях. В то же время, применение эссенциале при активных гепатитах требует известной осторожности, т. к. в ряде случаев может способствовать усилению холестаза и воспалительной активности. Близким по составу и свойствам к эссенциале Н является препарат эсслиер, эссенцекапс, содержащий кроме субстанции ЭФЛ лечебные дозы витаминов (B_1, B_2, B_6, B_{12}, токоферол и никотинамид), что обеспечивает препарату широкий спектр терапевтических свойств. Действие компонентов препарата направлено на восстановление гемостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности печени, стимуляцию репаративно-регенерационных процессов. Применяется препарат при острых и хронических гепатитах, циррозе печени, алкогольной, наркотической интоксикации и других формах отравлений, радиационном синдроме, псориазе. Особое внимания следует обратить на отечественный препарат ЭССЕНЦИКАПС - лекарственное средство, одна капсула которого содержит ЭФЛ (около 70%), основным компонентом его является фосфотодилхолин. Фосфотидилхолин это универсальный строительный материал для клеточной мембраны гепатоцита является наиболее распространенный мембранным фосфолипидом.

Аминокислоты и их производные. S-аденозил-L-метионин (гептрал) играет центральную роль в биохимических реакциях трансметилирования (биосинтез фосфолипидов), транссульфатирования (синтез и оборот глутатиона и таурина, конъюгация желчных кислот с увеличением их гидрофильности, детоксикация желчных кислот и многих ксенобиотиков) и аминопропилирования (синтез таких полиаминов как путресцин, спермидин и спермин, играющие важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации), где служит либо донором групп, либо модулятором ряда ферментов. При применении адеметионина повышается элиминация свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов. В эксперименте показана антифибротическая активность адеметионина. Препарат обладает также антинейротоксическим и антидепрессивным действием. Адеметионин

достаточно эффективен при патологии печени, сопровождающейся печеночной энцефалопатией. Следует, однако отметить, что максимальной выраженности гепатопротекторный эффект достигает лишь в том случае, если препарат вводится парентерально. Преимущественное влияние адеметионин оказывает на проявления токсемии и в гораздо меньшей степени влияет на показатели цитолиза и холестаза. Адеметионин играет ключевую роль в метаболизме ксенобиотиков, усиливает элиминацию свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов, стимулирует процессы регенерации печени. Адеметионин проявляет гепатопротективное действие при любой патологии печени, в том числе при высоких показателях цитолиза и синдроме холестаза. Принимается препарат при острых и хронических гепатитах, циррозе печени. Адеметионин рекомендован к применению у беременных пациенток с холестазом. По мнению ряда исследователей, адеметионини играет роль естественного антидота в отношении токсических фракций эстрогенов, являющихся причиной внутрипеченочного холестаза. Наилучшие показатели при назначении адеметионина получены у пациентов с токсическими и алкогольными гепатитами. Препарат более эффективен при старте терапии с парентерального введения. Препарат обладает также антидепрессивным действием, которое развивается к 5-7 дню терапии. В психиатрической клинике адеметионин самостоятельно используется при терапии алкоголизма и аффективных расстройствах благодаря тимоаналитическому эффекту. Холеретический и гепатопротективный эффект сохраняется до 3 месяцев после прекращения лечения. Длительное лечение адеметионином ведет к улучшению выживаемости больных с алкогольным ЦП на компенсированной и субкомпенсированной стадиях.

Урсодеоксихолевая кислота (УДХК) - гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота. Назначение УДХК при хронических вирусных гепатитах ведет к более быстрой нормализации биохимических показателей, потенцирует противовирусный эффект (у 41,5% в группе больных, получавших терапию интерфероном α + УДХК, по сравнению с 27,7% в группе монотерапии интерфероном α), сопряженный со снижением частоты возникновения рецидивов (10% против 26,6%). Патогенетическая терапия УДХК рекомендуется больным вирусными гепатитами при наличии отягощающих факторов, таких как подростковый возраст, нарко- и токсикомания, алкогольно-вирусные поражения печени, беременность, онкогематологические заболевания, гемофилия. Показано, что у пациентов с хроническим вирусным гепатитом, особенно у «неответчиков» на противовирусную терапию, назначение УДХК в течение 24 недель приводит к снижению активности трансфераз, что способствует уменьшению вероятности развития фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Вероятность развития гепатомы на фоне применения УДХК у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С уменьшается на 17,9%.

Назначение УДХК показано при холестатическом варианте острого вирусного гепатита, который часто наблюдается при гепатите А и микст-

гепатитах (А+В, А+С, А+В+С). Развитие синдрома холестаза при любом гепатите сопряжено с ухудшением самочувствия (появление зуда, усиление слабости) и затяжным течением болезни. Терапия УДХК ведет к улучшению состояния пациента и регрессу биохимических показателей холестаза.

Кроме вирусных гепатитов УДХК с успехом применяется при первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите, алкогольном и неалкогольном стеатогепатите, внутрипеченочных холестазах беременных, муковисцидозе, псориазе, язвенном колите (с целью предотвращения поражения печени); СПИД-ассоциированной холангиопатии, лекарственном холестазе, синдроме аутоиммунного перекреста (overlap syndrome) (для предотвращения желчекаменой болезни). Суточные дозы препарата составляют 8-15 мг/кг массы тела больного. Длительность курса устанавливается индивидуально: от 1,5-2 месяцев, до 2 лет.

Кислота альфа-липоевая (липамид, тиоктацид) является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот, играет важную роль в биоэнергетике клеток печени, участвует в регулировании углеводного, белкового, липидного обменов, оказывает липотропный эффект. Она участвует как кофермент в мультиэнзимных комплексах митохондрий:

- в дегидрогеназе пировиноградной кислоты, обеспечивающей преобразование ПВК в ацетил-КоА (образование НАД) через цепь процесса дыхания-АТФ;
- в альфа-дегидрогеназе кетоглутарата, ферменте цитратного цикла, который катализирует преобразование альфа-кетоглутарата в сукцинил-КоА (образование НАД через цепь процесса дыхания-АТФ);
- в дегидрогеназе аминокислот, имеющих разветвленные цепи.

По экспериментальным данным, липоевая кислота обладает иммуномодулирующим действием, восстанавливая иммунный ответ у иммуносупрессированных мышей. Также у препарата выявлена антиоксидантная активность. Дополнительное введение альфа-липоевой кислоты оказывает хороший эффект при патологии, связанной с возникновением оксидативного стресса (реперфузионные повреждения органов, диабет, катаракта, радиационные повреждения). Применяют альфа-липоевую кислоту при вирусном гепатите А, неалкогольном стеатогепатите, хронических гепатитах, алкогольных поражения и циррозе печени.

Рекомендуемые алгоритмы выбора гепатопротектора :

– Наличие или отсутствие холестаза. При наличии холестаза (повышение только уровня ГГТП) назначают адеметионин или препараты УДХК. При повышении уровня ГГТП и ЩФ лечение начинают с назначения УДХК.

– Наличие активности воспалительного процесса в печени (повышение уровней АлАТ, АсАТ). При сочетании с холестазом назначают адеметионин внутривенно в течение 10-15 дней в сочетании с УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки, затем продолжают прием УДХК до разрешения цитолиза и холестаза.

При отсутствии холестаза на фоне умеренной активности процесса (повышение уровней АлАТ, АсАТ до 5 раз по сравнению с нормой) для курсового лечения парентерально применяют ЭФЛ или адеметионин (или препараты α-липоевой кислоты) до нормализации показателей ферментов. Окончание курса гепатопротекторной терапии рекомендуется через 1 месяц после нормализации показателей цитолитического синдрома.

– Установление этиологического фактора. При вирусных поражениях печени, когда проведение противовирусной терапии невозможно, назначают препараты УДХК, препараты силимарина курсом не менее 6 месяцев. Наличие выраженного стеатоза печени при вирусном гепатите С обусловливает применение ЭФЛ до разрешения процесса.

– Пациентам с неалкогольными стеатогепатитами, ассоциированными с метаболическим синдромом, назначают терапию препаратами ЭФЛ, α-липоевой кислоты с последующим переходом на препараты УДХК или силимарин курсом не менее 3 мес.

– Достижение антифибротического эффекта. Для этой цели применяют препараты УДХК или силимарина, или ЭФЛ курсом не менее 6 мес.

– Наличие сопутствующих заболеваний билиарной системы, улучшение процессов пищеварения. Для этой цели применяют препараты УДХК или силимарина.

Доказанной в различной степени эффективностью обладают такие гепатопротекторы, как УДХК, ЭФЛ, препараты аминокислот (адеметионин, орнитина аспартат). Препараты силимарина следует рассматривать как гепатопротекторы с предполагаемой, но недоказанной эффективностью, которые могут применяться при определенных состояниях. Другие растительные гепатопротекторы пока нельзя рекомендовать для широкого применения при хронических заболеваниях печени, поскольку их эффективность не доказана и требует дальнейшего изучения в тщательно спланированных клинических исследованиях. В связи с недоказанной эффективностью и большой потенциальной опасностью для организма гидролизаты печени крупного рогатого скота в клинической практике применяться не должны и пациентов следует отговаривать от их применения (С.М. Ткач, 2009).

В заключении следует отметить, что в последние 15–20 лет изучению ЦП и его осложнений было посвящено множество клинических и экспериментальных исследований. Достигнуты значительные успехи в изучении этиологических и предрасполагающих к этому заболеванию факторов, применяются новые методы лечения и диагностики ЦП. Вместе с тем многие вопросы патогенеза, осложнений ЦП остаются недостаточно изученными, а результаты научных исследований, проводимых в этом направлении - противоречивы. Самым эффективным методом помощи данным больным является пересадка печени, которую не всегда возможно выполнить своевременно. В связи с этим правильно подобранная тактика лечения ЦП – очень трудная задача, но ее выполнение позволит пациентам благополучно дождаться трансплантации органа.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Алексеева О.П., Курышева М.А. Цирроз печени и его осложнения: учебное пособие. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2010. – 204.
2. Блюм Х.Е. Гепатоцеллюлярная карцинома: современное состояние проблемы // РЖГГК. – 2005. - №2. – С. 33-41.
3. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ООО «Издат. Дом «М-Вести», 2002 – 416 с.
4. Ван Вэй III Ч.В., Айертон-Джонс Секреты питания / Пер. с англ. – М.-СПб.: «Изд-во БИНОМ» - «Изд-во «Диалект», 2006. – 320 с.
5. Гастроэнтерология и гепатология / Под ред. А.в. Калинина и А.А. Хазанова. – М.: Миклош, 2007. – 602 с.
6. Дзозеф М. Хендерсон Патофизиология органов пищеварения. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2005. – 272 с.
7. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России // РМЖ. – 2011. - №28.
8. Еремина Е.Ю. Лекарства и печень: неизменный тандем // Архивъ внутренней медицины. – 2012. - №2(4). – С. 60-64.
9. Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Современный взгляд на бактериальные осложнения при циррозе печени // РЖГГК. – 2010. - №6. – С. 61 – 69.
10. Ивашкин В.Т. Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени // Рос. Физиол. Журн. Им. И.М. Сеченова. – 2009. – Т. 95. - №10. – С. 1088.
11. Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии. Болезни печени и гепатобилиарной системы / Под ред. А.В. Калинина и А.И. Хадякова. – М.: Госуд. инс-т усоверш. врачей МОРФ, главный военный клинич. госпиталь им. Н.Н. Бурденко, 2002. – 363 с.
12. Калинин А.В. Алкогольная болезнь печени // Фарматека. – 2005. - №1. – С.49-54.
13. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 208 с.
14. Лечение циррозов печени. Методические рекомендации / Под ред. Академика РАМН проф. В.Г. Ивашкина. – М., 2003.
15. Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Новый взгляд на эссенциальные фосфолипиды // РМЖ. - 2004. – Т.12. - №12.
16. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Практическое руководство / Под ред. А.А. Шептулина. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 432 с.
17. Малахов В.М. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени // Лечащий врач. – 2012. - №7.
18. Оковитый С.В., Безбородкина С.Г., Улейчик С.Н., Шумилин С.Н. Гепатопротекторы. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010. – 112 с.
19. Павлов Ч.Д., Глушаков Д.В., Ивашкин В.Г. Современные возможности эластосметрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени // РЖГГК. - 2008. - № 4. – С. 43-51.

20. Полунина Т.Е., Маев И.В. Печеночная энцефалопатия Алгоритм дифференциальной диагностики и тактика ведения // РМЖ. – 2010. – Т.18. - №5.
21. Патогенетические подходы к диуретической терапии асцита / С.Н. Мыхтиев, Ю.А. Кравчук, И.В. Субботина, М.С. Мыхтиева, М.С. Шавалов // Леч. Врач.- 2008. №6.
22. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьев Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. – СПб.: Изд-во «Диалект»; М.: «Изд-во БИНОМ»., 2005. – 864 с.
23. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и др. Под общ. Ред. В.Г. Ивашкина. – М.: Диттера, 2003. – 1046 с.
24. Садовникова И.И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения // РМЖ. – 2003.- Т.5. - №2.
25. Справочник по гастроэнтерологии и гепатологии: пер. с англ. Под ред. В.Т. Ивашкина, И.В. Маева и А.С. Трухманова / С. Блум, Дж. Вебстер. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 592 с.
26. Федосьина Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени // РЖГГК. – 2009. – Т.19. - №6. -– С. 73-81.
27. Федосьина Е.А., Маевская М.В. Спонтанный бактериальный перитонит. Клиника, диагностика, лечение, профилактика // РЖГГК. – 2007. – Т.17. – №2. - С. 4-9.
28. Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени: рук. для врачей / [А.Г. Рахманова и др.]; под ред. А.Г. Рахмановой. - СПб.: СпецЛит, 2006. – 412 с.
29. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчевыводящих путей: Практическое руководство: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 864 с.
30. Яковенко А.В., Яковенко Э.П., Карпова Р.В. Цирроз печени, клинико-патогенетические аспекты // Фарматека. – 2012. - №13.
31. Яковенко Э.П., Каграманова А.В., Яковенко А.В. и др. Нарушение состава кишечной микрофлоры в механизмах формирования функциональных расстройств кишечника у больных циррозом печени // Тер. архив. – 2012. - №2. С. 41-25.

Учебное издание

Пристром Марьян Станиславович
Сухих Жанна Леонидовна
Штонда Марина Викторовна
Петров Сергей Александрович
Атрощенко Ирина Евгеньевна
Банькова Елена Михайловна
Воробьева Елена Петровна

ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск М.С. Пристром

Подписано в печать 25. 06. 2013. Формат 60x84/16. Бумага потребительская.
Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».
Печ. л. 2,31. Уч.- изд. л. 1,71. Тираж 100 экз. Заказ 152.
Издатель и полиграфическое исполнение –
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.