

ОМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ И СЕМЕЙНОЙ  
МЕДИЦИНЫ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

ЗАВ.КАФЕДРОЙ ПРОФЕССОР Г.И.НЕЧАЕВА

**БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ.  
СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ.  
ДИАГНОСТИКА. ЛЕЧЕНИЕ.**

Методические рекомендации для врачей

Составитель  
И.А.Викторова

ОМСК – 2001

## СОДЕРЖАНИЕ

Современная классификация хронических гепатитов и циррозов печени	3
Болезни печени в МКБ 10	3
<b>ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ</b>	5
Вирусные гепатиты	6
Клиническая картина	11
Серодиагностика	12
Лечение вирусных гепатитов	13
Аутоиммунный гепатит	15
<b>ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ</b>	16
<b>ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ</b>	17
Первичный билиарный цирроз	17
Первичный склерозирующий холангит	18
<b>АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ</b>	19
Лечение больных с алкогольными поражениями печени	20
<b>НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ</b>	21
<b>ФИБРОЗ И ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ</b>	24
Классификация цирроза печени	24
Клиническая картина	25
Характеристика лечебных мероприятий при циррозе печени	26
Лечение в зависимости от этиологического агента	27
<b>ОСЛОЖНЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ</b>	27
Кожный зуд	27
Асцит и бактериальный перитонит	29
Кровотечение из варикозно расширенных вен	30
Печёночная энцефалопатия и кома	32
<b>НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ</b>	36
Болезнь Вильсона	36
Недостаточность $\alpha_1$ -антитрипсина печени	36
Врождённый (идиопатический) гемохроматоз	37
<b>ГРАНУЛЁМЫ ПЕЧЕНИ</b>	38
<b>ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ</b>	39
<b>СОСУДИСТЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ</b>	39
Патология печёночной артерии	39
Веноокклюзионная болезнь	40
Синдром Бадда-Киари	40
Тромбоз портальной вены	40
Сосудистые расстройства печени, связанные с системными нарушениями	41
<b>ЛИТЕРАТУРА</b>	41

## **СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ И ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ (ЛОС-АНДЖЕЛЕС, 1994 г.)**

1. Аутоиммунный гепатит.
2. Хронический гепатит В, С, D.  
Указание фазы развития вируса: репликация или интеграция. Репликация – прогрессирующее и тяжёлый прогноз, показание к лечению противовирусными препаратами.
3. Хронический вирусный гепатит (не характеризующийся иным образом). Возможны: вирусы гепатита F, G, а также вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, Коксаки.
4. Криптогенный гепатит (не классифицируемый как вирусный или как аутоиммунный).
5. Хронический лекарственный гепатит.
6. Первичный билиарный цирроз печени.
7. Первичный склерозирующий холангит.
8. Болезнь Вильсона-Коновалова.
9. Болезнь недостаточности альфа-антитрипсина печени.

### **БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ В МКБ 10**

#### **V18 – хронический вирусный гепатит**

- V18.0 - хронический вирусный гепатит В с дельта вирусом
- V18.1 - хронический вирусный гепатит В без дельта-агента
- V18.2 - хронический вирусный гепатит С
- V18.3 - другой хронический вирусный гепатит
- V18.9 - хронический вирусный гепатит неуточнённый

#### **E 83.0 – нарушения обмена меди**

- Болезнь Менкеса (болезнь курчавых волос, «стальные волосы»)
- Болезнь Вильсона

#### **E 83.1 – нарушения обмена железа**

- Гемохроматоз

#### **K 70 – алкогольная болезнь печени**

- K 70.0 – алкогольная жировая дистрофия
- K 70.1 – алкогольный гепатит
- K 70.2 – алкогольный фиброз и склероз печени
- K 70.3 – алкогольный цирроз печени
- K 70.4 - алкогольная печёночная недостаточность
- K 70.9 – алкогольная болезнь печени неуточнённая

#### **K 71 – токсическое поражение печени (ТПП)**

- K 71.0 – ТПП с холестазом
- K 71.1 – ТПП с печёночным некрозом
- K 71.2 – ТПП, протекающее по типу острого гепатита
- K 71.3 – ТПП, протекающее по типу хронического персистирующего гепатита
- K 71.4 – ТПП, протекающее по типу лобулярного гепатита
- K 71.5 – ТПП, протекающее по типу хронического активного гепатита
- K 71.6 – ТПП с картиной гепатита, не классифицируемого в других рубриках
- K 71.7 – ТПП с фиброзом и циррозом печени
- K 71.8 – ТПП с картиной других нарушений печени
- K 71.9 – ТПП неуточнённое

**К 72 – печёночная недостаточность**

К 72.0 – острая и подострая печёночная недостаточность

К 72.1 – хроническая печёночная недостаточность

К 72.9 – печёночная недостаточность неуточнённая

**К 73 – хронический гепатит, не классифицируемый в других рубриках**

К 73.0 – хронический персистирующий гепатит, не классифицируемый в других рубриках

К 73.1 – хронический лобулярный гепатит, не классифицируемый в других рубриках

К 73.2 – хронический активный гепатит, не классифицируемый в других рубриках

К 73.8 – другой хронический гепатит, не классифицируемый в других рубриках

К 73.9 – хронический гепатит неуточнённый

**К 74 – фиброз и цирроз печени**

К 74.0 – фиброз

К 74.1 – склероз

К 74.12 – фиброз в сочетании со склерозом

К 74.3 – первичный билиарный цирроз

К 74.4 – вторичный билиарный цирроз

К 74.5 другой неуточнённый цирроз

**К 75 – другие воспалительные болезни печени**

К 75.0 – абсцесс печени

К 75.1 – флебит воротной вены

К 75.2 – неспецифический реактивный гепатит

К 75.3 – гранулематозный гепатит, не классифицируемый в других рубриках

К 75.8 – другие воспалительные болезни печени

К 75.9 – воспалительная болезнь печени неуточнённая

**К 76 – другие болезни печени**

К 76.0 – жировая дегенерация печени, не классифицируемая в других рубриках

К 76.1 – хроническое пассивное полнокровие печени (так называемый кардиальный цирроз печени)

К 76.3 – инфаркт печени

К 76.4 – пелиоз печени (ангиоматоз)

К 76.5 – веноокклюзионная болезнь

К 76.6 – портальная гипертензия

К 76.7 – гепаторенальный синдром

К 76.8 – другие уточнённые заболевания печени

К 76.9 – болезнь печени неуточнённая

**К 77.0 – поражение печени при инфекционных и паразитарных болезнях**

К 77.0 или В 25.1 – цитомегаловирусный гепатит

К 77.0 или В 00.8 – гепатит, вызванный вирусом простого герпеса

К 77.0 или В 58.1 – гепатит при токсоплазмозе

К 77.0 или В 65 – печёночно-селезёночный шистосомоз

К 77.0 или А 52.7 – поражение печени при сифилисе

К 77.8 – поражение печени при других болезнях

**J 63.2 или К 77.8 – гранулёмы печени при бериллиозе**

**Д 86.8 или К 77.8 – гранулёмы печени при саркоидозе**

## ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ

Хронический гепатит (ХГ) — хроническое воспаление в печени, продолжающееся без тенденции к улучшению на протяжении не менее 6 месяцев.

**ЭТИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ** отражена в современной классификации (Лос-Анджелес, 1994), см. выше.

**ДИАГНОЗ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА** должен отражать, кроме этиологического фактора, клиническую стадию процесса, тяжесть гистологических изменений (некровоспалительная активность) на основании индекса гистологической активности - ИГА (таблицы 1 и 2), гистологическую стадию (степень фиброза) – таблица 3, для вирусных гепатитов – выявленные маркёры гепатита и фазу развития вируса (интеграция или репликация).

Таблица 1

### ИНДЕКС ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ (ИГА)

№ п/п	Морфологические компоненты	Баллы
1.	Перипортальные некрозы (в том числе мостовидные некрозы)	0 - 10
2.	Внутридольковые фокальные некрозы и дистрофия гепатоцитов	0 - 4
3.	Воспалительный инфильтрат в портальных трактах	0 – 4

Тяжесть гистологических изменений оценивается по индексу гистологической активности Knodell (ИГА), см. табл. 1. Корреляция степени тяжести ХГ с ИГА отражена в таблице 2. Гистологическая стадия ХГ отражает длительность его течения и характеризуется степенью фиброза.

На основании результатов тонкоигольчатой пункционной биопсии печени патоморфолог даёт заключение о некровоспалительной активности (ИГА) и степени фиброза (цирроза) печени, причём гистологические изменения в печени при различных этиологических агентах сходны. Применение метода флюоресцирующих антител позволяет определять антигены вирусов в гепатоцитах при биопсии или аутопсии печени.

Таблица 2

### СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА СООТВЕТСТВИИ С ИНДЕКСОМ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

ИГА (в баллах)	Степень тяжести хронического гепатита
1-3	Минимальная
4-8	Легкая
9-12	Средняя
13-18	Тяжелая

### ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ФИБРОЗА И НАРУШЕНИЯ АРХИТЕКТониКИ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Баллы	Степень фиброза	Признаки
0	Фиброз отсутствует	-
1	Слабый	Расширение портальных трактов
2	Умеренный	Порто-портальные септы
3	Тяжелый	Фиброз с нарушением строения печени
4	Цирроз	Цирроз

### ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Вирусные гепатиты подразделяются на две группы: с энтеральным (гепатиты А и Е) и парентеральным (гепатиты В, С, D) механизмом заражения. Все перечисленные вирусы являются облигатно-гепатотропными (таблица 4).

**Гепатит А** имеет фекально-оральный путь передачи, реализуется через бытовой контакт, пищу, воду. Распространение инфекции связано с плохими санитарными условиями и скученностью населения. Крайне редко встречается парентеральный путь передачи **вируса гепатита А (HAV)** при переливании крови донора, находящегося в инкубационном периоде. Цитопатическое действие HAV обусловлено иммунным ответом хозяина на инфекцию посредством Т-лимфоцитов. *Серодиагностика* включает исследование **anti-HAV IgM** (активная инфекция) и **anti-HAV IgG** (пастинфекция), **HAVAg** обнаруживается в фекалиях. Гепатит А характеризуется мягким клиническим течением, встречаются холестатический и рецидивирующий варианты. Кроме того, доказано, что у генетически предрасположенных лиц вирус гепатита А может индуцировать **аутоиммунный гепатит типа 1** (см. ниже). Прогноз гепатита А благоприятный, развития хронических форм и носительства HAV не наблюдается.

**Гепатиты В и С** имеют парентеральный путь передачи и часто приобретают хроническое течение, особенно гепатит С (в 79-80% случаев).

Повреждающее действие **вируса гепатита В (HBV)** на печень иммуноопосредовано. Вирион состоит из поверхностной (содержит **HbsAg**) и сердцевинной части, последняя содержит двухспиральную **ДНК (DNA)**, **ДНК-полимеразу**, **HBcAg** и его субъединицу „е" (**HBeAg**). *Серологическая диагностика гепатита В*: появление HBsAg в крови происходит приблизительно через 6 нед после инфицирования, элиминация — через 3 мес, персистенция более 6 мес свидетельствует в пользу вирусносительства (см. ниже). **Anti-HBs** появляются приблизительно через 3 мес от начала заболевания, отражают выздоровление и развитие иммунитета. **HBeAg** коррелирует с репликацией вируса, появление **anti-HBe** свидетельствует о возможности полного выздоровления (положительная сероконверсия), **HBcAg** не обнаруживается в крови. **Anti-HBc IgM** — маркер острого гепатита В, их персистенция отражает развитие хронического активного печеночного процесса; **anti-HBc IgG** свидетельствуют о перенесенной инфекции. **HBV**

*DNA*, определяемая методом полимеразной цепной реакции (ПЦР, PCR), свидетельствует о репликации вируса. Варианты течения гепатита В: желтушный, безжелтушный, субклинический, фульминантный.

Хронический гепатит В развивается в результате комбинации длительной репликации HBV и специфической недостаточности Т-лимфоцитов хозяина для распознавания HBV-антигена. Хронический гепатит В встречается преимущественно у мужчин. Связь с острым гепатитом В удается выявить не всегда. Острый гепатит В переходит в хроническую форму в 10—15% случаев, доказаны мутации вируса. Группы риска включают лиц, работающих в контакте с кровью, получающих иммуносупрессивную терапию, лекарственные препараты парентеральным способом, имеющие половой контакт с инфицированными.

**Внепеченочные проявления** (связаны с циркуляцией иммунных комплексов, содержащих HBsAg) включают полиартрит, ревматическую полимиалгию, гломерулонефрит, миокардит, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, синдром Гийена—Барре.

Инфекция, вызванная вирусом гепатита В, остается **одной из самых актуальных проблем во всем мире**. Число людей, имевших контакт с вирусом гепатита В, достигает 2 миллиардов; 350 миллионов из них являются хронически инфицированными (5% популяции). По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется до 2 млн случаев смерти от цирроза печени, развившегося в исходе хронического гепатита В. В Европе в год регистрируют до 1 млн вновь инфицированных вирусом гепатита В. Из них около 100000 становятся хронически инфицированными, а 22000 пациентов погибают от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

*Лечение* включает противовирусную терапию для пациентов с HBV в фазе репликации: препараты интерферона-α (противопоказание: декомпенсированный цирроз печени), аналоги нуклеозидов (ламивудин, фамцикловир), см. стр.13.

*Профилактика* гепатита В осуществляется плазменными (антиген извлекается из крови антигеноносителей) и пришедшими им на смену рекомбинантными (генно-инженерными) вакцинами из поверхностного антигена вируса. Десятилетний опыт применения вакцин в мире показал высокую их иммуногенность при незначительной частоте поствакцинальных осложнений и побочных реакций. Курс вакцинации из трёх прививок обеспечивает невосприимчивость с последующему заражению гепатитом В у более чем 99% привитых.

**Клиника Омской государственной медицинской академии** (адрес *Проспект Мира 30г, остановка Консум Центр, телефон 65-56-70*) проводит **вакцинацию против гепатита В** рекомбинантными вакцинами Эувакс (Пастер-Мерье-Коннот) и Энджерикс-В (Смит Кляйм Бичем). Вакцина вводится внутримышечно трёхкратно с перерывом 1 месяц после первого введения и 5 месяцев после второго.

**Носительство HBsAg** - наличие HBsAg в крови более 6 месяцев в отсутствие клинических, морфологических и биохимических признаков гепатита. При этом геном вируса активно функционирует в клетках хозяина, продуцируя вирусные белки (HBcAg, HBeAg) и значительное количество HBsAg. В ядрах 40% гепатоцитов удаётся определить HBcAg. Однако, отсутствуют признаки воспалительно-некротического процесса в печени и уровень трансаминаз остаётся нормальным. Данное состояние объясняется наличием иммунотолерантности,

вызываемое HBeAg. Причины, приводящие к носительству, до конца не выяснены. Определены факторы, способствующие более частому развитию HBsAg носительства:

1. Возраст инфицированных. Носительство развивается более чем у 90% новорожденных детей, у 10-15% детей и молодых людей и 1-10% взрослых. Высокое развитие носительства у новорожденных детей, инфицированных от матерей HBsAg-носителей (особенно с наличием HBeAg), объясняют наличием иммунотолерантности к антигенам вируса гепатита В и, в первую очередь, к HBeAg, который может проникать через неповрежденный плацентарный барьер.
2. Иммунологический статус организма. У лиц с иммунодефицитами значительно чаще развивается носительство HBsAg. Среди больных СПИДом носительство регистрируется в высоком проценте случаев.
3. Пол лица. Носительство чаще развивается у мужчин по сравнению с женщинами.

Носители HBsAg представляют основной резервуар вируса гепатита В, который передаётся не только при медицинских манипуляциях, но и половых контактах, тесном общении в семье и коллективах, во время родов от матерей-носительниц новорожденным. В настоящее время на земном шаре более 300 млн носителей HBsAg, из них 3 млн. в нашей стране. Состояние носительства может длиться до 10 и более лет, иногда пожизненно. Ежегодно 1-2% носителей спонтанно элиминируют HBsAg. Причины этого процесса не установлены. Известно, что появление мутантных форм вируса гепатита В, у которых отсутствует HBeAg, приводит к утрате толерантности, вызывая элиминацию вируса. В настоящее время отсутствуют эффективные методы и средства борьбы с носительством HBsAg.

**Вирус гепатита С (HCV)** обладает прямым цитопатическим, иммуноопосредованным действием, индуцирует аутоиммунные процессы, имеет различные генотипы (как минимум 3 типа). *Серологическая диагностика* включает определение *anti-HCV* и *HCV RNA*, иногда HCV RNA позитивна у пациентов без anti-HCV. Определение в сыворотке *anti-HCV IgM* и *HCV RNA* свидетельствует об активной фазе инфекции. При остром гепатите С только 20 % больных переносят желтушную форму, у остальных симптомы могут отсутствовать. Гепатит С может осложняться апластической анемией, агранулоцитозом и периферической нейропатией.

**Хронический гепатит С** является причиной более 90% посттрансфузионных гепатитов и циррозов печени. Как правило, острую атаку выявить трудно. **Пути передачи вируса гепатита С:** трансфузионный (занимал ведущее положение до внедрения тестов определения anti-HCV), инъекционный приём наркотиков (резко возрос, составляя до 50-70% в некоторых регионах). Естественные пути передачи реализуются через кровь и, в меньшей степени, через слюну, мочу, семенную и асцитическую жидкости. Условиями, способствующими передаче вируса, являются физиологические акты (роды, менструации, сексуальный контакт), травмы и повреждения кожи и слизистых в быту и на производстве. Передача вируса гепатита С происходит половым путём, однако менее интенсивно, чем вируса гепатита В. Риск заражения мужа или жены возрастает с увеличением продолжительности их брака. Высока частота выявления anti-HCV среди проституток, больных венерическими заболеваниями и гомосексуалистов.

Перинатальная передача вируса от матери младенцу происходит редко (менее чем у 5% матерей) и только при высокой концентрации вируса в крови матери или при сопутствующей ВИЧ-инфекции.

Основным симптомом хронического гепатита С являются периоды астении, в течение многих лет может наблюдаться интермиттирующее повышение уровня трансаминаз (в среднем в 3 раза). Около 10% пациентов с HCV имеют циркулирующие аутоантитела (в частности, **LKM-I**). Морфологические особенности: поражение желчных протоков, пролиферация дуктул.

Хронический гепатит С в 40-45% случаев ассоциируется с **внепечёночными проявлениями** и иммунологическими расстройствами. Доказано, что эссенциальная смешанная криоглобулинемия регистрируется в 42-96% случаев гепатита С, и у 10-42% имеет клинические проявления: слабость, артралгию, пурпуру, синдром Рейно, артериальную гипертензию, поражение почек. К внепечёночным проявлениям хронической инфекции вирусом гепатита С относят: эндокринные (гипертиреоз, гипотиреоз, тиреоидит Хашимото); гематологические (идиопатическая тромбоцитопения, неходжинская В-лимфома, апластическая анемия и др.); поражение слюнных желёз и глаз (лимфоцитарный сиалоденит, язвы роговицы, увеит, синдром Шегрена); кожные (поздняя кожная порфирия, красный плоский лишай, узловатая эритема и др.); нейромышечные и суставные (миопатический синдром, синдром Гийена-Барре и др.); почечные (мембранозный гломерулонефрит); аутоиммунные (узелковый периартериит, синдром Бехчета и др.).

К факторам, определяющим развитие хронического гепатита С, отнесён возраст заболевшего острым гепатитом: у лиц старших возрастных групп чаще развивается хронический гепатит и интенсивней происходит его прогрессия в цирроз печени по сравнению с более молодыми пациентами.

Если летальные исходы при остром гепатите С встречаются редко, то при хронических поражениях печени смертность при гепатите С занимает второе место, уступая лишь хроническому алкоголизму (по данным Европейского комитета по профилактике вирусных гепатитов).

**Носительство вируса гепатита С** (бессимптомная репликация вируса) не доказана, так как при морфологическом обследовании печени у всех регистрируется хронический гепатит со слабой степенью активности.

В мире проживает 500 млн. человек, инфицированных вирусом гепатита С, в России их число приближается к 5 млн. человек. Регистрация гепатита С в России начата с 1994 года, число заболеваний растёт с каждым годом, максимальные показатели - в Западной и Восточной Сибири, на Урале (11-20 случаев на 100 тыс. населения). Среди «здорового» населения Восточно-Сибирского и Дальневосточного региона страны выявление anti-HCV составляет 1,6-5,6%, причём 2/3 из них РНК-позитивны по данным ПЦР! Эти факты позволяют утверждать о наличии “скрытой эпидемии” гепатита С в России.

Хронический гепатит С и цирроз печени, ассоциированный с ним, являются пусковыми механизмами развития **гепатоцеллюлярной карциномы**. Однако данные о наличии ассоциированных с вирусом гепатита С случаев первичного рака печени в отсутствие хронического гепатита позволяют рассматривать **непосредственную роль вируса в канцерогенезе**.

**Лечение:** Интерферонотерапия, наиболее эффективна при гепатите С в дозе 3 МЕ трижды в неделю в течение 12 месяцев. Комбинация интерферона с

рибавирином (аналог нуклеозидов) усиливает эффект. Сочетание с урсодеооксиголевой кислотой применяется при наличии холестатического компонента.

*Профилактика* гепатита С при помощи препаратов гаммаглобулина человека с наличием anti-HCV не рекомендуется по причине возможного наличия вируса гепатита С в таком препарате и данных, демонстрирующих неэффективность подобной профилактики. В качестве профилактического мероприятия может быть использована интерферонотерапия, которая приводит к уменьшению или прекращению репликации вируса у больных острым и хроническим гепатитом С, что в конечном счёте ограничивает распространение инфекции. Вакцина против гепатита С не создана по причине высокой изменчивости вируса, это не позволяет надеяться на её создание в ближайшем будущем.

Наблюдаются случаи *одновременного инфицирования* двумя или тремя вирусами (HBC + HCV или HBV + HCV + HDV) с более тяжёлым прогрессирующим течением гепатита, резистентным к лечению интерфероном. HBV и HCV инфекция, а особенно ко-инфекция двумя вирусами, часто ассоциируется с гепатоцеллюлярной карциномой, поэтому лечение гепатитов В и С – это прежде всего *профилактика гепатоцеллюлярной карциномы*.

Таблица 4

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТИТОВ А, В, С, D, E**

Показатель	Вирус гепатита А	Вирус гепатита В	Вирус гепатита С	Вирус гепатита D	Вирус гепатита E
Геном	РНК	ДНК	РНК	РНК	РНК
Семейство вирусов	Пикорна	Гепанда	Флави, Пести	Вироиды	Калици
Инкубация (дни)	15-45	30-180	15-150	30-180	15-60
Путь передачи	Фекально-оральный	Кровь, слюна	Кровь, слюна	Кровь	Фекально-оральный
Манифестация заболевания	Зависит от возраста	Средней тяжести или тяжёлая	Обычно средней тяжести	Средней тяжести или тяжёлая	Обычно средней тяжести
Серологические маркёры острой фазы	Ig M anti-HAV	HBsAg, Ig M anti-HBc, HBV DNA	Anti-HCV, HCV RNA	Ig M anti-HDV	Ig M anti-HEV
Максимальное значение Алат (МЕ\л)	800-1000	1000-1500	300-800	1000-1500	800-1000
Профилактика	Вакцинация	Вакцинация	Нет	Вакцинация против HBV	Нет
Лечение	Симптоматическое	Симптоматическое? Антивирусное	Симптоматическое? Антивирусное	Симптоматическое? Антивирусное	Симптоматическое?

*Гепатит D (дельта-вирус — HDV)*. HDV способен к репликации в присутствии HBV, подавляя активность последнего и даже способствуя его

элиминации. Возможна ко-инфекция HBV и HDV или супериинфекция HDV. Острый дельта-гепатит диагностируется на основании повышения в сыворотке титров *anti-D IgG*. Для ко-инфекции характерны *anti-D IgM* и *высокий tump anti-HBc IgM*; *HBsAg* позитивен. При супериинфекции определяют одновременно *anti-D IgM* и *anti-D IgG*; *anti-HBc IgM отсутствуют* или содержатся в низком титре. При острой и хронической дельта-инфекции определяется *HDV RNA* в сыворотке крови и печени. Треть фульминантных (особо тяжёлая форма гепатита с массивным некрозом гепатоцитов и печёночной комой, смертность около 70%) гепатитов В обусловлена ко-инфекцией HDV, при этом наблюдается двухфазное повышение трансаминаз, вторая фаза связана с присоединением HDV-инфекции. Супериинфекция HDV может приводить к тяжелому и фульминантному течению гепатита, либо проявляться только повышением трансаминаз.

**Гепатит E (HEV)** имеет преимущественно водный путь передачи, чаще встречается в развивающихся странах. Чаще поражает молодых взрослых людей, чем детей. Серодиагностику проводят определением *anti-HEV IgM* и *IgG*, *HEV RNA*. У всех пациентов развивается желтуха, внепеченочных проявлений нет. Иногда наблюдаются фульминантные формы, чаще чем при гепатите А. Возможен холестатический вариант, хронического течения не отмечено. Гепатит E особенно тяжело протекает в последнем триместре беременности (смертность составляет 25%) с развитием острого геморрагического синдрома, энцефалопатии и почечной недостаточности, среди беременных фульминантная форма регистрируется чаще, чем у других категорий заболевших.

**Гепатит G (HGV)** находится на стадии исследований. HGV относится к семейству флавивирусов, структура геновита приблизительно на 25% гомологична HCV. HGV определяется методом ПЦР, антитела не выявлены. Факторы риска подобны заражению HCV-инфекцией (гемотрансфузии, внутривенные манипуляции и т.д.). Течение острого гепатита G, как правило, мягкое с умеренным подъёмом трансаминаз или без него. Неясно, является HGV просто вирусом-свидетелем или серьёзным патогеном для человека.

**Факультативно-гепатотропные вирусы:** цитомегаловирус, Эпштейна—Барра вирус, арбовирус группы В (вирус желтой лихорадки), вирус простого герпеса, аденовирус, вирус коксаки В, коревой вирус, вирус парамиксомы, varicella и varicella-zoster. Инфицирование ВИЧ способствует активизации условно-гепатогенных вирусов. Экзотические вирусы, вызывающие гепатит, включают вирусы Марбург, Ласса, Эбола.

**КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА** неспецифична. Доминирует *астенический синдром* со слабостью, похуданием, утомляемостью, нервозностью, лабильным настроением. *Диспепсический синдром* на втором месте по встречаемости (тошнота, вздутие живота, метеоризм, отрыжка и другие), причём выраженность тошноты коррелирует с нарушением детоксикационной функции печени и сочетанным поражением поджелудочной железы. *Болевой синдром* – боль в правом подреберье и в верхних отделах живота, чаще ноющая, длительная, усиливающаяся после физической нагрузки. *Синдром «малой печёночной недостаточности»* - сонливость днём, бессонница ночью (нарушение ритма сна), кровоточивость, преходящая желтуха и асцит. *Синдром холестаза* – преходящий кожный зуд и лабораторные показатели холестаза. К *внепечёночным проявлениям* болезни наиболее часто относят мышечные и суставные боли (см. стр.7 – для HBV и 9 – для HCV).

При *физикальном исследовании* наиболее часто выявляются печёночные ладони (пальмарная эритема, связанная с нарушением метаболизма эстрогенов в печени), можно выявить желтуху, сосудистые звездочки (редко), увеличенную (или уменьшенную) печень, спленомегалию. «Рубиновые пятнышки» или «капельки» характерны для патологии поджелудочной железы.

Схема 1

**ПРОФИЛЬ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЁРОВ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ**

\* - маркёры фазы репликации вируса

**МАРКЁРЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В**

**HBs Ag, a-HBs**

**a-HBc Ig M\*, a-HBc Ig G**

**HBe Ag\*, a-HBe**

**HBV ДНК\*, HBV ДНК-полимераза\***

**МАРКЁРЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С**

**a-HCV Ig M \*, a-HCV Ig G**

**HCV РНК\***

**МАРКЁРЫ ГЕПАТИТА D**

**a-HDV Ig M \*, a-HDV Ig G**

**HDV РНК\***

**МАРКЁРЫ ГЕПАТИТА E**

**a-HEV Ig M \*, a-HEV Ig G**

**HEV РНК\***

**Профиль сывороточных маркёров при вирусном гепатите D**

**HBs Ag, a-HBc Ig M, a-HBc Ig G**

**a-HDV Ig M, a-HDV Ig G**

**нет HBV ДНК, HBV ДНК-полимеразы**

Указанные маркёры гепатитов определяются в Академическом центре лабораторной диагностики (включая метод ПЦР) по адресу 20 лет РККА, д.15, тел.33-23-11, забор крови производится также в Академической клинике по адресу: проспект Мира, д. 30г, тел. 65-56-70

В *биохимических тестах* определяется различная степень повышения сывороточных трансаминаз,  $\gamma$ -глобулинов (за счёт чего может быть повышенным общий белок). По данным В.Т.Ивашкина, уровни сывороточных трансаминаз не всегда отражают тяжесть поражения печени, но могут использоваться для клинической оценки тяжести течения гепатита (легкое течение — до 3 норм от верхней границы, среднее — от 3 до 10 норм и тяжелое — более 10 норм соответственно). Уровни сывороточного альбумина и щелочной фосфатазы обычно нормальные, за исключением тяжелого течения ХГ.

*Серологическая диагностика* при хронических вирусных гепатитах отражена в схеме 1, значение маркёров смотри выше в разделе «Вирусные гепатиты».

*Инструментальная диагностика.* УЗИ позволяет оценить размеры, выраженность фиброза в печени, наличие признаков портальной гипертензии и состояние холедоха.. Биопсия печени при ХГ необходима для подтверждения диагноза, определения ИГА, гистологической стадии процесса (степень фиброза, развитие цирроза), оценки эффекта лечения.

## ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Схема 2

### **ПРЕПАРАТЫ, ПОДАВЛЯЮЩИЕ РЕПЛИКАЦИЮ ВИРУСА ГЕПАТИТА В**

[Клиническая фармакология и терапия, 1999, 8 (1)]

#### **НУКЛЕОЗИДНЫЕ** (преимущества - приём внутрь, нетоксичны)

##### **АНАЛОГИ ПУРИНОВ**

1. Пенцикловир (фамцикловир)  
Фамвир по 500мг 3 раза /сутки
2. Ганцикловир (Цимевен, ROCHE)
3. Рибавирин (Виразол)
4. Видарабин
5. Аденозин арабинозид  
монофосфат (ара-АМФ)

##### **АНАЛОГИ ПИРИМИДИНОВ**

1. Ламивудин - ЗТС, Эпивир  
по 150 мг, Зеффикс 100мг.

#### **НЕНУКЛЕОЗИДНЫЕ**

##### **ИНТЕРФЕРОНЫ**

в/м 5 млн.ед 3 раза в нед 6 мес.  
или 10 млн. ед 3 раза в нед 3 мес

1. Альфа интерферон  
Альфаферон, ALFA WASSERMANN
2. Альфа-2а интерферон  
Роферон-А, ROCHE
3. Альфа-2в интерферон  
Интрон-А, SCHERING-PLOUGH  
Виферон, "БКИ"  
Реальдирон, BIOFA
4. Альфа-n1 интерферон  
Веллферон. GLAXOWELLCOME
5. Бета-интерферон  
Ребиф, SERONO
6. Индукторы интерферрона  
Циклоферон, ПОЛИСАН
7. Гамма-интерферон

##### **ЦИТОКИНЫ**

1. Тимозин-альфа  
0,9мг/м<sup>2</sup> п/к 2 раза в  
неделю 6 месяцев
2. Фактор некроза опухоли
3. Интерлейкин -2

**Результаты клинических исследований препаратов, активных в отношении  
вируса гепатита В [Клиническая фармакология и терапия, 1999, 8 (1)]**

Препарат/комбинация	Комментарии
Ацикловир	Синтетический нуклеозид, слабый ингибитор HBV-ДНК полимеразы.
Рибавирин	Вмешивается в синтез матричной РНК и замыкание цепи ДНК, клинического эффекта не отмечено
Фоскарнет	Умеренный ингибитор HBV-ДНК полимеразы.
Фоскарнет и ганцикловир	Уменьшает в 10 раз синтез HBV-ДНК у пациентов с ВИЧ-инфекцией, уменьшает внутripеченочную концентрацию HBsAg у пациентов с рецидивом хронического гепатита В в пересаженной печени.
Азидотимидин	Не выявлена активность в отношении вируса гепатита В.
Аденин арабинозид монофосфат (ара-АМФ)	Подавляет репликацию вируса гепатита В, выраженная нейротоксичность после 4 недель терапии.
Сурамин	Отсутствие влияния на репликацию вируса in vivo, дает угрожающие жизни токсические эффекты.
Фиалуридин	Ингибирует синтез HBV-ДНК, III фаза исследований прекращена из-за выраженной токсичности. 5 из 15 пациентов умерли от тяжелого лактацидоза и печеночной недостаточности.
Изопринозин	Иммуномодулятор; в небольшом неконтролируемом исследовании показана сероконверсия в 43% случаев; эффективность пока не подтверждена.
Интерлейкин-2	Отмечена активность в отношении вируса гепатита В.
Тимозин-альфа	Иммуностимулятор; отмечен эффект при хроническом гепатите В, проводятся исследования по оптимизации схемы применения препарата.
Фактор некроза опухоли	Иммунорегуляторный цитокин, дающий различные эффекты; в малых дозах ингибирует репликацию вируса гепатита В, а в больших - стимулирует ее.
Левамизол	Иммуностимулятор; эффективность в крупных исследованиях не подтверждена.
Альфа-интерферон	Иммуномодулятор с противовирусной активностью. Наиболее изучен при хроническом гепатите В. Сероконверсия достигается в 30—40% случаев.
Ламивудин	Снижает уровень циркулирующей HBV-ДНК менее порога определения, что подтверждено многочисленными короткими и продолжительными исследованиями. При коротком курсе лечения часто возникают рецидивы.
Фамцикловир	2-3-недельная терапия приводит к уменьшению сывороточной концентрации HBV-ДНК у 75% больных.

## АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

**Аутоиммунный гепатит** — неразрешающийся, преимущественно перипортальный гепатит (обычно с гипергаммаглобулинемией и тканевыми аутоантителами), который в большинстве случаев поддается иммуносупрессивной терапии. Определение „хронический“ не рекомендуется к применению, так как заболевание изначально является хроническим.

**Аутоиммунный гепатит типа 1** (ранее назывался люпоидным) характеризуется высокими циркулирующими титрами антинуклеарного фактора (ANF), антител к ДНК и гладкой мускулатуре, в частности к актину (anti-DNA, SMA); обнаруживаются аутоантитела к компоненту печеночного специфического протеина (LSP).

*Этиология* неизвестна.

*Патогенез:* имеется дефект супрессорных Т-клеток, что вызывает продукцию аутоантител против поверхностных антигенов гепатоцита. Заболевание может быть семенным, преимущественно встречается у девочек и женщин (8:1) в возрасте от 10 до 20 лет, а также в менопаузе.

*Клинические симптомы:* характерно стертое начало заболевания, проявляющееся недомоганием с развитием желтухи. В 25% случаев АГ начинается так же, как острый вирусный гепатит, однако в последующем течении заболевания желтуха персистирует. При осмотре часто выявляется кушингоидный тип лица; на шее, лице, руках видны мелкие сосудистые звездочки; на бедрах, брюшной стенке (иногда плечах, груди, спине) могут быть кожные стрии, часто наблюдаются гирсутизм, угри. Печень — плотной консистенции, иногда с непропорциональным увеличением левой доли; характерна спленомегалия без портальной гипертензии. Аутоиммунный гепатит часто ассоциируется с лихорадкой, полиартритом крупных суставов, кожными элементами (аллергический капиллярит, эритема, волчаночные изменения, пурпура), генерализованной лимфоаденопатией, гломерулонефритом, плевритом, фиброзирующим альвеолитом, эндокринными изменениями (тиреоидит Хашимото, микседема, тиреотоксикоз, сахарный диабет). Отмечается умеренная панцитопения, редко — гиперэозинофильный синдром, гемолитическая анемия. Часто вслед за аутоиммунным гепатитом развивается язвенный колит.

*Биохимические тесты:* очень высокий уровень сывороточных трансаминаз, гипербилирубинемия, поликлональная гаммапатия.

*Дифференциальный диагноз* проводят с хроническим гепатитом В и С, болезнью Вильсона, циррозом печени, лекарственным поражением печени, алкогольной болезнью печени, гемохроматозом.

**Аутоиммунный гепатит типа 2** ассоциируется с печеночно-почечными микросомальными антителами (LKM-I), направленными против цитохрома P-450 11D6. Данный тип подразделяется на подтипы 2a и 2b.

Аутоиммунный гепатит подтипа 2a чаще встречается у девочек, может иметь фульминантное течение; обнаруживается высокий титр LKM-I, иногда определяются антитела к растворимому печеночному антигену (SLA), характерно тяжелое течение; возможно сочетание с витилиго, сахарным диабетом, тиреоидитом.

Аутоиммунный гепатит подтипа 2b представляет собой сочетание хронический гепатит С с анти LKM-I, что объясняется „молекулярной мимикрией“.

Аутоиммунный гепатит типа 3 очерчен менее четко, выделяется не всеми авторами.

*Лечение аутоиммунных гепатитов* проводят кортикостероидами, которые оказывают столь хороший эффект, что он является диагностическим признаком заболевания. Начальная доза преднизолона 30 мг/сутки с последующим медленным

снижением в течение 6 месяцев не более 5 мг/месяц до поддерживающей 10-15 мг/сутки под контролем клинических симптомов, биохимических тестов, иммунологических показателей. При резистентности к стероидной терапии, когда воспалительная активность не уменьшается, целесообразна комбинированная терапия: назначение азатиоприна (имуран, имурек) 50-150 мг/сутки (при отсутствии противопоказаний - гранулоцитопении и тромбоцитопении) в сочетании с преднизолоном 30 мг/сутки от нескольких месяцев до нескольких лет. При положительном эффекте дозу азатиоприна снижают до 25 мг/сутки, а затем преднизолона – до 5-10 мг/сутки. Кортикостероиды улучшают прогноз, продлевают жизнь, но не предотвращают развитие цирроза.

В последние годы шире используется циклоспорин (сандиммун для в/в введения, консупрен для приёма внутрь, сандиммун-неорал для приёма внутрь) в дозе от 3,5 до 6 мг/кг/сутки, а в сочетании с преднизолоном доза может быть ниже – 1 мг/кгсутки.

Симптоматическое лечение: полиферментные препараты поджелудочной железы (креон, панцитрат) по 1 капсуле 3 раза в день перед едой по 2 недели ежеквартально.

При отсутствии эффекта стероидной и сочетанной терапии, развитии цирроза печени и его осложнений показана трансплантация печени.

*Течение аутоиммунного гепатита волнообразное.*

*Прогноз: средняя продолжительность жизни — 12,2 года.*

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Лекарственные поражения печени весьма разнообразны и в зависимости от механизма повреждающего действия тех или иных препаратов могут быть разделены на следующие группы.

Ряд агентов обладает действием прямых гепатотоксинов, в этом случае повреждение печени возникает у значительного числа лиц, является предсказуемым и зависимым от дозы препарата. Другие агенты вызывают повреждение печени по типу идиосинкразии, что наблюдается у определенных субъектов независимо от дозы препарата. Кроме того, лекарственные поражения печени, как правило, обусловлены следующими реакциями: гемолизом; гепатоцеллюлярным некрозом (возникает в результате прямой гепатотоксичности или идиосинкратического ответа); холестатическими и другими реакциями. Некоторые лекарства вызывают хроническое поражение печени, включая развитие неоплазм.

***Прямой гепатотоксичностью*** обладают четыреххлористый углерод, тетрациклин (особенно при беременности), ацетаминофен (парацетамол), который может вызывать фульминантный гепатит; многие противоопухолевые агенты.

***Идиосинкратические реакции*** могут развиваться под влиянием изониазида, метилдофы, индометацина, пропилтиоурацила, галотана.

***Холестатические реакции*** характерны для оральных контрацептивов, метилтестостерона, С-17-алкилированных стероидов, циклоспорина А (см. раздел „Холестатические болезни печени“).

Ряд препаратов, например сульфаниламиды, аллопуринол, ацетилсалициловая кислота, противоопухолевые средства и т.д., способны вызвать

*смешанные формы печеночной дисфункции*, а также *гранулематозные реакции* в тканях печени.

Хронические поражения печени с клинико-морфологической картиной активного гепатита, иногда прогрессирующего до цирроза печени, могут быть обусловлены **изониазидом, метилдофой (допегит, допанол), нитрофуранами (фуразолидон, фурадонин, фурацилин и др.)**. Длительное применение **ацетаминофена (парацетамола)** приводит к развитию хронического гепатита с формированием рубцовой ткани. **Амиодарон** изредка вызывает подобное алкогольному хроническое повреждение печени, включая появление телец Меллори. При употреблении **хлорпромазина (аминазин, ларгактил)** иногда развивается хронический холестаз с билиарным фиброзом. Внутриаертериальное введение **химиотерапевтических препаратов** может приводить к развитию синдрома, подобного склерозирующему холангиту. Длительное применение **метотрексата** вызывает повреждение печени с образованием рубцовой ткани. **Соединения мышьяка** стимулируют развитие печеночного фиброза (без цирроза), сопровождающегося портальной гипертензией. В тропических и субтропических странах повторное поступление с пищей **афлатоксинов** (веществ грибковой природы) приводит к хроническому повреждению печени и гепатоцеллюлярной карциноме. **Оральные контрацептивы** способствуют развитию фокальной нодулярной гиперплазии, аденомы печени, изредка гепатоцеллюлярной карциноме, синдрома Бадда—Киари; кроме того, указанные препараты повышают литогенность желчи и способствуют образованию камней.

## **ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

### **Первичный билиарный цирроз**

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — медленно прогрессирующее холестатическое заболевание печени с аутоиммунными маркерами. ПБЦ характеризуется иммуноопосредованным хроническим негнойным воспалением внутрипеченочных желчных протоков, что приводит к их деструкции с развитием хронического холестаза. Повреждение желчных протоков связано с Т-клеточной инфильтрацией портальной зоны и эпителия желчных протоков. Специфические антигенные мишени, стимулирующие приток Т-клеток, не выявлены.

Болеют преимущественно женщины (90%) среднего возраста. Распространенность ПБЦ составляет 20—150 случаев на 100000 населения,

*Основными клиническими симптомами* являются кожный зуд и желтуха.

*Лабораторные показатели* характерны для больных с синдромом холестаза. 90—95% больных с ПБЦ имеют серологический маркер — **антимитохондриальные антитела (АМА)** в сыворотке крови, направленные против компонента E<sub>2</sub> пируватдегидрогеназного комплекса. 5% больных с клинико-гистологической картиной ПБЦ - **АМА-негативны**; данное состояние определяется как **аутоиммунная холангиопатия**.

*Диагноз* заболевания ставят на основании клинико-лабораторных данных, использования УЗИ, холангиографии (обрывающиеся желчные протоки). Биопсия печени позволяет выявить повреждение желчных протоков, гранулематоз, накопление меди. Морфологически выделяют 4 стадии развития ПБЦ: I стадия — деструктивный холангит; II стадия — дуктулярная пролиферация; III стадия — септальный фиброз; IV стадия — цирроз. Заболевание часто сочетается с другими аутоиммунными состояниями: синдромом Шегрена, тиреоидитом, артритом.

*Дифференциальный диагноз* проводят с первичным склерозирующим холангитом и другими холестатическими заболеваниями.

*Продолжительность жизни* варьирует в зависимости от клинической манифестации заболевания: у пациентов с асимптомной формой — более 10 лет, с желтухой — около 7 лет.

*Лечение* включает симптоматическую терапию кожного зуда (урсодеоксихолевая кислота 750 мг в день постоянно и/или холестирамин 4,0 - 12,0 г в сутки с учетом выраженности кожного зуда), предупреждение остеодистрофии, коррекцию свертывающей системы крови и **специфическую терапию ПБЦ**. В последнем случае применяют урсодеоксихолевую кислоту (урсофальк, хенофальк), метотрексат. В лечении ПБЦ используют следующие комбинации лекарственных средств: колхицин и УДХК; циклоспорин А (сандимун, сандимун-неорал) и метилпреднизолон (метипред), метотрексат и УДХК. Последняя комбинация является наиболее перспективной, так как удлиняет период до трансплантации печени. Трансплантация печени у больных с данной патологией дает хорошие результаты.

### **Первичный склерозирующий холангит**

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся негнойным деструктивным воспалением и склерозом вне- и внутривнутрипеченочных желчных протоков, развитием хронического холестаза, билиарного цирроза печени, портальной гипертензии и печеночной недостаточности. Приблизительно в 70% случаев ПСХ сочетается с язвенным колитом. Теоретически в качестве «запускающих» патогенов рассматриваются инфекционные агенты, токсины, вирусы. Важным фактором патогенеза ПСХ являются генетически обусловленные иммунные нарушения в виде повышенной аутореактивности цитотоксичных Т-лимфоцитов и изменения гуморального иммунитета: активация комплемента, циркулирующие иммунные комплексы, обнаружение **перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител** — **pANCA**. Специфические антигенные детерминанты pANCA при ПСХ не обнаружены. Предполагается, что в патогенезе ПСХ имеет значение нарушение метаболизма коллагена.

*Клиническая картина.* Болеют преимущественно мужчины (60%). Начало заболевания часто проявляется астенией, желтухой, кожным зудом, холангитом, снижением массы тела, болью в верхнем квадранте живота. При сочетании ПСХ с заболеваниями кишечника их симптомы дополняют клиническую картину. Биохимические изменения крови соответствуют таковым при синдроме холестаза. У 70% больных в сыворотке крови определяются pANCA, которые рассматриваются как маркер генетической предрасположенности к заболеванию. АМА при ПСХ не обнаруживаются.

*Диагноз.* Необходимым условием подтверждения ПСХ является проведение холангиографии, при которой обнаруживают четкообразные нерегулярные желчные протоки. Методом выбора в диагностике ПСХ является ЭРХПГ, методом резерва — ЧЧХГ (чрескожная чреспеченочная холангиография). *Дифференциальный диагноз* проводят с ПБЦ и другими состояниями, вызывающими синдром холестаза.

*Специфического лечения* ПСХ не разработано, единственным эффективным методом является трансплантация печени.

*Течение и прогноз.* У большинства больных заболевание прогрессирует с развитием билиарного цирроза печени; средняя продолжительность жизни пациентов с момента установления диагноза составляет 10—12 лет.

## **АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ**

*Основные формы алкогольной болезни печени:* стеатоз (встречается наиболее часто), алкогольный гепатит и цирроз (развиваются приблизительно у 15—20% лиц, страдающих хроническим алкоголизмом), веноокклюзионная болезнь (перивенулярный фиброз).

*Факторы риска* развития алкогольной болезни печени (АБП):

- женский пол,
- генетическая предрасположенность,
- количество и длительность употребления этанола (ежедневное употребление более 40 г абсолютного этанола представляет риск развития АБП, употребление 80 г абсолютного этанола на протяжении 10 лет и более повышает вероятность развития цирроза).

*Патогенетические аспекты* развития АБП: прямой токсический эффект этанола, токсичные продукты метаболизма этанола (ацетальдегид), генетические механизмы, иммунные механизмы (клеточный и гуморальный иммунитет). Вирусы гепатитов В и С утяжеляют течение АБП, играют роль в развитии морфологической картины активного гепатита.

*Клиническая картина.* Диспепсия, боль в верхнем квадранте живота, энцефалопатия. Гепатомегалия с преимущественным увеличением левой доли печени, спленомегалия (у больных с портальной гипертензией). К патогномичным висцеральным поражениям хронической алкогольной интоксикации относят: алкогольную энцефалопатию, периферические нейропатии, поражение печени (цирроз 20%, стеатоз 60-65%), поджелудочной железы, миокарда, почек. У больных алкоголизмом язвенная болезнь желудка встречается в 6 раз чаще, сердечно-сосудистые заболевания - в 8 раз чаще, самоубийства в 10 раз чаще, туберкулёз – в 16 раз чаще.

Алкогольный цирроз печени сопровождается атрофией гонад с импотенцией и повышением уровня эстрогенов, вызывающих гинекомастию, «сосудистые звёздочки», ладонную (пальмарную) эритему. Статус больного – псевдокушингоидный или псевдогипертиреоидный – одутловатое лицо, «выпученные» глаза с инъекцией склер. Характерна эйфоричная манера поведения, увеличение околоушных желёз, телеангиэктазии, особенно в зоне декольте, периферические полиневриты, миопатии, атрофия мышц, энцефалопатия, кардиомиопатия, панкреатит, эрозивный гастрит, рецидивирующая пневмония.

При острых формах алкогольного гепатита нередко наблюдается отечно-асцитический синдром, желтуха, лихорадка, симптомы абстиненции (тремор, потливость, возбуждение). Часто отмечаются рвота, тошнота, боли в эпигастрии. При этом выраженность энцефалопатии не всегда коррелирует с тяжестью поражения печени.

*Диагностика.* Особенностью лабораторной диагностики является лейкоцитоз (около  $12 \times 10^9/\text{л}$  у 50% больных с алкогольным гепатитом). Соотношение АсАТ:АлАТ (коэффициент Де Ритиса) повышается 2:1; повышение с последующим

снижением на фоне абстиненции уровня  $\gamma$ -глутаминтранспептидазы ( $\gamma$ -ГТ), щелочной фосфатазы и Ig A.

Для острых алкогольных гепатитов, кроме того, характерны гиперхолестеринемия,  $\beta$ -липопротеидемия, повышение уровня трансаминаз в 2-3 раза,  $\gamma$ -ГТ – в 3-5 раз, мочевой кислоты. Холестатический синдром, нейтрофильный лейкоцитоз, анемия и увеличение СОЭ встречаются более часто, чем при острых вирусных гепатитах.

*Гистологические типы АБП:* макровезикулярная жировая печень, микровезикулярная жировая печень, алкогольный гепатит (стеатогепатит), веноокклюзионная болезнь, алкогольный цирроз. Наиболее частым гистологическим типом алкогольной болезни печени является макровезикулярный стеатоз.

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ

**Обязанности врача:** Точная диагностика клинического варианта поражения печени; терапия с учетом клинико-морфологического варианта заболевания; принятие мер, направленных на исключение приема алкоголя, лечение хронического алкоголизма и абстинентного синдрома с участием специалиста - нарколога.

### Лечение жирового гепатоза

Диета. 1 г белка на 1 кг веса (яйца, нежирные сорта говядины, сыр, куры, печень) в сочетании с фруктами, овощами и зеленью. Калорийность пищи - 2000 ккал/сут.

Медикаментозное лечение:

1. Эссенциале 10 -20 мл (500 -1000 мг эссенциальных липидов) в/в на аутокрови 10 дней.

2. ЦББ (цитрат бетаина бофур) по 1 чайной ложке 3 раза в день 3 недели.

3. Парентеральное введение витаминов 10 дней: вит. К 10 мг, пиридоксин или пиридоксаль-фосфат 5% 4-6 мл, тиамин бромид 4 мл 5% р-ра или кокарбоксилаза 100-200 мг, цианкобаламин 1000 мкг; перорально или внутривенно вводится фолиевая кислота 1-5 мг.

4. С 6-11 дня назначаются эссенциале по 2 капсулы в день или поливитаминные препараты в суточной дозе в течение 2-х и более месяцев.

### Лечение острого алкогольного гепатита умеренной или минимальной активности

В течение 10-14 дней вводится один из препаратов: эссенциале 5-10 мл в сутки внутривенно (избегать при наличии симптомов холестаза) или хофитол 5-10 мл внутривенно (предпочтительно при гиперазотемии).

Ежедневное в/в введение 500мл. 10% раствора глюкозы с добавлением в него 10 мл. гептрала, 10 мл. хофитола, 4 мл. 0,5% раствора липоевой кислоты в течение 10 дней.

Ежедневно в/м 1000 мкг витамина В12 (оксикобаламин, цианкобаламин) в течение 5 дней.

С целью быстрого купирования алкогольного абстинентного синдрома и алкогольной интоксикации ежедневно вводят 10-15 мл (600-900 мг) **метадоксина** на 5% растворе глюкозы 500мл в течение 5-7 дней.

Курс лечения **гептралом** составляет 7-14 в/м или в/в инъекций по 400-800 мл,

а затем приём таблетированной формы внутрь по 400мг.

С первого дня лечения внутрь назначаются ферментные препараты (креон) по 1 капсуле 3-4 раза в день во время еды; фолиевая кислота 5 мг в сутки и аскорбиновая кислота 300 мг в сутки на 3-4 недели.

После окончания парентерального введения больной переводится на пероральный прием: метадоксин внутрь по 500 мг 3 раза в день в течение 3 месяцев, эссенциале по 2 капсулы 2 раза в день до 2-х месяцев или хофитол по 2 таблетки 3 раза в день в течение 20 дней, а также пикамилон по 2 таблетки 2 раза в день в течение 2 месяцев.

#### **Лечение острого алкогольного гепатита высокой степени активности или хронического алкогольного гепатита с признаками аутоиммунности**

С первых часов назначается преднизолон в/в 300 мг/сутки в течение 2-3 дней, далее переходят на приём внутрь: 1-я неделя - 30 мг/сутки, 2-я неделя – 20 мг/сутки, 3-я неделя – 10 мг/сутки, 4-я неделя – 5 мг/сутки. Одновременно внутрь назначаются ферментные препараты (креон), фолиевая, аскорбиновая кислота (дозы и продолжительность лечения см. выше). После окончания преднизолонотерапии рекомендуется приём метадоксина, ЦББ, эссенциале, хофитола.

#### **Лечение холестатического синдрома независимо от клинического варианта алкогольного поражения печени**

Назначается гептрал 5-10 мл внутривенно в течение 10-14 дней, затем по 400 мг 2 раза в сутки до 2-х месяцев. При отсутствии эффекта больному назначается урсодеооксихоловая кислота в дозе 0,15 мг/кг веса в сутки в течение 1-2 месяцев.

#### **Рекомендации больному по окончании медикаментозного лечения**

1. Полное воздержание от приема алкоголя
2. Полноценный рацион питания, включающий разнообразную пищу и обязательно животный белок (мясо, рыба, яйца), овощи (обязательно 1 морковь в сутки), фрукты, особенно цитрусовые, зелень (шпинат).

Трансплантация печени малоперспективна в связи с продолжением употребления алкоголя.

### **НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ**

Термин впервые применён Ludwig и соавт. в 1980г, описывая клинические особенности заболевания печени неалкогольной этиологии, при котором были выявлены ключевые патоморфологические признаки, присущие алкогольной болезни печени. Первоначальное описание этого состояния и сегодня остаётся уместным, поскольку неалкогольное, но сходное с алкогольным поражение печени проходит ряд стадий – от простого стеатоза до стеатогепатита, фиброза и исхода в цирроз. Учитывая возможность прогрессирования неалкогольного стеатогепатита до стадии декомпенсированного цирроза печени, стеатогепатит необходимо рассматривать в качестве вероятной причины нарушения функции неясной этиологии.

*Клиническая картина* неспецифична (общая слабость, повышенная утомляемость, дискомфорт в эпигастрии, правом подреберье), у большинства бессимптомна. В 75% случаев при осмотре выявляется гепатомегалия. Портальная гипертензия обнаруживается редко, хотя увеличение селезёнки имеет место в 25%

случаев.

*Диагностика.* АлАТ и АсАТ в сыворотке крови повышены в 2-3 раза. Часто отмечается повышение щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы. Редко обнаруживаются гипербилирубинемия, увеличение протромбинового времени, гипоальбуминемия. У 25-27% пациентов отмечаются изменения липидного спектра крови и/или повышение глюкозы крови. **Биопсия печени** во всех случаях является единственным надёжным методом установления характера и тяжести поражения печени, так как отсутствует корреляция между показателями лабораторных тестов и степенью выраженности гистологических изменений.

Таблица 6

Диагностические характеристики неалкогольного стеатогепатита

Симптомы	Неспецифические (общая слабость, недомогание, дискомфорт в верхнем правом квадранте живота) - во многих случаях отсутствуют
Изменения, выявляемые при физикальном исследовании	Частый признак - гепатомегалия В ряде случаев - спленомегалия Стигмы хронического заболевания печени малохарактерны
Лабораторные признаки	Повышение активности АсАТ, АлАТ (2-3-кратное) Повышение уровня щелочной фосфатазы, $\gamma$ -ГТ - непостоянно Повышение уровня холестерина, триглицеридов - часто Вирусные маркеры отрицательные Аутоантитела отсутствуют Показатели обмена железа - отклонения от нормы в ряде случаев
Данные инструментальных методов	Признаки стеатоза печени

**Факторы риска.** Факторы, повышающие вероятность развития неалкогольного стеатогепатита, приведены в таблице 7. К основным из них относятся избыточная масса тела, сахарный диабет и гиперлипидемия. Заболевание также может быть связано с приемом некоторых лекарств, тотальным парентеральным питанием, наложением илеоюнонального анастомоза, синдромом избыточного бактериального обсеменения кишечника, болезнью Вильсона и абеталипопротеинемией. Результаты последних исследований указывают на возможность развития неалкогольного стеатогепатита у пациентов без очевидных факторов риска.

*Диагностика.* Диагностика неалкогольного стеатогепатита основывается на совокупности трех признаков:

- 1) гистологической характеристике (наиболее существенно наличие стеатоза и повреждения печени, сходного с поражением алкогольного генеза);
- 2) отсутствию злоупотребления алкоголем;
- 3) данных соответствующих исследований, позволяющих исключить другие хронические заболевания печени.

При отсутствии у пациента клинической симптоматики и выявлении отклонений функциональных печеночных тестов УЗИ может служить единственным методом, необходимым для распознавания стеатоза печени без гистологического исследования, особенно при наличии у больного одного или более факторов риска развития неалкогольного стеатогепатита (ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемия и др.).

Несмотря на несомненный риск при биопсии печени, целесообразность ее проведения бесспорна: во-первых, прогноз неалкогольного стеатогепатита зависит от выраженности гистологических изменений, а развитие цирроза сопровождается высокой опасностью нарастания печеночной недостаточности; во-вторых, при наличии существенных жировых изменений в печени оценка степени выраженности воспаления и фиброза с помощью ультразвукового метода ненадежна.

Таблица 7

Факторы риска развития неалкогольного стеатогепатита

Воздействие лекарственных препаратов и токсинов	<i>Антибиотики:</i> тетрациклин, пуромицин, блеомицин <i>Цитотоксические/цитостатические препараты:</i> L-аспарагиназа, азауридин, азациитидин, метотрексат <i>Другие препараты:</i> амиодарон, пергексиллин, тамоксифен, эстрогены, глюкокортикоиды, гидралазин
Врожденные расстройства метаболизма	Абеталипопротеинемия Болезнь Вебера-Крисчена Тирозинемия Болезнь Вильсона
Приобретенные расстройства метаболизма	Сахарный диабет Илеоюнальный анастомоз Ожирение Изменения липидного спектра сыворотки Голодание и истощение Тотальное парентеральное питание
Данные инструментальных методов (УЗИ, биопсия)	Признаки стеатоза печени

**Основные морфологические черты**, характеризующие неалкогольный стеатогепатит, сходны с наблюдающимися при алкогольной болезни печени и объединяют стеатоз, признаки гепатита (воспаление паренхимы с наличием или без сопутствующих фокальных некрозов) и фиброз различной степени выраженности (вплоть до развития цирроза). На основании этого можно сделать заключение, что по гистологической картине неалкогольный стеатогепатит неотличим от алкогольного гепатита.

**Современная тактика и перспективы лечения.** Современные подходы к лечению направлены главным образом на устранение или ослабление факторов, ведущих к развитию неалкогольного стеатогепатита. Похудание, коррекция гиперлипидемии и гипергликемии, отмена потенциально гепатотоксичных препаратов - главные принципы терапии.

Обнадёживающие результаты получены у незначительного числа пациентов, отобранных по специальным критериям, при применении различных препаратов (урсодезоксихолевая кислота, метронидазол, незаменимые аминокислоты, инфузии глутамин, средства, снижающие уровень липидов крови). Однако на сегодняшний день неизвестно, эффективны ли эти способы терапии во всех случаях неалкогольного стеатогепатита.

В свете современных представлений о патогенетической роли хронического окислительного стресса (перекисного окисления липидов) в прогрессировании неалкогольного стеатогепатита методы лечения этого заболевания в будущем, возможно, будут направлены на подавление избыточной активации макрофагов. В настоящее время исследуется эффективность антиоксидантов ( $\alpha$ -токоферол) и других лечебных подходов (применение растворимых рецепторов цитокинов и антицитокиновых антител) у экспериментальных животных и пациентов с алкогольной болезнью печени. С другой стороны, целью лечебной тактики может быть сохранение запасов АТФ в гепатоцитах (состояние энергетического обеспечения клеток печени представляется особенно уязвимым при стеатозе печени).

**Прогноз.** Естественное течение неалкогольного стеатогепатита охарактеризовано неполно. Результаты пяти исследований, охватывающих 10-летний период наблюдения пациентов с морфологически доказанным неалкогольным стеатогепатитом, установили прогрессирование фиброза печени и развитие цирроза за этот промежуток времени у 20-40% пациентов. Эти данные указывают на то, что неалкогольный стеатогепатит может выступать в роли относительно частой причины криптогенного цирроза.

## **ФИБРОЗ И ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ**

Цирроз печени анатомически представляет собой диффузный процесс, характеризующийся избыточным развитием фиброзной ткани и образованием регенераторных узлов с нарушением архитектоники печени. Цирроз печени является следствием некроза печеночных клеток.

Фиброз и цирроз печени не являются синонимами. Фиброз (обратим на ранних стадиях) может быть врожденным, развиваться в ацинарной зоне 3 в результате сердечной недостаточности, в зоне 1 — вследствие обструкции желчных протоков или в междольковых пространствах при гранулематозных поражениях печени без собственно развития цирроза печени. Образование узлов без фиброза также не является циррозом печени и рассматривается в рамках частичной узловой трансформации печени. Прогрессирующий фиброз нарушает печеночную архитектонику, ведет к развитию цирроза печени и портальной гипертензии.

### **Классификация цирроза печени.**

**Морфологическая классификация** включает три типа: микронодулярный, макронодулярный и смешанный цирроз печени.

**Этиологическая классификация** предполагает следующие причины развития цирроза печени: вирусные гепатиты (В±delta, С); алкоголь; метаболические расстройства (гемохроматоз, болезнь Вильсона, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, гликогеноз IV типа, галактоземия, врожденный тирозиноз); длительный холестаз (внутри- и внепеченочный); обструкция печеночных вен (веноокклюзионная болезнь, синдром Бадда—Киари, констриктивный перикардит); нарушения иммунитета (аутоиммунный гепатит), токсические и лекарственные агенты (метотрексат, амиодарон и т.д.); детский индийский цирроз; сифилис (только в неонатальном периоде).

При неустановленной этиологии цирроз печени является *криптогенным*.

**Классификация по стадии компенсации.** Выделяют компенсированный, субкомпенсированный и декомпенсированный цирроз печени. Тяжесть течения цирроза печени оценивают по классификации Child в модификации Pugh с введением критерия протромбинового времени (см. ниже).

**Клиническая картина:** уменьшение массы тела (чаще встречается при алкогольном циррозе печени и циррозе другой этиологии класса С по Child); увеличение околоушных слюнных желез и контрактура Дюпюитрена (при алкогольном циррозе печени); гипертрофическая остеоартропатия (при билиарных циррозах); стеаторея (чаще при алкогольном циррозе печени); спленомегалия и абдоминальная коллатеральная венозная сеть (при развитии портальной гипертензии); изменения гастроинтестинального тракта (варикозное расширение вен пищевода и желудка, пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, избыточный рост бактерий в кишечнике); первичный рак печени (встречается при всех формах цирроза печени); конкременты в желчном пузыре (встречаются в 4—5 раз чаще, чем в общей популяции); сердечно-сосудистые расстройства; почечные нарушения (гломерулярный склероз, гепаторенальный синдром), нарушенный метаболизм лекарств. Функциональное состояние печени (степень печеночной недостаточности) оценивают по наличию следующих синдромов и показателей: желтуха, асцит, энцефалопатия, низкий уровень сывороточного альбумина, дефицит протромбина, не поддающийся коррекции введением витамина К.

**Диагноз** устанавливают на основании жалоб, анамнеза, осмотра. Гематологические изменения включают умеренно выраженную нормоцитарную нормохромную (изредка макроцитарную) анемию, при развитии желудочно-кишечных кровотечений — гипохромную анемию; лейко- и тромбоцитопению (при синдроме гиперспленизма); удлинение протромбинового времени; биохимические изменения: увеличение уровня сывороточных билирубина, гамма-глобулинов, щелочной фосфатазы, трансаминаз, снижение уровня альбумина. Дополнительные методы исследования включают УЗИ (повышенная эхогенность ткани печени с появлением хаотично расположенных акустически плотных участков). Радиоизотопное сканирование (сниженное накопление изотопов в печени и их повышенное нерегулярное поглощение селезенкой и костным мозгом); лапароскопия (непосредственная визуализация цирротической печени) с биопсией ткани печени; пункционная биопсия печени (наличие узлов с окружающей их фиброзной тканью).

**Осложнения:** желудочно-кишечные кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, печеночная и портосистемная энцефалопатия, спонтанный бактериальный перитонит.

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ**

(в соответствии со стандартами диагностики и лечения болезней органов  
пищеварения Минздрава РФ, утвержденными 17.04.1998г)

### **Цирроз печени компенсированный**

**Класс А по Чайлд-Пью** - 5-6 баллов: билирубин менее 34,2 мкмоль/л (< 2 мг%), альбумин более 28 г/л, протромбиновый индекс 60-80, отсутствуют печеночная энцефалопатия и асцит.

Базисная терапия и устранение симптомов диспепсии:

Креон (панцитрат, панкреатин или мезим-форте) 3-4 раза в день перед едой по одной дозе, курс 2-3 недели.

ЦЗБ (цитрат бетаина бофур) по 1 чайной ложке 3 раза в день 3 недели.

### **Цирроз печени субкомпенсированный**

**Класс Б по Чайлд-Пью** - 7-9 баллов: билирубин 34,2-51,3 мкмоль/л (2-3 мг%), альбумин 28 - 34 г/л, протромбиновый индекс 40-59, печеночная энцефалопатия 1-II ст., асцит небольшой транзиторный.

#### **ЛЕЧЕБНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ**

Диета с ограничением белка (0,5 г/кг м.т.) и поваренной соли (менее 2,0 г/сут)

Спиринолактон (верошпирон) внутрь 100 мг в день постоянно. Фуросемид 40-80 мг в нед. постоянно и по показаниям.

Лактулоза (нормазе) 60 мл (в среднем) в сутки постоянно и по показаниям или группа регуляторов стула - Форлак по 2 пакетика в обед 15 дней.

Неомицин сульфат или ампициллин 0,5 г 4 раза в день. Курс 5 дней каждые 2 месяца.

### **Цирроз печени декомпенсированный**

**Класс С по Чайлд-Пью** - более 9 баллов: билирубин более 51,3 мкмоль/л, альбумин 27 г/л и менее, протромбиновый индекс 39 и менее, печёночная энцефалопатия III-I Уст., большой, торпидный асцит.

#### **ЛЕЧЕБНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ**

Десятидневный курс интенсивной терапии: парацентез с однократным выведением асцитической жидкости и одновременным внутривенным введением 10 г альбумина на 1,0 л удаленной асцитической жидкости и 150-200 мл полиглюкина.

Клизмы с сульфатом магния (15-20 г на 100 мл воды), если имеются запоры или данные о предшествующем пищеводно-желудочно-кишечном кровотечении.

Неомицин сульфат 1,0 г или ампициллин 1,0 г 4 раза в сутки 5 дней.

Внутрь или через назогастральный зонд лактулозу 60 мл в сутки 10 дней.

Внутривенное капельное введение 500-1000 мл в сутки гепастерила-А 5-7 раз.

Курс пролонгированной постоянной терапии

Базисная терапия с устранением симптомов диспепсии (полиферментный

препарат перед едой постоянно - креон), спиринолактон (верошпирон) внутрь 100 мг в день постоянно, фуросемид 40-80 мг в нед. Постоянно внутрь лактулозу (нормазе) 60 мл (в среднем) в сутки. Неомидин сульфат или ампициллин 0,5 г 4 раза в день. Курс 5 дней каждые 2 месяца.

## **ЛЕЧЕНИЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТА**

### **Цирроз печени, развившийся и прогрессирующий на фоне хронического вирусного гепатита В или С**

Противовирусные препараты: альфа-интерферон (при репликации вируса и высокой активности гепатита). Противопоказание: декомпенсированный цирроз.

#### **Цирроз печени, развившийся в исходе аутоиммунного гепатита**

(см. соответствующий раздел, стр.15)

- 1) Преднизолон 5-10 мг. в сутки - постоянная поддерживающая доза.
- 2) Азатиоприн 25 мг. в сутки при отсутствии противопоказаний - гранулоцитопении и тромбоцитопении.

#### **Первичный билиарный цирроз (см.соответствующий раздел, стр. 17)**

- 1) Урсодексихолевая кислота 750 мг в день постоянно.
- 2) Холестирамин 4,0 - 12,0 г в сутки с учетом выраженности кожного зуда.

#### **Цирроз печени при гемохроматозе (пигментный цирроз печени)**

- 1) Кровопускания (500 мл еженедельно до гематокрита менее 0,5 и общей железосвязывающей способности сыворотки крови менее 50 ммоль/л )
- 2) Инсулин с учетом выраженности сахарного диабета.

#### **Цирроз печени при болезни Вильсона**

(см. соответствующий раздел, стр.36)

Пеницилламин (купренил и другие аналоги). Средняя доза 1000 мг. в сутки, постоянный приём. Дозу подбирают индивидуально.

Терапевтическая стратегия при алкогольных болезнях (циррозах) печени, а также при осложнениях циррозов печени описана в соответствующих разделах.

## **ОСЛОЖНЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ**

### **Кожный зуд**

Кожный зуд наблюдается при холестатических поражениях печени (холестатический гепатит, первичный билиарный цирроз и др.) и обычно сочетается с повышением уровня прямого билирубина в сыворотке крови, активности щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы. В развитии кожного зуда основное значение придают накоплению желчных кислот, хотя вопрос о его происхождении остается спорным; по крайней мере содержание последних в коже не коррелировало с выраженностью кожного зуда. Лечение кожного зуда представляет собой трудную задачу, так как во многих случаях устранить причину его (т.е. холестаза) не представляется возможным. С целью борьбы с кожным зудом

применяют холестирамин, фенобарбитал, урсодезоксихолевую кислоту, гептрал, ондансетрон, рифампицин, налоксон, антагонисты H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов.

Наиболее часто для уменьшения кожного зуда назначают **холестирамин** или **колестипол** (ионообменные смолы), которые связывают желчные кислоты в кишечнике и предупреждают их всасывание. Начальная доза холестирамина составляет 4 г один или два раза в день, колестипола — 5 г один или два раза в день. Оба препарата назначают до еды. Дозу их постепенно увеличивают, чтобы добиться максимального эффекта, но при этом не вызвать диарею. Следует учитывать, что холестирамин и колестипол могут ухудшить всасывание других препаратов, которые рекомендуется принимать за 1 ч до или 4 ч после приёма ионообменных смол. Дополнительно назначают жирорастворимые витамины А, Д, К и Е, так как холестирамин препятствует их абсорбции.

В последние годы для лечения кожного зуда шире используют **урсодезоксихолевую кислоту** (10-15 мг/кг в два приема). При длительном ее применении (от полугода до 2-х лет) было отмечено уменьшение зуда, хотя в начале терапии он иногда наоборот увеличивался.

К числу традиционных средств лечения зуда можно отнести **фенобарбитал** (по 0,05 2-3 раза в день), возможные механизмы действия которого включают в себя седативный эффект, индукцию печеночных ферментов или влияние на выведение желчи.

**Гептрал** (S-аденозин L-метионин аминокислота) – гепатопротектор, участвует в ферментативном переметилировании и пересульфатировании, синтезе и активации гормонов, нейромедиаторов, нуклеиновых кислот, фосфолипидов. Переметилирование и пересульфатирование способствуют образованию глутатиона – основного клеточного антиоксиданта, обезвреживающего экзо- и эндотоксины. Курс лечения гептралом составляет 14 в/м инъекций по 400-800 мг. Внутрь принимается в виде таблеток по 400 мг.

В небольших исследованиях была продемонстрирована определенная эффективность опиоидных антагонистов **наллоксона** и **налмефена** (неудобством первого является необходимость подкожного введения).

Новым подходом к лечению кожного зуда является применение **антагонистов 5HT<sub>3</sub>-серотониновых рецепторов** (**ондансетрон** и др.), которые наиболее широко используют в качестве противорвотных средств (прежде всего для купирования рвоты, вызванной противоопухолевой терапией). Внутривенное введение ондансетрона в виде болюса (8 мг) уже через 30 мин устраняло кожный зуд, причем эффект продолжался более 24 ч. Тем не менее, результаты применения подобных препаратов при болезнях печени являются только предварительными, а эффективность их (в частности формы для приема внутрь) недостаточно изучена.

Некоторое уменьшение зуда наблюдается при приёме **полифенана** (билигнина) – препарата древесины, который адсорбирует и выводит желчные кислоты. Назначают по 5-6 г 3 раза в день за 30-40 мин до еды, запивают водой. Препарат не токсичен.

Разнообразие средств, предназначенных для лечения кожного зуда, является кажущимся и, скорее, отражает отсутствие достаточного симптоматического эффекта, который к тому же нередко оказывается временным.

## Асцит и бактериальный перитонит

Причиной асцита при болезнях печени является выраженная портальная гипертензия, а также снижение онкотического давления (за счет нарушения синтеза альбуминов при печеночно-клеточной недостаточности) и повышение активности системы ренин-ангиотензин-альдостерон (в результате снижения оттока крови от печени и общего периферического сопротивления на фоне циркуляции эндогенных вазодилаторов). Примерно у 10% больных асцит сопровождается плевральным выпотом (в основном правосторонним), который связывают с пропотеванием асцитической жидкости через диафрагму. При прогрессировании асцита и сохранении вазодилатации происходит дальнейшее снижение артериального кровотока и может развиваться гепаторенальный синдром (почечная недостаточность у больных с печеночно-клеточной недостаточностью). Причиной резкого ухудшения почечного кровотока считают перераспределение тока крови, повышение сопротивления почечных сосудов и наличие в крови эндотоксинов и других медиаторов.

Основой лечения асцита при болезнях печени помимо ограничения потребления жидкости и соли является применение антагониста альдостерона **спиронолактона** (альдактон, верошпирон), который назначают в дозе 100 мг/сут. Затем дозу постепенно увеличивают (максимально до 400 мг/сут) в зависимости от клинического эффекта, для достижения которого иногда требуется достаточно много времени. Хотя другие калийсберегающие диуретики, в частности **амилорид** (триамтерен), также эффективны в лечении асцита, однако антагонисты альдостерона превосходят их по активности.

При тяжелом асците и наличии периферических отеков, антагонисты альдостерона используют в комбинации с петлевыми диуретиками. **Фуросемид** применяют в дозе 40 мг/сут, при необходимости она может быть увеличена до 80—120 мг/сут. Эту дозу иногда назначают через день или два дня подряд с последующим 3-4-х дневным интервалом для восстановления чувствительности рецепторов и усиления эффекта. Высказано предположение, что новый петлевой диуретик **тораземид**, имеющий более длительный период полувыведения, может иметь преимущество перед фуросемидом в лечении асцита, оказывая более выраженное натрийуретическое действие. При достижении выраженного диуретического эффекта и исчезновении асцита переходят на поддерживающие дозы альдактона 75 мг/сутки и фуросемида по 40-20 мг 1 раз в 7-14 дней.

Целью диуретической терапии является увеличение диуреза **не более чем на 500 мл в сутки** (снижение массы тела на 0,5 кг/сут). **Диурез не должен превышать 2 л/сутки!** Добиваться более активного выведения жидкости не следует, так как форсированный диурез (при отсутствии периферических отеков) может привести к уменьшению объема циркулирующей крови и нарушению функции почек. Увеличение доз диуретиков необходимо прекратить, если уровень натрия в сыворотке снижается менее 130 ммоль/л, а уровень креатинина повышается более 130 мкмоль/л.

Повысить диурез и уменьшить асцит помогает **комбинированная терапия**: применение белковых препаратов (20% раствор альбумина по 100 мл курсом 5-8 переливаний) для повышения коллоидно-осмотического давления плазмы в сочетании с препаратами, улучшающими обмен печёночных клеток и мочегонными.

**Асцит считают рефракторным** к диуретикам, если дозы спиронолактона достигают 300—400 мг/сут, а фуросемида — 120—160 мг/сут. В таких случаях

применяют другие методы лечения, в частности парацентез с удалением до 4—10 л асцитической жидкости. Парацентез может осложниться нарушениями гемодинамики, однако риск их не следует преувеличивать. При адекватном контроле гемодинамических показателей и заместительном введении альбумина (6—8 г на 1 л удаленной жидкости) парацентез является достаточно безопасной процедурой. В последние годы во многих Европейских странах в качестве плазмозаменителя используется более дешевый декстран-70, который не уступает альбумину по эффективности. Другой возможный подход — реинфузия асцитической жидкости с помощью гемодиализатора или после фильтрования, однако, эта процедура плохо переносится больными, часто повышается температура тела до фебрильной. Между сеансами парацентеза продолжают диуретическую терапию.

Альтернативой повторному парацентезу является наложение **трансюгулярных внутрипечёночных портосистемных шунтов** (наложение лимфовенозного анастомоза между грудным лимфатическим протоком и яремной веной с дренированием протока). Операция не показана при выраженной почечной недостаточности из-за высокой операционной летальности, а также при указании в анамнезе на кровотечение из расширенных вен пищевода. При асците, рефракторном к диуретической терапии, выживаемость в течение года составляет всего 25—50%, поэтому в таких случаях необходимо обсудить возможность **трансплантации печени**.

Тяжелым осложнением асцита является **бактериальный перитонит**, при котором смертность достигает 40%. Подозревать асцит-перитонит необходимо при нарастании признаков декомпенсации цирроза, появлении лихорадки и болей в животе. Диагноз может быть подтвержден при исследовании асцитической жидкости (наличие более 250 лейкоцитов в мл). Возбудители в основном имеют кишечное или кожное происхождение. В прошлом для лечения асцита-перитонита использовали главным образом **аминогликозиды**, однако в последние годы предпочтение отдают более безопасным **цефалоспорином 3-го поколения** (цефотаксим, цефтриаксон и др.) и **ампициллину в комбинации с клавулановой кислотой** (аугментин, амоксиклав и др.). В одном исследовании было показано превосходство цефотаксима (2 г 4 раза в день) над комбинацией тобрамицина и ампициллина в лечении асцита-перитонита, эффективность которых составляла 85% и 56% соответственно.

Учитывая тяжесть прогноза бактериального перитонита, у некоторых больных асцитом представляется **оправданным профилактическое применение антибактериальных препаратов**. Основными факторами риска асцита-перитонита являются низкое содержание белка в асцитической жидкости (менее 10 г/л) и наличие желудочно-кишечных кровотечений или эпизодов перитонита в прошлом. Препаратами выбора считают **фторхинолоны**. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании длительное применение норфлоксацина в дозе 400 мг/сут внутрь привело к снижению риска рецидивирования бактериального перитонита с 68% в контроле до 20%.

### **Кровотечение из варикозно расширенных вен**

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода является наиболее грозным осложнением портальной гипертензии. Хотя кровотечение развивается у 1/3—1/2 больных с варикозно расширенными венами, однако после первого эпизода повторное кровотечение (обычно в течение 6 недель) наблюдается в 70% случаев. Помимо расширенных вен пищевода источником желудочно-кишечного

кровотечения при циррозах печени могут быть варикозно расширенные вены желудка и портальная гастропатия (нарушения микроциркуляции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с расширением сосудов и образованием артериовенозных соустьев), следствием которой бывают разрывы слизистой оболочки желудка (синдром Мелори-Вейса).

Тактика лечения кровотечения при этих состояниях отличается, поэтому важное значение имеет ранняя эндоскопия, во время которой могут быть проведены **склеротерапия** (введение склерозирующих средств типа этаноламина, натрия тетрадецилсульфата или этанола) или лигирование варикозных узлов.

Из лекарственных средств для остановки кровотечения из варикозно-расширенных вен применяют **вазопрессин**, оказывающий сосудосуживающее действие и снижающий давление в портальной вене. Вазопрессин вводят в/в в дозе 20 ЕД в течение 20 мин на 100 мл 5% раствора глюкозы, после чего переходят на медленное введение препарата со скоростью 20 ЕД в час в течение 4-24 часов до остановки кровотечения. Для уменьшения побочных эффектов вазопрессина, связанных с его сосудосуживающей активностью (нарушения ритма сердца, инфаркт миокарда, инсульт, отёк лёгких, ишемия, некроз кишечника, ишемия нижних конечностей), назначают нитроглицерин внутривенно. Полагают, что последний сам по себе способен снижать давление в портальной вене. Комбинация вазопрессина и нитроглицерина позволяет остановить кровотечение примерно у половины больных портальной гипертензией.

В последние годы с этой целью более широко стали использовать **октреотид (сандостатин)**, являющийся синтетическим аналогом соматостатина. Эффективность октреотида при кровотечении из варикозно расширенных вен составляет около 65% и сопоставима с таковой склеротерапии. Вводят 100 мкг в/в болюсом, а затем по 50 мкг в/в каждый час в течение 48 часов. Некоторые авторы предлагают комбинировать склеротерапию с введением октреотида. Побочные эффекты октреотида легко выражены (боль в животе, анорексия, головная боль, тошнота, рвота, диаррея), а частота их не отличается от таковой у больных, получавших плацебо.

При небольших кровотечениях традиционно используют **эпсилон-аминокапроновую кислоту** (5% - 50-100 мл в/в капельно 3-4 раза в день), а также дают её внутрь в охлаждённом виде по 400-500 мл. Патогенетически обоснованно при циррозе печени введение **викасола** (1% - 2-3 мл, в/в или в/м). **Дицинон** (12,5% - 2-4 мл 3-4 раза в день в/в или в/м), а также **хлористый кальций** (10% - 10 мл, в/в) оказывают небольшое гемостатическое действие.

При обильном кровотечении с выраженной анемией проводятся **гемотрансфузии** цельной крови, свежзамороженной плазмы, эритроцитарной, тромбоцитарной массы для устранения дефицита свёртывающих факторов при декомпенсированном циррозе печени, хотя показания к ним в последнее время значительно сузились.

При массивном кровотечении, когда проведение склерозирующей терапии невозможно из-за плохой видимости, применяют введение **баллонного зонда Блекмора** (устанавливают на короткое время – не более 12-24 часов, чтобы избежать осложнений). Временный гемостаз при этом наступает часто, а окончательный – гораздо реже.

**Показаниями к хирургическому лечению** являются: невозможность остановки кровотечения, его быстрые рецидивы после гемостаза, необходимость применения больших доз консервированной крови (свыше 6 доз в течение 24 часов). При циррозах печени классов А и В по Чайлду предпочтение отдают трансюгулярному внутripеченочному портосистемному шунтированию, при циррозе класса С – транссекции пищевода.

Летальность при кровотечениях из варикозных узлов зависит от функционального состояния печени и достигает при циррозе класса С по Чайлду 50%.

**Профилактика** повторных кровотечений из варикозно расширенных вен заключается в своевременном проведении шунтирующей операции или склерозирующей терапии. Из лекарственных средств с этой целью применяют  **$\beta$ -адреноблокаторы**, снижающие давление в портальной системе. По данным мета-анализа 19 проспективных исследований пришли к выводу о том, что  $\beta$ -адреноблокаторы в сравнении с плацебо снижают частоту повторных кровотечений и улучшают отдаленный прогноз. Повторный анализ с использованием более строгих критериев подтвердил снижение частоты кровотечений, но не позволил выявить благоприятное влияние  $\beta$ -адреноблокаторов на смертность больных.

Использование **таблетированных нитратов** (дозы, снижающие систолическое артериальное давление до 90 мм.рт.ст.) ограничено в связи с усилением тахикардии у больных циррозом печени.

## ПЕЧЁНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ И КОМА

Печёночная энцефалопатия является предстадией печёночной комы и включает нарушения сознания, нервно-мышечные расстройства, возникающие вследствие печёночно-клеточной недостаточности или портокавальных анастомозов.

**Механизм развития** печёночной энцефалопатии и комы до конца неясен. В его основе лежат нарушение печеночного клиренса субстанций, продуцируемых в кишке, печеночная недостаточность и портосистемное шунтирование.

**Клиническая картина** комплексная, содержит психические и неврологические отклонения. Они объединены в следующие группы.

**Расстройства сознания** обычно связаны с нарушением ритма сна, который постепенно приобретает инверсию. Ранние признаки включают уменьшение двигательной активности пациента, фиксированный взгляд, замедленные и краткие ответы на вопросы. При прогрессировании состояния больной отвечает только на интенсивный стимул, затем развивается кома. Быстро прогрессирующие изменения сознания могут сопровождаться бредом.

Изменения личности более заметны при хронических заболеваниях печени; они включают ребяческое поведение, раздражительность, потерю интереса к семье. Такие пациенты даже в период ремиссии имеют легкие личностные отклонения (веселое эйфоричное настроение, легко вступают в контакт).

Изменения интеллекта варьируют, наиболее ранние из них включают изменение почерка, отсутствие пространственного мышления (невозможность сложить простую фигуру из кубиков или спичек, пройти цифровой лабиринт).

Речь становится медленной и невнятной, голос — монотонным. У некоторых пациентов имеется печеночный запах изо рта, который не коррелирует со степенью энцефалопатии.

Основной неврологический симптом — *астериксис* (хлопающий тремор согнутой в дорсальном положении кисти или её ритмичное подергивание при попытке пациента удержать кисть в неподвижном состоянии). Астериксис не является специфичным симптомом, он также наблюдается при уремии, дыхательной и тяжелой сердечной недостаточности. Усилены глубокие сухожильные рефлексы, повышен мышечный тонус. Возможны хватательные и сосательные рефлексы.

Клиническое течение печёночной энцефалопатии волнообразное, пациенты нуждаются в постоянном наблюдении. Для оценки психического и неврологического статуса больного выделяют четыре стадии печёночной энцефалопатии: ***I стадия*** — спутанность сознания (изменения настроения и поведения, дефекты при выполнении психометрических тестов); ***II стадия*** — сонливость (неадекватное поведение); ***III стадия*** — ступор (невозможность выполнения простых команд, невнятная речь, выраженная спутанность сознания); ***IVa стадия*** — кома с сохранением реакции на болевые раздражители; ***IVб стадия*** — глубокая кома (контакт с больным невозможен). Стадии III и IV могут быть оценены по шкале Глазго с использованием 15-балльной системы: меньшее количество баллов соответствует большей глубине комы (таблица 8).

Таблица 8

Шкала Глазго для оценки тяжести печёночной энцефалопатии и комы

Признак	Стимул	Баллы	
Открывание глаз	Открываются	Спонтанно	4
		На словесную команду	3
		На боль	2
		Нет реакции	1
Хороший двигательный ответ	На словесную команду	Правильно выполняется	6
		Локализованная боль	5
	На болевой стимул	Сгибание	3
		Разгибание	2
Хороший устный контакт		Нет реакции	1
		Сохранены устный контакт и ориентация	5
		Дезориентация с сохранённым устным контактом	4
		Неадекватный устный контакт	3
		Непонятная речь	2
	Нет контакта	1	

**Клинические формы** печёночной энцефалопатии при циррозе печени. *Доклиническая форма* проявляется нарушением порядка каждодневной жизни без клинического воплощения (наблюдаются незначительные отклонения в выполнении психометрических тестов). *Острая форма* развивается спонтанно, обычно провоцируется одним из следующих факторов: потеря большого количества жидкости и электролитный дисбаланс (активный диурез, объемный парацентез, диарея, рвота), желудочно-кишечное кровотечение, хирургические манипуляции, включая наложение трансягулярных портосистемных шунтов, приём алкоголя, опиатов, бензодиазепинов, барбитуратов, инфекции (особенно сопровождающиеся бактериемией), пищевая белковая нагрузка и запоры.

*Хроническая форма* обычно связана с портосистемным шунтированием. Гепатоцеребральная дегенерация: миелопатия, вероятно, связана с органическими изменениями не только головного, но и спинного мозга (демиелинизация), что проявляется прогрессирующей параплегией, мозжечковой атаксией, фокальными церебральными симптомами, эпилептическими припадками и деменцией.

**Диагноз** прост, если известны причины заболевания и провоцирующие факторы (кровотечение, сепсис и т.д.). Цереброспинальная жидкость обычно прозрачна, имеет нормальное давление и клеточный состав. Изменения на электроэнцефалограмме наблюдаются раньше, чем психоневрологические и биохимические отклонения. КТ и магнитно-резонансная томография позволяют выявить церебральную атрофию (последняя связана со степенью печеночной дисфункции) и отек мозга.

**Дифференциальный диагноз** проводят с гипонатриемическим состоянием, алкогольным эксцессом, энцефалопатией Вернике, болезнью Вильсона, функциональными психозами (депрессией и паранойей).

**Лечение** включает три направления:

- выявление и устранение провоцирующего фактора;
- уменьшение продукции и всасывания в кишке аммония и других токсинов;
- назначение агентов, прямо или косвенно изменяющих нейро-трансмиссерный баланс (флумазенил и аминокислоты с разветвленной цепью соответственно).

В лечении энцефалопатии важное значение имеет **устранение факторов**, способствующих ее развитию и прогрессированию:

1. Инфекция, в том числе скрытая, например, асцит-перитонит.
2. Желудочно-кишечное кровотечение.
3. Повышенное потребление белка с пищей.
4. Лекарственные средства, особенно опиаты и бензодиазепины, седативные средства.
5. Запор.
6. Дегидратация и азотемия при приёме диуретиков и почечной недостаточности.
7. Гипокалиемия и алкалоз.

При начальных признаках энцефалопатии – отмена или резкое снижение дозы мочегонных. **Основное правило – ничего лишнего.**

При наличии печеночной энцефалопатии необходимо ограничить прием белка до 40—60 г/сут, а в более тяжелых случаях до 20 г/сут. Основой лечения энцефалопатии являются **сифонные клизмы** и применение **невсасывающихся**

**дисахаридов (лактозула, лакцитол)**, которые уменьшают всасывание азота в кишечнике за счет ускорения пассажа пищи по желудочно-кишечному тракту.

Лактулозу (дуфалак, порталак) 300 мл вводят в клизмах с 700 мл воды 2-4 раза в сутки. Внутрь принимают 50% сироп в суточной дозе 60-150 мл, разделённой на 3-4 приёма. После еды до лёгкого послабляющего эффекта. (2-3 дефекации в сутки).

Более слабым послабляющим и ацидифилирующим действием обладает сорбитол. Применяют также *Bacterium bifidum*, кисло-молочные продукты.

При гнилостной диспепсии, метеоризме показаны **ферментные препараты** (креон, панцитрат) по 1-2 капсулы 3-4 раза в день во время еды.

Для уменьшения продукции аммиака бактериями используют **антибиотики**, в частности неомицин (по 0,5 4 раза в день), мономицин или канамицин (по 1 г.4 раза в день), которые практически не всасываются при приеме внутрь, или метронидазол (по 250 мг 3 раза в день).

Важным компонентом является **инфузионная терапия**: глюкоза 5% - 400мл или растворы Рингера, Филипса (800-1000 мл/ сутки), гемодез (200-400 мл/сутки). Назначают витамины в/в С (аскорбиновая кислота 5% - 10 мл), В<sub>1</sub> - тиамин предшественник ко-карбоксилазы (тиамина хлорид 5%-1-5 мл), В<sub>6</sub> (пиридоксина гидрохлорид до 150 мг/сутки - 5%-3мл), В<sub>12</sub> (цианкобаламин по 500-1000 мкг/сутки), ко-карбоксилаза (200-300 мг/сутки), липоевую кислоту (0,5% - 4-6 мл), растворы электролитов (хлорид калия, глюконат кальция, панангин). Витамины группы В не вводить одновременно (в один день) и тем более в одном растворе! Количество жидкости – не более 2,5-3 литров в сутки (опасность отёка лёгких, увеличения асцита). При суточном диурезе 1000 мл и нарастании креатинина количество жидкости должно быть: диурез + 500мл (то количество жидкости, которое теряется с выдыхаемым воздухом, калом, потом). При снижении калия сыворотки менее 3,5 ммоль/л вводят 30-60 ммоль/сутки калия. У больных с олигоурией калий вводят только при снижении его концентрации в сыворотке крови ниже 2 ммоль/л. Гипонатрийемию устраняют ограничением жидкости, избегая введения натрия.

**Препараты орнитина. Гена-Мерц** (альфа-орнитин-альфа-аспартат) усиливает метаболизм аммиака как в печени, так и в мозге, что ведёт к снижению гипераммониемии и ликвидации психомоторных нарушений. 20мг орнитин-аспартата (40мл) разводят в 500 мл физ. раствора и вводят в/в капельно со скоростью 6-10 капель в минуту ежедневно 7 дней, затем внутрь 6 г/сутки в 3 приёма в течение 14 дней. **Орницетил** (орнитин оксоглурат) также применяют для обезвреживания уже всосавшегося в кровь аммиака по 15-25 г/сутки в/в или в/м. **Противопоказанием** к применению этих препаратов служит почечная недостаточность.

Могут быть использованы: гипербарическая оксигенация, плазмаферез, гемосорбция или экстракорпоральное подключение гомо- или гетеропечени.

Лечение печёночной комы принципиально ничем не отличается от терапии энцефалопатии, за исключением метода введения препаратов внутрь - через назогастральный зонд или в клизмах. Глюкокортикостероиды на стадии печёночной энцефалопатии и комы противопоказаны в связи с их неэффективностью, опасностью развития сепсиса, кровотечения, усиления катаболизма белков.

# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

## Болезнь Вильсона

Редкое наследственное заболевание (аутосомно-рецессивный тип наследования), связанное с нарушением обмена меди. Характеризуется развитием цирроза печени, билатеральным размягчением и дегенерацией базальных ганглиев головного мозга, появлением зеленовато-коричневых пигментных колец на периферии радужной оболочки (*кольца Кайзера—Флейшера*).

Чаще встречается у молодых людей, преимущественно арабов, евреев восточно-европейского происхождения, итальянцев, японцев, китайцев, индийцев.

*Этиология* заболевания обусловлена избыточным отложением меди в тканях печени, нервной системы, почек, радужной оболочки глаз и других органов.

*В крови* снижен уровень церулоплазмينا ( $\alpha_2$ -глобулина, ответственного за транспорт меди). Экскреция меди с желчью снижена, с мочой — увеличена; концентрация свободной меди сыворотки крови практически всегда повышена.

*Клиническая картина* — поражение печени, преимущественно у детей (печеночная форма), и нейропсихические изменения, чаще встречающиеся в возрасте старше 20 лет (неврологическая форма); характерный признак заболевания — кольцо *Кайзера—Флейшера*. Печеночная форма болезни может протекать как фульминантный гепатит, хронический гепатит, цирроз печени и очень редко в виде гепатоцеллюлярной карциномы. Неврологическая форма по ведущему клиническому симптому подразделяется на паркинсоническую, псевдосклеротическую, дистоническую (дискинетическую) и хореическую подгруппы. Другие изменения: деминерализация костей, ранний остеоартрит, камни в желчном пузыре, гипопаратиреоидизм, аминоацидурия, фосфатурия, урикозурия и т.д.

*Диагноз* ставят на основании **снижения уровней сывороточного церулоплазмينا** и связанной с ним меди, **увеличения свободной сывороточной меди, увеличения суточной экскреции меди с мочой**. Исследуют также скорость выведения радиоактивной меди, проводят морфологическое исследование ткани печени, компьютерную томографию головного мозга и магнитно-резонансную томографию для выявления неврологических изменений; генетическое исследование.

*Морфология*. В печеночной ткани всегда наблюдаются разнообразные изменения: жировая дистрофия гепатоцитов, перипортальный фиброз, субмассивные некрозы гепатоцитов, макронодулярный цирроз. В почках — жировая и гидропическая дистрофия с отложением меди в проксимальных канальцах.

*Лечение*. D-пеницилламин (купренил и другие аналоги) является препаратом выбора. Средняя доза 1000 мг/сутки, постоянный приём. Дозу подбирают индивидуально. При его непереносимости используют триентин (дигидрохлорид тетраэтилена тетрамина). Показана трансплантация печени.

## Недостаточность $\alpha_1$ -антитрипсина

При недостаточности  $\alpha_1$ -антитрипсина поражается печень, в патогенезе заболевания которой играет роль внутривнутрипеченочная аккумуляция  $\alpha_1$ -антитрипсина. Поражение печени четко связывают только с фенотипом PiZZ.

*Клиническая картина* при дефиците  $\alpha_1$ -антитрипсина разнообразна. У 75% больных с типом PiZZ на первом году жизни повышается уровень сывороточных трансаминаз; в неонатальном периоде иногда развивается гепатоцеллюлярная или холестатическая желтуха часто с фатальным исходом, требующая трансплантации печени. Возможно развитие фиброза или цирроза печени, длительно остающегося компенсированным (только 25% больных умирают в детстве). У 15% больных заболевание проявляется в возрасте около 50 лет, чаще у мужчин. Дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина у одного и того же пациента может проявляться поражением печени и легких. У пациентов с криптогенными циррозами повышена частота гетерозигот (MZ).

*Диагноз* основывается на характерной клинической картине и подтверждается измерением сывороточного  $\alpha_1$ -антитрипсина и исследованием фенотипа. Пренатальный диагноз основывается на исследовании амниотической жидкости или культуры амниотических клеток с помощью анализа ДНК.

*Морфология.* В клетках определяются ШИК-положительные глобулы, резистентные к диастазе и дающие положительную реакцию при исследовании иммунопероксидазным методом. При электронной микроскопии определяются комочки белка в расширенном эндоплазматическом ретикулуме, флюоресцирующие при обработке антителами к  $\alpha_1$ -антитрипсину.

*Лечение.* Основным методом лечения при поражении печени является ее трансплантация.

### **Врожденный (идиопатический) гемохроматоз**

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу с локализацией дефектного гена на 6-й хромосоме, характеризуются врожденным нарушением метаболизма железа и накоплением его в различных тканях, преимущественно в печени.

У мужчин встречается в 10 раз чаще, чем у женщин; пик проявлений заболевания отмечается в возрасте 40—60 лет.

*Патогенез* заболевания неизвестен. Имеется связь с повышенной абсорбцией железа в тонкой кишке, контролирующей этот процесс; механизм неизвестен, так же как неизвестна природа генного дефекта. У генетически предрасположенных к заболеванию лиц злоупотребление алкоголем может ускорить накопление железа.

*Клиническая картина:* пигментация кожи, гепатомегалия (печень увеличена, плотной консистенции, чувствительна при пальпации), артропатия, снижение потенции, уменьшение оволосения, поражение поджелудочной железы с развитием инсулинозависимого диабета.

*Морфология.* В местах избыточного отложения железа отмечается реакция фиброзной ткани. Финалом повреждения печени является цирроз с высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (в 15—30% случаев). Поражаются также следующие органы: поджелудочная железа, сердечная мышца, кожа (избыточное отложение меланина), эндокринные железы (кора надпочечников, передняя доля гипофиза, щитовидная железа).

*Диагноз.* Подозрение на гемохроматоз должно возникать при наличии **бессимптомной гепатомегалии с сохраненной функцией печени у мужчин среднего возраста**. Биохимические тесты включают приблизительно двукратное

повышение сывороточного железа; насыщение сывороточного трансферрина в 3 раза превышает норму. Оптимальным способом диагностики является **пункционная биопсия печени**.

*Дифференциальный диагноз* проводится с циррозами печени другой этиологии, алкогольным и вирусным С гепатитами, при которых может наблюдаться повышение сывороточного железа, процента насыщения и сывороточного ферритина.

*Лечение.* Повторные венесекции 1—2 раза в неделю до нормализации уровня сывороточных показателей железа, процента насыщения им трансферрина и содержания ферритина (с 500 мл крови удаляются 250 мг железа, в то время как его содержание в тканях в 200 раз больше); в терминальной стадии — трансплантация печени, выживаемость при которой ниже, чем среди реципиентов с другой патологией печени.

От применения дефероксамина (десферал), связывающим ионы железа и алюминия, в настоящее время отказались, поскольку доказано, что флеботомия эффективнее и безопаснее. В связи с сопутствующим сахарным диабетом назначают инсулин.

## ГРАНУЛЁМЫ ПЕЧЕНИ

Гранулемы печени — мультифакторное поражение печени с развитием воспаления и фиброза или без таковых. Используют термин „гранулематозный гепатит". Однако гепатит не является истинным. Гранулемы печени обнаруживаются в 3—10% случаев при проведении биопсий и чаще бывают вторичными при системных нарушениях, чем первичными.

*Этиология первичных гранулем печени:* первичный билиарный цирроз на ранних стадиях, изредка другие болезни печени.

*Этиология вторичных гранулем печени:* **бактериальные и вирусные инфекции** (туберкулез и другие микобактерии, бруцеллез, туляремия, актиномикоз, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирус), **грибковые поражения, паразитарные инвазии** (шистосомоз, токсоплазмоз и т.д.); **саркоидоз** (печень вовлекается в патологический процесс у 2/3 пациентов, изредка ее патология доминирует в клинике); **лекарства** (аллопуринол, сульфаниламиды и т.д.); **ревматическая полимиалгия и другие коллагенозы, болезнь Ходжкина** и т.д. При отсутствии известной причины заболевания и синдрома возвратной лихорадки, миалгии, слабости и других системных расстройств используется термин „идиопатический гранулематозный гепатит", рассматриваемый некоторыми авторами как вариант течения саркоидоза.

*Патогенез.* Механизм образования гранулемы до конца неясен и рассматривается как попытка „хозяина" защититься от плохо растворимых экзогенных или эндогенных раздражителей.

*Клиническая картина* заболевания обусловлена его этиологией; сама по себе гранулема обычно протекает субклинически с очень небольшой гепатомегалией и желтухой или без нее. Чаще всего функциональные печеночные тесты изменены незначительно, обычно с диспропорциональным увеличением щелочной фосфатазы. Другие лабораторные отклонения связаны с этиологией заболевания.

*Диагноз* ставят на основании гистологического исследования ткани печени.

*Лечение обусловлено этиологией заболевания.*

## **ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

Послеоперационные болезни печени включают умеренные нарушения ее функции в результате хирургического стресса, предоперационной анестезии или больших хирургических вмешательств; послеоперационные холестатические реакции и истинные вирусные посттрансфузионные гепатиты. Важную роль играет исходное состояние печени. У пациентов с заболеваниями печени лапаротомия может способствовать более тяжёлым нарушениям ее функции.

У больных с исходно здоровой печенью наблюдается послеоперационная желтуха чаще в виде мультифакторной смешанной гипербилирубинемии за счет избыточного уровня циркулирующего билирубина и сниженного печеночного клиренса. При этом гемолиз, сепсис, резорбция гематом, гемотрансфузии, транзиторная гипотензия во время анестезии или периоперационный шок могут приводить к ишемии печени, что сопровождается кратковременным повышением сывороточных трансаминаз и умеренно выраженной желтухой.

Холестатические реакции наблюдаются в виде доброкачественного внутрипеченочного холестаза, патогенез которого неизвестен; состояние развивается после больших хирургических абдоминальных или кардиоваскулярных вмешательств, разрешается самостоятельно. Холестаз развивается у пациентов, находящихся на длительном парентеральном питании.

**ХИРУРГИЯ ПЕЧЕНИ.** Впервые в Сибири профессором, д.м.н. В.А.Рудаковым было создано отделение хирургии печени на базе МСЧ №10, где проводятся уникальные операции по резекции печени при различных патологических состояниях (эхинококкоз, альвеококкоз, абсцессы и кисты печени, первичный и метастатический рак, гемангиомы и другие); накоплен опыт по дооперационному и послеоперационному ведению больных, получены хорошие результаты по восстановлению всех функций печени после обширных резекций.

## **СОСУДИСТЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ**

### **Патология печеночной артерии**

Врожденные аномалии печеночной артерии включают различные варианты ее положения и формы, развитие aberrантных артерий.

*Клинические симптомы*, как правило, отсутствуют; состояние имеет значение при хирургических вмешательствах. Оклюзия печеночной артерии обуславливается тромбозом (узелковый периартериит, полицитемия, последствия ангиографии, внутриартериального введения противоопухолевых лекарств), эмболией, абдоминальной травмой или хирургическим лигированием. Исход окклюзии печеночной артерии различен в связи с индивидуальными особенностями кровоснабжения печени и хорошей коллатеральной сетью; в ряде случаев состояние приводит к развитию ишемического инфаркта печени. Аневризмы печеночной артерии обычно являются вторичной патологией при инфекциях, атеросклерозе, узелковом периартериите, травмах; при больших размерах могут приводить к сдавлению печеночных протоков. Наиболее серьезным осложнением является разрыв аневризмы, что сопровождается высокой смертностью. Прорыв аневризмы чаще наблюдается в общий желчный проток, брюшную полость, прилежащие полые органы.

*Лечение* проводят методом трансартериальной эмболизации аневризмы или хирургическим путем.

### **Венооклюзионная болезнь**

Характеризуется облитерацией мелких печеночных вен и венул без поражения более крупных печеночных стволов. Заболевание приводит к ишемии, некрозу гепатоцитов, повреждению синусоидальных клеток; чаще встречается у детей и в определенных географических зонах (Ямайка). К этиологическим факторам относят гепатотоксины (афлатоксины, алкоголь, азатиоприн, противоопухолевые лекарства), радиацию, нарушения иммунного ответа по типу заболевания „трансплантат против хозяина". Клинически может проявляться портальной гипертензией с циррозом печени или без него; иногда протекает в форме острой печеночной недостаточности.

### **Синдром Бадда—Киари**

Развивается в результате препятствия для печеночного венозного тока, как правило, в результате тромбоза основных печеночных вен.

*Этиология:* гиперкоагуляционные состояния, травма живота, прием оральных контрацептивов, локализованные в области печеночных вен опухоли, беременность.

*Клинические симптомы:* абдоминальная боль, большая гладкая болезненная печень, резистентный асцит, умеренная желтуха.

*Диагноз* подтверждают методом доплеровского УЗ-сканирования, печеночной венографией. Гистологически выявляют признаки венозного застоя.

*Лечение:* фибринолитические и антикоагулянтные препараты только при условии возможности быстрой ликвидации тромба как причины патологического состояния; хирургическое лечение — порто-кавальное шунтирование и трансплантация печени.

### **Тромбоз портальной вены (ТПВ)**

*Этиология:* воспалительные процессы (абсцесс печени, панкреатит, холангит, умбиликальная инфекция у детей в неонатальном периоде и т.д.), цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, беременность; состояния, вызывающие стаз в системе портальной вены: сердечная недостаточность, констриктивный перикардит, сдавление портальной вены извне и т.д. Приблизительно у половины больных причины развития ТПВ остаются неизвестными.

*Клиническая картина* определяется локализацией, протяженностью, скоростью развития ТПВ, исходным состоянием печени; часто проявляется **кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода**. Сочетание ТПВ с тромбозом мезентериальных сосудов, как правило, бывает фатальным. Исходом данного состояния всегда является **портальная гипертензия**.

*Диагноз* устанавливают при ангиографии; УЗИ и КТ имеют относительную ценность; клинически ТПВ нужно предполагать, если портальная гипертензия сочетается с нормальной гистологической картиной печени. Как правило, проводят хирургическое лечение — портосистемное шунтирование.

## Сосудистые расстройства печени, связанные с системными нарушениями

**Острая сердечная недостаточность** часто сопровождается ишемией печени с повышением уровня сывороточных трансаминаз до уровней, характерных для острого гепатита. Гистологически выявляют некрозы гепатоцитов и застой в зоне 3. При **хронической сердечной недостаточности** печень плотная, часто развивается фиброз, редко — цирроз. **Серповидно-клеточная анемия** может ассоциироваться с синдромом Бадда—Киари, но чаще приводит к нарушению синусоидального кровотока за счет тромбирования синусоидов агрегатами эритроцитов, что ведет к фокальным некрозам и застою. В последнем случае клиническая картина может соответствовать острому гепатиту. При **болезни Рандю—Ослера** в печени можно обнаружить телеангиэктазии, гемангиому, фиброз и цирроз.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Апросина З.Г.. Хронические диффузные заболевания печени (современные тенденции). Клиническая фармакология и терапия. №1. Том 5. 1996. С.14-18.
2. Балаян М.С., Михайлов М.И. Энциклопедический словарь - вирусные гепатиты. Изд.2-е, переработанное и дополненное. М.: Амипресс, 1999. – 304 с.
3. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Усанкова И.Н. и др. Болезни печени, ассоциированные с алкоголем. Практикующий врач. №13. Том 2. 1998. С.29-30.
4. Инфекция вирусом гепатита В: перспективы лечения. Клиническая фармакология и терапия. №1. Том 8. 1999.
5. Карнейро де Мура М. Неалкогольный стеатогепатит. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. №3, 2001. С.12-15.
6. Лечение основных проявлений болезней печени. Вирусы и печень. Интерферон- $\alpha$  в лечении вирусного гепатита. Алкогольное поражение печени. Диагностика и лечение гепатита С. Печёночная энцефалопатия. Вакцины против гепатита. Октреотид (сандостатин) при желудочно-кишечных кровотечениях. Клиническая фармакология и терапия. №1. Том 5. 1996. С.4-14.
7. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Хронический гепатит С; актуальные вопросы диагностики и лечения. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. №3, 2001. С.7-11.
8. Павлов Ч.С. Гепатит С: естественное течение и подходы к терапии. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. №3, 2001. С.2-6.
9. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. Изд.2-е, переработанное и дополненное. М.: Медицина. 1993. 480с.
10. Подымова С.Д., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печёночная энцефалопатия: применение Гепата-Мерца и методы контроля его эффективности. Клиническая фармакология и терапия. №1. Том 5. 1996. С.19-21.
11. Справочник практического врача по гастроэнтерологии/Под редакцией академика РАМН В.Т.Ивашкина, засл. деятеля науки, профессора С.И.Рапопорта. М.: Советский спорт, 1999.-432с.
12. Стандарты диагностики и лечения болезней органов пищеварения Минздрава РФ от 17.04.1998г.