

ПРИОРИТЕТНЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «ОБРАЗОВАНИЕ»

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

П.П. ОГУРЦОВ, Н.В. МАЗУРЧИК

**КУРС КЛИНИЧЕСКОЙ
ГЕПАТОЛОГИИ**

Учебное пособие

Москва

2008

**«Создание комплекса инновационных образовательных программ
и формирование инновационной образовательной среды, позволяющих
эффективно реализовывать государственные интересы РФ
через систему экспорта образовательных услуг»**

Экспертное заключение –

кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и профессиональных
болезней ММА им. И.М. Сеченова Росздрава *Т.Н. Лопаткина*

Огурцов П.П., Мазурчик Н.В.

Курс клинической гепатологии: Учеб. пособие. – М.: РУДН, 2008. –
178 с.: ил.

«Курс клинической гепатологии» содержит современные представления о патоморфологии и патофизиологии печени, методах обследования, включая фибросканирование и биопсию печени. Рассматриваются основные нозологические формы поражения печени, а также подходы к этиологическому и патогенетическому лечению, контролю за проводимой терапией. Большое внимание уделяется новейшим областям знания в гепатологии – противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов, лечению острого алкогольного гепатита, патогенезу и тактике ведения неалкогольного стеатогепатита, перспективам трансплантации печени. При изложении курса используются базовые понятия доказательной медицины.

Пособие предназначено для реализации дополнительной образовательной подготовки врачей-гастроэнтерологов, терапевтов и инфекционистов, сотрудников медицинских факультетов высших учебных заведений и образовательных учреждений.

Учебное пособие выполнено в рамках инновационной образовательной программы Российского университета дружбы народов, направление «Комплекс экспортноориентированных инновационных образовательных программ по приоритетным направлениям науки и технологий», и входит в состав учебно-методического комплекса, включающего описание курса, программу и электронный учебник.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ГЛАВА 1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ	5
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ	7
2.1. Клинические методы исследования. Клиническая картина заболеваний печени. Малые и большие печеночные знаки. Внепечёночные проявления болезней печени	7
2.2. Биохимические маркеры поражения печени: оценка активности, холестаза, синтетической функции, неинвазивная диагностика фиброза	11
2.3. Инструментальные методы обследования печени: возможности и диагностическая ценность эндоскопических, лучевых, ультразвуковых, радиоизотопных методов. Фибросканирование и биопсия печени	13
ГЛАВА 3. ОСНОВНЫЕ ГЕПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ	23
3.1. Печеночная недостаточность	23
3.2. Портальная гипертензия. Гиперспленизм	29
3.3. Печеночная энцефалопатия	41
3.4. Асцит. Современная стратегия терапии. Спонтанный бактериальный перитонит	47
3.5. Синдром холестаза. Симптоматическая терапия при холестазе	55
ГЛАВА 4. ОСТРЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ	62
4.1. Острые вирусные гепатиты с энтеральным путем передачи (А, Е)	62
4.2. Острый вирусный гепатит В. Коинфекция и суперинфекция В+D	65
4.3. Острый гепатит С	69
ГЛАВА 5. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С: КЛИНИКА, ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ, СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ	73
ГЛАВА 6. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В: КЛИНИКА, ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ, СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ	84
ГЛАВА 7. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В+D. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЕ	93

ГЛАВА 8. АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ	95
ГЛАВА 9. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ	108
ГЛАВА 10. АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ: АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ, ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ, ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ	114
ГЛАВА 11. ГЕМОХРОМАТОЗ. БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА–КОНОВАЛОВА. ГЛИКОГЕНОЗЫ	125
ГЛАВА 12. НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ. ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ, ЛЕЧЕНИЕ	129
ГЛАВА 13. ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ: ЗАСТОЙНАЯ ГЕПАТОПАТИЯ, КАРДИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ, ГИПОКСИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ	137
ГЛАВА 14. ПЕЧЕНЬ И БЕРЕМЕННОСТЬ	142
ГЛАВА 15. ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ. СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ. ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ОПЕРАТИВНЫМ ПОСОБИЯМ. .	153
ГЛАВА 16. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ	157
ОПИСАНИЕ КУРСА И ПРОГРАММА	164

ГЛАВА 1.

АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Печень – самая крупная железа в организме человека, вес ее колеблется от 1,5 до 2 килограммов. Печень фиксирована к диафрагме. Доказано участие диафрагмальных нервов в её иннервации. В печени выделяют четыре доли: правую, левую, а также квадратную и хвостатую в составе правой доли. Печень покрыта соединительной тканью – капсулой Глиссона, нити которой проникают в паренхиму органа и формируют строму печени.

Приток крови к органу идёт по двум сосудам. Печеночная артерия доставляет кровь, насыщенную кислородом, для питания печеночной ткани. Воротная вена собирает кровь из всего желудочно-кишечного тракта и селезенки. У неё нет клапанов. Портальная вена имеет анастомозы (обходные протоки в норме закрытые) с прямокишечными венами: верхней, средней и нижней. Благодаря этим венозным соединениям печень играет важную роль в деятельности почек, селезенки, желудка, сердца и других органов. Своеобразие воротной вены заключается в том, что она начинается и заканчивается капиллярами.

Оба сосуда входят в печень в области складок печёночно-двенадцатиперстной складки – ворот печени, делятся на более мелкие, образуя капилляры (синусоиды).

Отток крови от органа идёт по системе печеночных вен.

Сосудистая анатомия печени описана французским хирургом Couinaud C. в 1952 г. Он и другие исследователи показали, что внутренняя структура кровеносных и желчных путей не соответствует внешним признакам деления печени на четыре доли. В соответствии с внутриорганной структурой печень можно разделить на две почти равные доли, граница которых проецируется по линии, проведенной от ложа желчного пузыря до

выхода нижней полой вены из соответствующей ямы печени. По этой границе внутри печени имеется малососудистый промежуток, используемый в хирургии при удалении доли печени. Двухдолевая структура печени подкрепляется наличием двух ветвей печеночной артерии, воротной вены и желчного протока. В пределах разветвления сосудов печени третьего порядка формируются до некоторой степени обособленные участки паренхимы печени с малососудистыми промежутками между ними, получившие в новой классификации название сегментов печени.

По Couinaud печень состоит из 8 функциональных сегментов. Сегменты получают кровь как из воротной вены, так и из печеночной артерии. Отток крови осуществляется через правую, левую и среднюю печеночные вены. Кровь от хвостатой доли (сегмент 1) по дорсальным печеночным венам оттекает непосредственно в нижнюю полую вену. Сосудистое строение печени учитывается при выполнении ее резекции.

Печеночный кровоток более медленный по сравнению с другими органами. Давление в воротной вене по сравнению с венами других областей больше – от 7 до 14 мм рт. ст. От $\frac{1}{3}$ до $\frac{1}{2}$ всей лимфы происходит из этого органа.

Основная структурная единица печени – **печёночная долька или ацинус**. Их главным функциональным компонентом является **печёночная балка** – 15–30 гепатоцитов, расположенных в один ряд. С одной стороны балки в неё входят печёночные артериолы и концевые ветви воротной вены, с другой – из неё выходит центральная вена. Желчь оттекает через каналы в противоположном току крови направлении. Гепатоциты отличаются друг от друга набором ферментных систем, рецепторов, субклеточных структур. В результате, состав плазмы, протекающей через синусоид, претерпевает изменения. Зональность печёночной балки позволяет поддерживать гомеостаз организма за счёт регулирования метаболизма белков, гормонов, углеводов и жиров.

Печень является одновременно органом пищеварения, кровообращения и обмена веществ. Углеводный, жировой, белковый, водный, минеральный, пигментный, витаминный обмены в организме, защитные и обезвреживающие ферментативные и выделительные функции, направленные на поддержание гомеостаза связаны с функцией печени. Токсичные соединения индол, скатол, тирамин соединяются в печени с серной и глюкуроновой кислотами, образуя мало ядовитые эфирносерные кислоты, которые выводятся затем в кишечник.

Образование мочевины идёт в печени. Мочевина, как конечный продукт белкового обмена, выводится почками. Функции печени и функции почек тесно связаны. Печень участвует в процессе гемолиза (естественного распада эритроцитов), идущего в селезенке, в кровяном русле; этот процесс заканчивается в печени желчеобразованием. Желчеобразование является специфической функцией печени. Желчные пути снабжены гладкомышечными волокнами, благодаря чему они могут активно эвакуировать желчь. Резервуар желчи – желчный пузырь находится на нижней поверхности правой доли печени. Пузырный и общий печёночный протоки сливаются, образуя общий желчный проток, который в месте своего выхода в двенадцатиперстную кишку окружён сфинктером Одди.

ГЛАВА 2.

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

2.1. Клинические методы исследования. Клиническая картина заболеваний печени. Малые и большие печеночные знаки. Внепечёночные проявления болезней печени

Расспрос. При острых поражениях печени жалобы на боли в области правого подреберья, лихорадку, желтуху, обесцвеченный кал, потемнение

мочи почти сразу заставляют врачей думать о вовлечение этого органа в патологический процесс. Однако при хронических заболеваниях печени жалобы больных длительное время могут оставаться неспецифичными – слабость, утомляемость, расстройства сна, снижение настроения.

Тем не менее, последовательный классический расспрос больного позволяет заподозрить заболевание печени при минимуме симптомов. Возраст, профессия, пол, этническая принадлежность больного, семейный анамнез, ранее перенесенные болезни, социальный статус в значительной мере способствуют скорейшей постановке правильного диагноза. Молодой возраст, потеря работы или проблемы с учёбой заставляют думать о злоупотреблении психоактивными веществами (алкоголь, наркотики) и сопутствующих этому заболеваний печени. Сопутствующая неврологическая симптоматика у молодых людей – о болезни Вильсона–Коновалова, сопутствующий сахарный диабет и повышенная масса тела – о неалкогольной жировой болезни печени. Появление кожного зуда у женщин средних лет – о первичном билиарном циррозе.

Объективное исследование

Большие печёночные знаки (основные печёночные симптомы)

Хронические заболевания печени, как правило, длительно не проявляются никакими симптомами. Наиболее частым, порою единственным их клиническим проявлением является один из ключевых печёночных симптомов – гепатомегалия.

Менее частыми, но достаточно специфичными для патологии печени являются желтуха, кожный зуд, увеличение селезенки, которые также принято относить к категории основных печеночных симптомов.

Желтуха наиболее часто наблюдается при остром гепатите (вирусном, токсическом) и на поздней стадии поражения печени – при циррозе печени. При хроническом гепатите желтуха наблюдается достаточно редко – только при выраженных обострениях заболевания. Желтухой (а также

кожным зудом) наиболее часто проявляются так называемые холестатические аутоиммунные заболевания печени – первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит. Желтуха и кожный зуд являются также признаками заболевания желчных путей, особенно если они сочетаются с болями в правом боку, повышением температуры тела. Причиной желтухи в таких случаях является нарушение оттока желчи, например из-за наличия камня в желчном протоке, а не поражение клеток печени.

Боль в правом подреберье, где располагается печень, при хронических гепатитах и циррозе печени наблюдается редко и может быть обусловлена сопутствующим поражением желчного пузыря, желчных протоков, либо располагающихся близко 12-перстной кишки, кишечника. Ткань печени не имеет нервных окончаний и поэтому даже при очень тяжелом ее поражении (цирроз печени) болевые ощущения, как правило, отсутствуют. Нервные окончания имеются в тонкой капсуле, покрывающей поверхность печени. При значительном увеличении печени за счет растяжения ее капсулы наблюдаются тупые болевые ощущения, тяжесть в правом подреберье.

При увеличении селезенки тяжесть и неприятные ощущения возникают в левом подреберье.

Малые печёночные знаки

При хронических заболеваниях печени могут встречаться симптомы, которые наблюдаются и при других, непечёночных заболеваниях. Однако, одновременное наличие нескольких из них должно ориентировать врача на выявление хронической патологии печени. Это – так называемые «малые печёночные знаки», которые выявляются при внешнем осмотре в виде:

- сосудистых телеангиэктазий («звездочки», «паучки») на коже верхней половины туловища;
- эритемы ладоней («печеночные ладони»);
- «лакового языка» малинового цвета – «печеночный язык»;
- характерного тремора пальцев рук и высунутого языка;

- желтушности склер
- контрактуры Дюпюитрена, резко укорачивающая сухожилия сгибателей пальцев кисти.

Нередки ксантелазмы, ксантомы, пальцы в виде барабанных палочек, у мужчин – гинекомастия, нарушение роста волос на подбородке и в подмышечных впадинах.

Тщательная оценка малых печёночных симптомов способствует постановке правильного диагноза. Так, например, контрактура Дюпюитрена встречается при сахарном диабете, иногда имеет семейный характер, гинекомастия – при эндокринных нарушениях, а тремор пальцев рук – при паркинсонизме, тиротоксикозе. Одновременное же их наличие у конкретного больного (больной) делает высоко вероятным диагноз алкогольной болезни печени.

Внепечёночные проявления хронических заболеваний печени

При хронических заболеваниях печени в отсутствие «печеночных» симптомов нередко наблюдаются так называемые «непечёночные» проявления: слабость, недомогание, боли в суставах, мышцах, высыпания или кровоизлияния на коже, «сухой синдром» (синдром Шегрена), изменения периферической крови (анемия или другие), признаки поражения почек (изменения в анализах мочи). Часто выявляют анемию, лейко- и тромбоцитопению, повышение СОЭ, гипербилирубинемия, особенно при билиарном циррозе. Нередко эти симптомы становятся своеобразной «маской» хронических заболеваний печени, в результате чего больные часто первоначально обращаются к специалистам другого профиля – ревматологам, дерматологам, гематологам, нефрологам, эндокринологам, офтальмологам и т.д. В ряде случаев внепечёночные проявления могут становиться ведущей патологией, определяющей прогноз заболевания (миокардит, альвеолит, гломерулонефрит, тромбоцитопения и др.).

2.2. Биохимические маркеры поражения печени: оценка активности, холестаза, синтетической функции, неинвазивная диагностика фиброза

Общепринятым стандартом оценки функции печени является биохимическое исследование. Отдельные биохимические тесты сами по себе не обладают высокой чувствительностью или специфичностью по отношению к какому-либо заболеванию печени. Но их отклонение от нормы, особенно одновременное нескольких из них, является важным скрининговым признаком патологии печени, требующим углублённой диагностики, включая инвазивные методы исследования (например, биопсию).

Повышение активности внутриклеточных аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) чаще всего указывает на гепатоцеллюлярный некроз и может встречаться при поражениях печени любой природы. Чаще всего – при алкогольном, вирусном, лекарственном, аутоиммунном и ишемическом гепатитах. Соотношение показателей активности АСТ/АЛТ более чем в 2 раза характерно для алкогольной болезни печени.

Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) повышается при инфильтративных, лекарственных токсических поражениях, заболеваниях желчных путей.

Повышенная активность гамма-глутамил транспептидазы (ГГТ) наблюдается при алкогольном поражении печени, при холестазе, помогает дифференцировать печёночную и внепечёночную (из костной ткани) природу повышения активности ЩФ.

Снижение показателей альбумина (период полу-жизни – 3 недели), протромбина, холинэстеразы, отражают снижение синтетической функции печени.

Повышение уровня билирубина наблюдается при поражении гепатоцитов, патологии желчевыводящих путей, функциональных особенностях билирубин-превращающих ферментов (гипербилирубинемия по типу син-

дрома Жильбера), может иметь внепечёночное происхождение (гемолиз).

Альфа-фетопротеин (α -ФП) появляется в крови при первичном раке печени, но также и при других опухолях (яичек, желудочно-кишечного тракта) и вирусном гепатите (как белок воспаления).

Одновременное или по отдельности повышение активности АСТ, АЛТ, ЩФ – основной скрининговый признак патологии печени. Изменение данных тестов характерно для большинства острых и хронических заболеваний печени, что является поводом для дальнейшей углублённой диагностики с выходом на конкретные заболевания.

Конечным результатом различных патологических процессов в печени могут стать фиброз, цирроз и рак печени. Циррозогенные фиброзирующие процессы в печени могут протекать без клинически очерченных проявлений, латентно, например, при неалкогольной жировой болезни печени. В этих случаях цирроз печени нередко диагностируется только на поздних стадиях болезни и может выглядеть как криптогенный (неизвестной этиологии). Биопсия печени является способом этиологической диагностики заболеваний печени, даёт информацию о выраженности воспалительного процесса и фиброза. Однако динамическое наблюдение за естественным течением заболевания или эффективностью этиотропной, антифибротической терапии с помощью биопсии затруднено в связи с инвазивностью метода, существующим небольшим, но всё же риском жизнеопасных осложнений (летальность до 0,3%), неравномерностью распределения зон фиброза в ткани печени. Если этиология поражения печени установлена биохимическими, серологическими, иммунологическими и/или молекулярными методами, то применение биопсии печени для определения степени фиброза становится малооправданной, учитывая инвазивность метода и негетерогенность фиброза в печени. Кроме того, могут иметься противопоказания для проведения биопсии, например, тромбоцитопения.

Обойти трудности и ограничения метода биопсии печени помогают серологические маркеры фиброгенеза и фибролиза. К ним относятся коллагеназы и их ингибиторы, продукты синтеза коллагена, гликопротеиды и полисахариды (гиалуроновая кислота, YKL-40).

Серологические маркеры фиброза неспецифичны для печёночной ткани. Однако их комбинирование с косвенными маркерами поражения печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубином, числом тромбоцитов) делает такой комплекс более информативным для определения степени фиброза печени за счёт увеличения специфичности [Imbert-Bismut F. et al, 2001]. Например, диагностическая панель тестов FibroTest (Biopredictive, Франция) включает определение уровней ГГТ, общего билирубина, аполипопротеина α_1 , β_2 -макроглобулина и гаптоглобина. Из данных показателей с учетом возраста больного и пола вычисляется индекс, позволяющий при высокой чувствительности и специфичности определить стадию фиброза печени. Благодаря применению FibroTest число необходимых биопсий может быть сокращено почти наполовину. Показана достаточно высокая диагностическая точность серологических систем оценки фиброза печени – 80% для выявления выраженного фиброза и 92% для цирроза печени [Stauber R.E., Lackner C, 2007].

Комбинированные системы неинвазивной диагностики фиброза не лишены ограничений по применению. Противовирусная и противовоспалительная терапия, гемолиз (связанный с рибавирином), синдром Жильбера, артриты, заболевания соединительной ткани могут делать результаты тестов невалидными.

2.3. Инструментальные методы обследования печени: возможности и диагностическая ценность эндоскопических, лучевых, ультразвуковых, радиоизотопных методов. Фибросканирование и биопсия печени

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) или МРТ (см. ниже) помогают оценить характер поражения билиарного тракта с желтухой.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени при использовании сканеров с высокой разрешающей способностью позволяет уточнить многие морфологические образования, например желчные протоки, воротную вену и ее расширение. Большой чувствительностью и специфичностью обладает доплеровское УЗИ. УЗИ лучше выявляет очаговые изменения.

Компьютерная томография (КТ) применяется для выявления патологии печени при помощи компьютерной обработки данных рентгеновского облучения организма. КТ дает изображение печени в виде последовательных горизонтальных срезов, что позволяет выявлять не только очаговые образования, их консистенцию даже при небольших их размерах. КТ выявляет и диффузные изменения при циррозе, жировой дистрофии, накоплении железа.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – сканирующий метод диагностики, сравнимый по своим возможностям с КТ. МРТ использует магнитное поле и радиочастотное излучение для создания трехмерных изображений нормальных и патологических тканей. В отличие от других методов лучевой диагностики, МРТ наиболее информативно визуализирует именно мягкие ткани, а не костную систему. Уникальной особенностью МРТ является возможность получения изображения во всех плоскостях, а также объемные изображения органов и кровеносных сосудов без применения контрастных веществ.

Радиоизотопное сканирование проводится с помощью растворов радионуклидных препаратов (раствор коллоидного золота ^{198}Au , ^{131}I -бенгальская розовая, $^{98\text{m}}\text{Tc}$ -коллоид и др.), которые после внутривенного введения избирательно поглощаются ретикулоэндотелиальными клетками печени. После внутривенного введения радиоактивного препарата регист-

рируют динамику его накопления в печени и селезенке, используя специальные гамма-камеры, позволяющие визуализировать распределение радионуклидов в этих органах. Метод позволяет выявлять очаговые изменения, не дифференцируя кистозные и солидные образования. На сканограммах нормальной печени максимальное накопление радионуклида определяется в центре правой доли, меньшее – в левой доле и по периферии органа. При очаговых образованиях печени, размеры которых превышают 30–40 мм, на сканограммах определяются дефекты накопления радионуклидов. При хронических гепатитах и жировом гепатозе на сканограммах заметно увеличение размеров печени без значительного изменения формы и конфигурации органа, а также снижение поглощения радиоактивного препарата. При циррозах печени чаще выявляется неодинаковое увеличение размеров правой и особенно левой доли печени, неравномерность распределения радионуклида в ткани печени, снижение контрастности изображения за счет уменьшения поглощения изотопа клетками печени, а также более или менее выраженное накопление изотопа в селезенке.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) использует радиоактивные метки для выявления усиленной метаболической активности отдельных органов, которой сопровождается злокачественный рост тканей. В отличие от других методов визуализации ПЭТ отражает физиологические и биохимические процессы, происходящие в организме на субклеточном и молекулярном уровнях. Для выявления злокачественных опухолей и их метастазов наиболее широко используется аналог глюкозы – ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ), которая является маркером углеводного обмена. В основе диагностики злокачественных опухолей методом ПЭТ лежат особенности обмена веществ в злокачественных клетках, в частности повышенный гликолиз, поэтому злокачественные опухоли и метастазы при ПЭТ визуализируются на фоне здоровых тканей как «горячие» очаги, что позволяет определять новообразования и метастазы любой локализа-

ции при исследовании всего тела. Сочетание ПЭТ- и КТ-методов дает возможность врачу получить представление об анатомических особенностях органов и об их функционировании.

Фибросканирование (эластометрия) печени – современный неинвазивный метод косвенной диагностики **фиброза** и **цирроза печени**.

Степень фиброза печени – высоко достоверный показатель прогрессирования заболевания печени, один из главных факторов прогноза неблагоприятного исхода болезни. Определение этого параметра до и после лечения позволяет оценивать эффективность проводимой терапии.

Биопсия печени – золотой стандарт в определении фиброза печени. Однако данная процедура является инвазивной и, вследствие этого, травмоопасна, может быть причиной летальных исходов. Эта методика не подходит для краткосрочного мониторинга состояния процессов печени. Возможны ошибки интерпретации даже у одного и того же специалиста-морфолога, выполняющего гистологическую оценку биоптата. Необходимо также учитывать неравномерность распространения коллагеновых волокон в печеночной ткани, что иногда ведет к объективной недооценке выраженности фибротических изменений.

Новый инструментальный способ оценки фиброза печени основан на определении жесткости органа с помощью кратковременной эластографии – фибросканирования («ФиброСкан», «Эхосенс», Франция). Аппарат «ФиброСкан» позволяет за короткий промежуток времени (5–7 минут) определить степень выраженности фибротических изменений печени. Основная рабочая часть аппарата представлена ультразвуковым преобразовательным датчиком, в который установлен источник колебаний средней амплитуды и низкой частоты. Генерируемые им колебания передаются на подлежащие исследуемые ткани печени и создают упругие волны, подвергающие модуляции отраженный ультразвук.

Скорость распространения упругих волн определяется эластичностью печеночной ткани. Суммарный объем подвергающейся исследованию печеночной ткани составляет в среднем 6 см³, что многократно превышает таковой при пункционной биопсии. Используемый в аппарате метод 2-D эластометрии, в отличие от УЗИ, оценивает не плотность тканей, а их эластичность. Результаты эластометрии выражаются в килопаскалях (кПа), которые сравнивались с гистологическим исследованием фиброза при биопсиях у тех же больных. Это позволяет распределять больных по стадиям фибротических изменений от F0 до F4 по системе METAVIR. Результаты эластографии удовлетворительным образом коррелируют со степенью фиброза печени, особенно – выраженной: F3–4. Наибольший опыт изучения степени фиброза печени с помощью эластографии накоплен у больных хроническим гепатитом C, которым производилась биопсия печени. Эти данные легли в основу современных шкал сравнения плотности печёночной ткани, полученной при фибросканировании, и степени фиброза – при биопсии.

Исследование технически несложно, безболезненно, практически не имеет противопоказаний и может проводиться без предварительного обследования и подготовки пациента в амбулаторных условиях. Работа на «ФиброСкане» не требует длительного специального обучения врача, наличия в медицинском учреждении морфолога, владеющего классификациями активности гепатита и распространенности фиброза. Результат эластографии интерпретируется сразу после выполнения исследования. Данная диагностическая процедура может повторяться пациенту неоднократно, что весьма актуально при диспансерном наблюдении и контроле эффективности лечения. Метод не требует значительных материальных затрат и не ограничивает трудоспособность пациентов (www.hepatocentre.ru).

Наибольшая диагностическая точность исследования (91–96%) отмечается у пациентов со стадиями F3 и F4. Для клинической практики наибо-

лее важно определение именно тяжелого фиброза, представляющего собой один из основных показателей неблагоприятного прогноза хронических заболеваний печени. Кроме того, пациенты с формирующимся или сформированным циррозом нередко имеют противопоказания к пункционной биопсии печени (тромбоцитопения и др.) при скудной клинической симптоматике, затрудняющей диагностику.

При начальных степенях фиброза точность метода несколько ниже – 87–93%. Для более точной диагностики, особенно ранних стадий фиброза печени, может быть использовано сочетание фибросканирования и тест-систем сывороточных маркёров фиброза. Комбинированное использование эластометрии и сывороточных маркёров фиброза оправдано для диагностики слабовыраженного фиброза. В спорных ситуациях, когда наблюдается рассогласованность результатов эластометрии и тестирования фиброза с помощью сывороточных маркёров, рекомендуется проведение биопсии печени.

Биопсия печени: показания, противопоказания, методики проведения. Шкалы оценки воспаления и фиброза

Биопсия печени – извлечение фрагмента печеночной ткани из живого организма с целью установления диагноза заболевания путем гистологического исследования. Гистологическое исследование биоптатов печени признано золотым стандартом диагностики хронического гепатита.

Биопсия печени позволяет уточнить природу болезни, оценить активность патологического процесса и степень повреждения органа в соответствии с современными классификациями гистологической активности и фиброза, прогнозировать течение заболевания и эффективность терапии, оценить результаты противовирусной терапии при повторных биопсиях.

Биопсия печени производится в ходе оперативных вмешательств на брюшной полости (например, резекция части органа при подозрении на первичный раковый или метастатический процесс), при лапараскопии ор-

ганов брюшной полости, но чаще всего – чрезкожным способом с помощью специальных игл.

Чрезкожная пункционная биопсия печени впервые была выполнена Паулем Эрлихом (Германия) в 1883 г. В настоящее время существуют две основные методики проведения чрезкожной пункционной биопсии печени:

1. Классическим «слепым» методом, когда с помощью ультразвукового исследования только выбирается место для проведения пункции;
2. С помощью ультразвукового контроля непосредственно за наведением пункционной иглы. Результативность пункционной биопсии под ультразвуковым контролем составляет 98,5%.

Существуют три различных типа игл для проведения биопсии печени: аспирационные, режущие и пружинные. Непосредственно перед биопсией место введения иглы подвергается местной анестезии.

Процедура биопсии происходит очень быстро – обычно за несколько секунд. Образцы печеночной ткани могут быть длиной от 1 до 3 см и 1,2 – 2 мм в диаметре. Это составляет примерно 1/50 000 от общей массы печени.

Обстоятельствами, ограничивающими диагностическую ценность чрезкожной биопсии печени, являются, в первую очередь, малый объём полученного материала, масса которого в среднем составляет порядка 50 мг, т.е. 0,003% массы печени. Информативным считается биоптат, содержащий не менее 3–4 портальных трактов. Для определения степени фиброза длина столбика ткани должна быть не менее 10 мм. Однако, даже если соблюдены минимальные требования к биопсийному материалу, необходимо учитывать, что заключение гистолога основано на изучении очень небольшого участка печеночной ткани, который способна захватить пункционная игла, и не всегда соответствует реальному состоянию печени в целом.

Существует ряд противопоказаний и ограничений к проведению биопсии печени:

1. Нарушения в системе свертывания крови (протромбин <60%, число тромбоцитов <60 тыс./мкл, время кровотечения >10 мин.);
2. Повышенное давление в желчных путях;
3. Аллергические реакции на обезболивающие препараты;
4. Нередко встречающийся негативный настрой пациента в отношении данной процедуры (психологический дискомфорт, болезненность).

Биопсия печени не лишена риска развития осложнений, особенно при её выполнении так называемым «слепым» методом – без ультразвукового контроля за наведением пункционной иглы. Различают местные и общие осложнения при чрезкожной пункционной биопсии печени.

Местные – осложнения, связанные с введением в органы и ткани пункционной иглы. К ним относятся: повреждение соседних органов, плевропульмональные повреждения, кровотечение, желчный перитонит, воздушная эмболия, нагноение и др.

Общие – осложнения, связанные с ответной реакцией организма на отдельные компоненты пункций. Среди них встречаются: болевой симптом, вагусные симптомы (головокружение, тошнота, потоотделение, гипотензия, коллапс-симптомы), аллергические реакции на средства премедикации и пр.

Количество летальных исходов после чрезкожной пункционной биопсии варьирует от 0 до 3,3 на 1 000. Хирургические осложнения (пневмоторакс, прокол других органов, кровотечения) главным образом встречаются при «слепой» биопсии.

Основная ценность биопсии заключается в возможности определения этиологии болезни, стадии воспаления печени, степени ее повреждения и величины фиброза.

Современная классификация хронических гепатитов обязывает морфолога использовать количественный (ранговый) метод для определения активности процесса (индекс гистологической активности – ИГА) и стадии

процесса, степени его хронизации (индекс фиброза – ИФ), который впервые был предложен R.G. Knodell в 1981 г. Окончательный диагноз ХГ должен базироваться на трех критериях:

1. этиологии;
2. степени активности (воспаления);
3. стадии заболевания (фиброза).

Шкалы оценки воспаления и фиброза.

В настоящее время апробированными являются полуколичественные шкалы оценки воспаления и фиброза METAVIR (1996), Ishak K. et al. (1995), Knodell R.G. et al. (1981), Scheuer P.J. (1991), V.Y. Desmet et al. (1994). Американское общество по изучению болезней печени (2004) рекомендует к широкому практическому применению системы K. Ishak и соавт. (1995) и METAVIR (1996).

В шкале Ishak K. и соавт. (1995) используется полуколичественный гистологический индекс активности – балльная оценка разных компонентов повреждения. Степень активности хронического гепатита определяется тяжестью, выраженностью и глубиной некро-воспалительного процесса. Индекс гистологической активности (ИГА) определяет слабую, умеренную, либо выраженную степень активности процесса. ИГА определяется в большей степени выраженностью некроза, а не воспаления. ИГА помогает формулировать диагноз:

- хронический гепатит с минимальной активностью процесса;
- слабо выраженный хронический гепатит;
- умеренный хронический гепатит;
- тяжёлый хронический гепатит.

Для оценки гистологической активности и стадии фиброза печени система METAVIR считается более воспроизводимой (менее детализированной), что способствует большему числу совпадений при оценке изменений различными клиническими морфологами.

Следует иметь в виду, что системы полуколичественной оценки индекса гистологической активности и степени фиброза были разработаны применительно к хроническим вирусным гепатитам. Затем стали использоваться при аутоиммунном гепатите. Данные системы являются неадекватными для оценки степени фиброза печени при неалкогольном и алкогольном стеатогепатите, так как они не учитывают выраженность центролобулярного перисинусоидального и перивенулярного фиброза, капилляризацию синусоидов – важных характеристик фиброза при этих заболеваниях печени.

Методика гистологической оценки биоптата, несмотря на все попытки её объективизации с помощью различных количественных шкал, всё еще не лишена воздействия субъективного фактора. Примерно в 20% случаев опытные специалисты-морфологи дают противоречивые заключения по одному и тому же биопсийному материалу. Нередко при повторной оценке биоптата одним и тем же морфологом делается различное заключение.

Биопсия печени, несмотря на ряд недостатков, развитие новых методов исследований по-прежнему остаётся «золотым стандартом» диагностики патологии печени.

Заключение. Современные методы диагностики патологии печени разнообразны. Для максимизации эффективности обследования и минимизации затрат выбор метода (или совокупности методов обследования) для конкретного больного должен основываться на наиболее вероятных клинических гипотезах болезни, наибольшей чувствительности и специфичности методов для предполагаемого заболевания.

Для правильного определения диагностической гипотезы и лечебной тактики следует выделять основные синдромы болезней печени, складывающихся из совокупности клинико-лабораторных и инструментальных симптомов с общим патогенезом.

Подробно основные гепатологические синдромы излагаются в следующей главе.

ГЛАВА 3.

ОСНОВНЫЕ ГЕПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

3.1. Печеночная недостаточность

Печеночная недостаточность – симптомокомплекс, характеризующийся нарушением одной или многих функций печени вследствие острого или хронического повреждения ее паренхимы. Этот синдром характеризуется нарушением синтеза белка, прежде всего альбуминов (что приводит к гипоальбуминемии), протромбина, показатель которого отражает также содержание факторов свертывания V, VII, X (что может привести к геморрагическому диатезу), холестерина, а также к нарушению инаktivации ряда биологически активных веществ, в том числе действующих токсически на нервную систему и вызывающих периферическую вазодилатацию. При этом избыток эстрогенов может обусловить эритему ладоней, появление сосудистых звездочек, гинекомастию, дисменорею. Увеличению содержания серотонина придается значение при появлении симптома «барабанных» пальцев. Наиболее тяжелым клиническим проявлением недостаточности печеночных клеток являются энцефалопатия (вялость, заторможенность, психические нарушения) (см. главу 8) и печеночная кома. Гипоальбуминемия является ключевым фактором развития асцита и его осложнений (см. главу 9).

Печеночная недостаточность объясняется дистрофией и распространенным некрозом гепатоцитов и (при хронических формах) массивным развитием портокавальных анастомозов, через которые значительная часть крови из воротной вены поступает в артериальное русло, минуя печень (что еще более снижает ее участие в дезинтоксикации вредных веществ, всасывающихся в кишечнике).

Хроническая печеночная недостаточность возникает при прогрессировании многих хронических заболеваний печени и свидетельствует, как

правило, о трансформации заболевания в цирроз или злокачественную опухоль. Она развивается постепенно, на протяжении нескольких месяцев, однако присоединение провоцирующих факторов (прием алкоголя, пищеводно-желудочное кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, интеркуррентная инфекция, прием больших доз мочегонных препаратов или одномоментное удаление большого количества асцитической жидкости и др.) может быстро спровоцировать развитие печеночной недостаточности.

При хронической печеночной недостаточности проводят лечение основного заболевания и симптоматическую терапию, направленную на коррекцию отечно-асцитического синдрома (см. главу 9), печеночной энцефалопатии (см. главу 8). При наличии геморрагических явлений назначают викасол, при выраженной гипопротеинемии и гипопротеинемических отеках переливают плазму, альбумин. Категорически запрещают прием спиртных напитков, наркотиков, барбитуратов. Больные хроническими заболеваниями печени, осложнившимися печеночной недостаточностью, нетрудоспособны и нуждаются в переводе на инвалидность.

Острая печеночная недостаточность (ОПН) развивается в результате массивного некроза гепатоцитов, что приводит к резкому ухудшению функции печени у пациентов, не имеющих предшествующего заболевания печени. Летальность при ОПН составляет, по данным разных авторов, от 50 до 90%.

Основными этиологическими факторами развития ОПН являются острый вирусный гепатит, отравление лекарствами (парацетамол), отравление гепатотоксичными ядами (грибы, суррогаты алкоголя и пр.), болезнь Вильсона–Коновалова, острая жировая дистрофия печени беременных (см. табл. 3.1-1).

Основные причины ОПН

Инфекция (30–80%)	Яды (5%), химические реагенты и лекарства (30–50%)	Ишемия и гипоксия (5%)	Разнообразные метаболические аномалии (5–10%)
-Вирусные гепатиты. -Желтая лихорадка. Разнообразные вирусные инфекции - <i>Coxiella burnetii</i>	-Токсины <i>Amonita phelloides</i> . -Ацетаминофен. -Тетрациклин. -Фосфор. -Галотан. -Галогенаты, гидроксикарбонаты. -Этанол. -Изониазид. -Метилдопа. -Ингибиторы МАО. -Вальпроат натрия. -Парацетамол	-Окклюзия печеночных сосудов (печеночная артерия, воротная вена). -Острая циркуляторная недостаточность. -Инфаркт миокарда. -Граммнегативная бактериемия, сопровождающаяся шоком. -Застойная сердечная недостаточность. -Выпотной перикардит	-Острая жировая дистрофия печени беременных. -Синдром Рея -Еюноилеакальное шунтирование. -Болезнь Вильсона. -Галактоземия. -Наследственное отсутствие толерантности к фруктозе. -Наследственная тирозинемия

Основным признаком ОПН является печеночная энцефалопатия (ПЭ), в решающей степени влияющая на течение ОПН и прогноз заболевания. Об ОПН можно говорить в случае, если энцефалопатия развивается в пределах 8 нед. от появления первых симптомов острой печеночно-клеточной недостаточности. Если ПЭ развивается в сроки от 8 до 24 нед. от появления первых симптомов поражения печени, то следует говорить о подострой печеночной недостаточности. Кроме того, целесообразно выделение сверхострой печеночной недостаточности, которая развивается в пределах 7 дней от появления желтухи.

Клиническая картина ОПН

1. Общие симптомы при ОПН: тошнота, рвота, анорексия, гипертермия, недомогание и прогрессирующая утомляемость.

2. Желтуха отражает степень печеночной недостаточности. Уровень билирубина может увеличиваться до 900 мкмоль/л.

3. «Печеночный запах» изо рта (запах тухлого мяса).
4. Флоппирующий тремор. Определяется у больных в сознании. Кроме того, он может регистрироваться при уремии, респираторной недостаточности, низком уровне калия в плазме крови, а также при интоксикации рядом лекарственных средств.
5. Асцит и отеки (связаны со снижением уровня альбумина в крови).
6. Дефицит факторов свертывания вследствие уменьшения их продукции печенью. Количество тромбоцитов также снижается. Как следствие часто развиваются желудочно-кишечное кровотечение и диапедезные кровотечения из носоглотки, ретроперитонеального пространства, мест инъекций.
7. Метаболические нарушения. Как правило, развивается гипогликемия в результате нарушения глюконеогенеза и увеличения уровня инсулина.
8. Сердечно-сосудистые осложнения: гипердинамическая циркуляция (напоминает септический шок) – увеличение сердечного индекса, низкое периферическое сопротивление, артериальная гипотония; гиповолемия; увеличение сердца; отек легких; аритмии (фибрилляция предсердий и желудочковые экстрасистолы); перикардит, миокардит и брадикардия развиваются в терминальной фазе острой печеночной недостаточности.
9. Сепсис. Септическое состояние усиливается явлениями иммунологической дисфункции. Наиболее частыми возбудителями являются *Staphylococcus aureus*/*Streptococci*, кишечная флора.
10. Почечная недостаточность (гепаторенальный синдром). Большая часть больных с ОПН имеют почечную недостаточность, которая проявляется олигурией, повышением уровня креатинина крови. При отравлении ацетаминофеном почечная недостаточность развивается также в результате прямого токсического эффекта препарата. Тубулярные повреждения могут развиваться в результате гипотонии и гиповолемии. Уровень мочевины крови при ОПН, как правило, бывает низким в результате снижения его синтеза в печени.

Дифференциальный диагноз острой (фульминантной) печеночной недостаточности следует проводить с бактериальным менингитом, абсцессом мозга, энцефалитом.

Лечение. Больных с острой печеночной недостаточностью (независимо от ее стадии) немедленно госпитализируют (при вирусном гепатите – в инфекционные больницы, при токсических поражениях печени – в центры отравлений). При остро возникшей печеночной недостаточности и печеночной коме очень важно интенсивными лечебными мероприятиями поддерживать жизнь больного в течение критического периода (нескольких дней), рассчитывая на значительную регенераторную способность печени. Проводят лечение основного заболевания, при токсических поражениях печени – мероприятия, направленные на удаление токсического фактора. При отравлении парацетамолом существует специфический антидот – N-ацетилцистеин, который одновременно вводят в дозе 140 мг/кг через назогастральный зонд, затем по 70 мг/кг внутрь через каждые 4 часа в течение 3 суток. С целью дезинтоксикации используют высокие очистительные клизмы 1–2 раза в сутки. При ОПН определяется значительное ухудшение степени энцефалопатии при увеличении белковой нагрузки. Такие пациенты нуждаются в энтеральном или парентеральном введении аминокислот с разветвленной боковой цепью, дозы которых подбираются индивидуально, составляя в среднем 0,6–1 г на 1 кг массы тела в день. В то же время энергетическая поддержка должна быть адекватной (1500–2000 ккал в сутки) и должна обеспечиваться в основном за счет углеводов. При ухудшении состояния проводится парентеральное питание – потребности в энергии восполняются концентрированной глюкозой (20–40%) 24 ч, а также добавляются небольшие количества (250 мл/сут) жировой эмульсии с длинноцепочечными триглицеридами.

С целью уменьшения образования аммиака в кишечнике применяется лактулоза – синтетический дисахарид, расщепляющийся в толстой кишке

на молочную и уксусную кислоты, снижающие рН кишки и подавляющие жизнедеятельность аммониегенных бактерий, а также снижающие абсорбцию аммиака. Доза препарата подбирается индивидуально и составляет 30–120 мл в сутки. Для подавления аммониегенной флоры назначаются антибактериальные препараты с минимальными побочными эффектами на протяжении 5–7 дней (метронидазол, цефалоспорины).

Ведущее влияние гипераммониемии на развитие ПЭ служит патогенетическим обоснованием для назначения препаратов, усиливающих обезвреживание аммиака в печени. В связи с этим при лечении ОПН следует использовать инфузионный препарат «Гепасол А», представляющий собой раствор для парентерального применения, содержащий L-аргинин и L-яблочную кислоту, L-орнитин-L-аспартат («Гепат-Мерц»). Проводится витаминотерапия (витамины группы В, аскорбиновая кислота, для борьбы с кровоточивостью – викасол. Для профилактики стрессорного гастрита применяют блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (омепразол, фамотидин). При развитии инфекционных осложнений проводится антибиотикотерапия с учетом чувствительности флоры.

Активные методы детоксикации (АМД). Лечение АМД начинают при следующих показателях, регистрируемых у пациента.

1. Олигурия (количество мочи <200 мл/12 ч).
2. Анурия (мочи <50 мл/12 ч).
3. Тяжелый ацидоз (рН<7,1) вследствие метаболического ацидоза.
4. Азотемия (мочевина >30ммоль/л, креатинин – свыше 400 ммоль/л).
5. Гиперкалиемия (К>6,0 ммоль/л или быстрый рост К).
6. Подозрение на органические нарушения, вызванные уреемией (перикардит/энцефалопатия/нейропатия/миопатия).
7. Тяжелая дизнатриемия (Na>160 или <115 ммоль/л).
8. Гипертермия (температура >39,5°C).
9. Клинически значимый отек органа (особенно легких).

10. Передозировка лекарственных средств.

11. Коагулопатия, требующая переливания большого количества продуктов крови у пациентов с риском развития отека легких/острого респираторного дистресс-синдрома.

Определение у пациента одного из перечисленных критериев является достаточным основанием для начала АМД. Регистрация двух критериев у пациента служит показанием для назначения АМД. При нарушении сознания АМД следует использовать до достижения упомянутых пределов. Методами выбора являются MARS-терапия, продленная вено-венозная гемофильтрация или продленная вено-венозная гемодиализация.

Ортопическая трансплантация печени (ОТП). ОПН является показанием для выполнения ОТП. Абсолютными противопоказаниями для выполнения трансплантации при ОПН являются определение у пациента атонической комы (по шкале Глазго – 3 балла) и продолжающееся желудочно-кишечного кровотечения.

Прогноз. Исход ОПН часто непредсказуем в каждом индивидуальном случае. Общая летальность при ОПН составляет около 70%. Значительно ухудшают прогноз продолжительность ОПН более 7 дней, уменьшение размеров печени, общий билирубин более 300 мкмоль/л, протромбиновое время более 90 с, присоединение почечной недостаточности, высокие степени энцефалопатии. При отравлении парацетамолом прогноз определяется своевременностью введения АЦЦ.

3.2. Портальная гипертензия. Гиперспленизм

Портальная гипертензия – увеличение давления в портальной (воротной) вене. В норме давление в портальной вене составляет 5–10 мм. рт. ст., портальная гипертензия диагностируется при его повышении до 12 мм. рт. ст. Объем кровотока через печень составляет 1–1,5 л/мин.

Классификация. Наиболее частой причиной портальной гипертензии является структурная перестройка ткани печени и, как следствие, нарушение кровотока через измененный орган. По уровню обструкции выделяют пресинусоидальные, синусоидальные и постсинусоидальные формы. Кроме того, существуют относительно редкие надпеченочная и подпеченочная формы, развивающиеся при первично интактной печени (табл. 3.2-1).

Табл. 3.2-1.

Классификация портальной гипертензии

I. НАДПЕЧЕНОЧНАЯ

- Обструкция печеночных вен (тромбоз, инвазия опухолью)
- Обструкция нижней полой вены (опухоли средостения, мембрана в нижней полой вене)
- Сердечные заболевания с повышением давления в правом предсердии (констриктивный перикардит, пороки трикуспидального клапана и др.)

II. ВНУТРИПЕЧЕНОЧНАЯ

1. Пресинусоидальная (на уровне портальных венул)

- шистосоматоз (самая частая причина в африканском регионе)
- врожденный фиброз печени
- нодулярная регенераторная гиперплазия
- идиопатическая (гепатопортальный склероз)
- саркоидоз
- миелопролиферативные заболевания
- злокачественные новообразования
- поликистоз печени
- амилоидоз
- токсические поражения – медь, мышьяк, винилхлорид, 6-меркаптопурин
- наследственные нарушения обмена меди и железа
- первичный билиарный цирроз (ранние стадии)

2. Синусоидальная (на уровне синусоидов)

- **цирроз печени любой этиологии**
- острый алкогольный гепатит
- вирусный гепатит тяжелого течения
- острая жировая печень беременных
- гипервитаминоз А, цитотоксические лекарства
- системный мастоцитоз

3. Постсинусоидальная

- **веноокклюзивная болезнь**
- **алкогольный гиалиновый склероз**

III. ПОДПЕЧЕНОЧНАЯ

- тромбоз воротной и селезеночной вены
- кавернозная трансформация воротной вены
- висцеральная артерио-венозная фистула

Клиническая картина. Самым ранним признаком портальной гипертензии является увеличение диаметра портальной вены при ультразвуковом исследовании свыше 12 мм. Независимо от уровня обструкции, проявлением выраженной портальной гипертензии является развитие коллатерального кровообращения, облегчающего отток крови из органов брюшной полости помимо печени в систему полых вен. Формируются анастомозы в нижней трети пищевода и, реже, кардиальном отделе желудка, расширение вен боковой стенки живота и околопупочных вен («голова медузы»), геморроидальных вен. Увеличение давления в селезеночной вене приводит к спленомегалии. Тяжелым проявлением портальной гипертензии является асцит, развивающийся в результате пропотевания плазмы через синусоиды в брюшную полость. Проникновение асцитической жидкости через диафрагмальные щели в плевральную полость приводит к гидротораксу (как правило, правостороннему).

Увеличение селезенки и вены на боковой поверхности живота и около пупка могут быть заметны при внешнем осмотре. Всем больным проводится УЗИ брюшной полости с описанием размеров портальной, селезеночной и печеночных вен, размеров селезенки. Расширение вен нижней 1/3 пищевода и желудка (ВРВП и Ж) выявляется при специальном рентгеноконтрастном исследовании или эзофагогастроскопии, вены в прямой кишке – при ректероманоскопии или колоноскопии. При ЭГДС различают три степени ВРВП и Ж: I степень – диаметр вен до 3 мм, II степень – 3–5 мм, III – более 5 мм. С увеличением диаметра вен возрастает риск кровотечения. Риск кровотечения зависит также от состояния слизистой пищевода и желудка, эрозивные процессы над варикозно измененными венами увеличивают риски кровотечения. Существуют эндоскопические признаки портальной гастропатии – васкулопатии, развивающейся в результате портальной гипертензии и характеризующейся появлением субэпителиальных геморрагических пузырьков (гематоцист), телеангиоэктазий, расширением субэпителиальной капиллярной сети. Эти так называемые «красные маркеры» увеличивают риски кровотечения в 2–3 раза.

Для уточнения уровня блока в диагностически неясных случаях иногда требуются ангиографические методы, например спленопортография.

Таким образом, портальная гипертензия диагностируется по косвенным клинико-лабораторным данным (спленомегалия, дилатация вен портальной системы, наличие коллатерального кровотока). Но в некоторых случаях (клинические исследования, уточнение тактики ведения) необходимо измерение давления в воротной вене. Для этого используется непрямой метод – определяется давление заклинивания в печеночных венах. Для этого через бедренную артерию проводят катетер с надувным баллоном в одну из печеночных вен. Градиент давления высчитывается по разнице измеренного давления и давления в нижней полой вене.

Лечение. Основными препаратами для коррекции портальной гипертензии и профилактики ее осложнений являются неселективные β -блокаторы и нитраты. Нитраты являются периферическими вазодилататорами, увеличивают емкость венозного русла и способны снижать портальное давление до 30% от исходного. Однако нитраты нашли ограниченное применение из-за плохой переносимости, феномену привыкания и недоказанной эффективности в отношении отдаленного прогноза.

Неселективные β -адреноблокаторы (анаприлин) являются препаратами выбора. Эффективные дозы начинаются с 80 мг/сут, доза корректируется по ЧСС (не реже 60 ударов в минуту). Их эффективность по предотвращению ЖКК считается доказанной в крупных плацебоконтролируемых исследованиях. Однако, результаты небольших исследований с разной длительностью катамнестического наблюдения весьма противоречивы. При инвазивном определении портального давления оказалось, только треть пациентов отвечают на β -блокаторы в острых пробах, из них 35% не сохраняет ответ через 3 мес. Правда, до 10% пациентов развивают ответ только при хроническом применении, тем не менее процент «ответчиков» остается невысоким. Совершенствование методик измерения портального давления позволит рационально подбирать лекарственную терапию.

Из хирургических методов лечения применяются эндоскопическая склеротерапия варикозно расширенных вен, эндоскопическое лигирование варикозно расширенных узлов пищевода и кардии, селективное или частичное портокавальное шунтирование, TIPS – трансюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование, трансплантация печени.

Осложнения портальной гипертензии

Гиперспленизм. Основными причинами увеличения селезенки являются инфекционные заболевания, гемобластозы и портальная гипертензия (см. табл. 3.2-2).

Причины спленомегалии

– заболевания самой селезенки (кисты, злокачественные и доброкачественные опухоли, абсцесс, туберкулезное поражение и др.);
– портальная гипертензия;
– наследственные и аутоиммунные гемолитические анемии;
– опухолевые заболевания гемопоэтической ткани (острые и хронические лейкозы, лимфогранулематоз, лимфосаркома, ретикулосаркома и др.);
– бактериальные и вирусные инфекции (ВИЧ-инфекция, брюшной и сыпной тиф, инфекционный мононуклеоз, краснуха, сифилис, сепсис и др.);
– грибковые заболевания (бластомикоз);
– паразитарные заболевания (эхинококкоз, шистосоматоз, малярия, токсоплазмоз, лейшманиоз и др.);
– болезни, связанные с нарушениями обмена, в том числе наследственного генеза (амилоидоз, гемохроматоз, цистиноз, болезни Гоше и Ниманна-Пика);
– заболевания аутоиммунного характера (системная красная волчанка, ревматоидный артрит – синдром Фелти и др.).

В развитии спленомегалии при портальной гипертензии основное значение имеет гемодинамический фактор – затруднение оттока через селезеночную вену, с развитием застойных изменений. При патологоанатомическом исследовании удаленных селезенок находят одинаковые изменения органа независимо от формы портальной гипертензии. Другим доказательством застойной теории является уменьшение размеров селезенки после кровотечений или наложения декомпрессионных портосистемных анастомозов. В результате застойной спленомегалии происходит повышенное депонирование и разрушение форменных элементов.

Гиперспленизм – чрезмерное разрушение увеличенной селезенкой клеточных элементов крови с развитием цитопении. Самыми частыми причинами гиперспленизма являются повышение давления в системе воротной вены при портальной гипертензии в результате цирроза печени и при тромбозе селезеночной вены вследствие перенесенного инфекционного заболевания (синдром Банти).

Гиперспленизм приводит к существенному утяжелению состояния больных. Выраженная тромбоцитопения может осложняться кровоточивостью, анемия – развитием сердечно-сосудистых осложнений, особенно в пожилом возрасте, а гранулоцитопения – развитием инфекционных осложнений.

Снижение количества форменных элементов крови может быть обнаружено при рутинном исследовании гемограммы. Иногда показатели гемограммы могут быть близкими к норме за счет усиления гематopoэтической функции костного мозга, которая при патологических условиях может возрасти в 5–10 раз. Для диагностики скрытого гиперспленизма исследуют мазок костного мозга, обращая внимание на количество ретикулоцитов, соотношение элементов красного и белого ростка и др. Следует помнить, что подавление костного мозга может быть обусловлено этанолом, лекарствами, вирусами гепатита. Синдром Зива (гемолитическая анемия и гипертриглицеридемия) – известное осложнение алкогольной болезни печени.

Спленэктомия ликвидирует явления гиперспленизма. Однако гиперспленизм в настоящее время не считают абсолютным показанием к спленэктомии, поскольку увеличение числа тромбоцитов и лейкоцитов после удаления селезенки не влияет на течение портальной гипертензии и в ряде случаев ухудшает прогноз заболевания. В единичных случаях показаниями к спленэктомии при циррозах печени является гемолитическая анемия с желтухой (при наличии доказательства гемолиза) или рецидивирующие инфекции на фоне агранулоцитоза. Стимуляторы лейкопоэза (граноцит, филгра-

стим, нейпоген) и эритропоэза (эпоэтин, эритропоэтин) имеют ограниченное значение и отличаются относительно низкой эффективностью, поскольку гемопоэтическая функция костного мозга при гиперспленизме находится на пределе биологического максимума. Широко обсуждается превентивная спленэктомия у больных с циррозом печени в исходе ХГС перед проведением ПВТ как конкурентный, экономически доступный метод профилактики цитопенических осложнений. Иногда хирургическое вмешательство приходится дополнять портокавальным анастомозом с целью снижения давления в системе воротной вены и лечения синдрома портальной гипертензии.

Кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (ВРВП и Ж) могут быть очень обильными, сопровождаться гематомезисом – рвотой цвета кофейной гущи (при обильных кровотечениях – алой кровью), меленой, значительными нарушениями гемодинамики, функции печени, прогрессирующим нарастанием желтухи, энцефалопатии, асцита. Кровотечения из геморроидальных вен склонны к спонтанному прекращению и, как правило, не требуют врачебного вмешательства из-за малого объема кровопотери.

Кровотечения могут быть спровоцированы переизданием, гипертермией, физическим и эмоциональным перенапряжением. Экстренная гастроскопия позволяет уточнить причину кровотечения.

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка является тяжелым осложнением и сопровождается высокой летальностью – 40–50%. Пациент должен быть помещен в хирургический стационар либо реанимационное отделение, персонал которого владеет методиками оказания помощи при пищеводных и желудочных кровотечениях. При массивных кровотечениях проводятся противошоковые мероприятия.

Показаниями к проведению гемотрансфузии при желудочно-кишечном кровотечении являются шок и падение уровня гемоглобина ниже 100 г/л.

При малом объеме кровотечения симптоматика может быть скрытой. У всех пациентов с портальной гипертензией следует мониторировать уровень гемоглобина. Следует помнить, что имитировать мелену может прием препаратов железа, висмута, активированного угля. Тест кала на скрытую кровь может быть ложноположительным в случае приема препаратов железа, употребления белковой пищи, особенно мяса.

Для остановки кровотечения из ВРВП применяется баллонная тампонада зондами Сенгстейкена – Блекмора, Линтона – Нахласса. После установки зонда содержимое желудка удаляют, желудок промывают до чистой воды. Зонд может находиться в пищеводе и желудке до 4–6 часов, после чего кровотечение как правило прекращается, решается вопрос о выполнении эндоскопических процедур – склерозирования или лигирования вен пищевода. Если кровотечение не прекратилось, больным с циррозом печени классов А и В по Чайлду–Пью рекомендовано оперативное пособие – прошивание ВРВПиЖ, возможно с одновременным селективным или парциальным портокавальным шунтированием. Больным с циррозом печени класса С выполнение оперативных пособий не показано из-за высокого риска. При рецидивах кровотечения обтурационный зонд может находиться у них в желудке до 2–3 суток. Одновременно с постановкой зонда проводится медикаментозная терапия: вазопрессин, свежезамороженная плазма, 1%-ный раствор викасола в/в по 6 мл/сут., дицинон. При стабильном артериальном давлении и положительном центральном венозном давлении возможно введение нитратов (нитроглицерин, нитропруссид натрия). Для профилактики повторного кровотечения рекомендуется постоянный прием β -блокаторов.

Для лечения и профилактики кровотечений из ВРВП в последние годы все шире используются синтетические аналоги вазопрессина – орнипрессин и терлипрессин. Терлипрессин обладает пролонгированным периодом полураспада, вводится в виде болюсов каждые 4 часа. Терлипрессин мягко

повышает артериальное давление, уменьшает давление в портальной системе. При этом терлипрессин сохраняет, хотя и в меньшей степени, побочные эффекты своего класса: уменьшает кровоток в кишечнике, матке и поджелудочной железе, вызывает усиление двигательной активности кишечника и матки, констрикцию сосудов кожи, особенно на руках и лице. Эффективность терлипрессина для остановки кровотечений доказана в многочисленных рандомизированных, контролируемых, двойных слепых исследованиях и не вызывает сомнений. Терлипрессин имеет выраженное преимущество по сравнению с плацебо в отношении выживаемости пациентов при кровотечениях.

Гепаторенальный синдром характеризуется развитием почечной недостаточности на фоне декомпенсированного цирроза печени с асцитом при отсутствии других причин патологии почек. Этот синдром встречается у каждого пятого пациента с таким циррозом и является одним из главных неблагоприятных прогностических признаков (обычно больные погибают в течение 2 недель). В основе патогенеза синдрома лежит снижение эффективного объема циркулирующей плазмы на фоне периферической вазодилатации, что приводит к активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон и выбросу в кровь вазоконстрикторов, вызывающих сужение почечных артерий и падение клубочковой фильтрации. Причинами снижения ОЦК могут быть желудочное кровотечение, передозировка диуретиков, объемный парацентез, спонтанный бактериальный перитонит. Морфологические изменения почек отсутствуют. Более того, почки таких больных с успехом использовали для трансплантации. Функциональный характер поражения почек подтверждается и восстановлением их функции после трансплантации печени.

К факторам риска развития синдрома относятся гипонатриемия (менее 134 ммоль/л), гиперренинемия (более 3,5 нг/мл/час). Сужение сосудов по-

чек с помощью доплерографии можно выявить до развития синдрома, что имеет значение и для профилактики синдрома.

Критерии диагностики гепаторенального синдрома.

- Хроническое заболевание печени, осложненное асцитом.
- Почечная недостаточность (креатинин сыворотки более 1,5 мг/дл, клиренс креатинина менее 40 мл/мин).
- Отсутствие шока, тяжелой инфекции, обезвоживания или приема нефротоксичного препарата.
- Протеинурия менее 500 мг/сут.
- Отсутствие улучшения после восстановления объема ОЦК.

В соответствии с критериями Международного центра асцита выделяют 2 типа гепаторенального синдрома. Первый тип отличается быстро прогрессирующим течением: за 2 недели креатинин крови нарастает в 2 раза и более от исходного (более 2,5 мг/дл). При втором типе почечная недостаточность развивается постепенно, а прогноз более благоприятный.

Гепаторенальный синдром пытаются лечить введением допамина (1–5 мкг/кг/мин), который усиливает почечный кровоток и улучшает клубочковую фильтрацию. Однако после отмены препарата олигурия, как правило, возобновляется. Существенно улучшает краткосрочную выживаемость комбинация синтетических аналогов вазопрессина и альбумина. Для пациентов с алкогольной этиологией заболевания целесообразно назначение пентоксифилина 1200 мг/сут. перорально или 600 мг в/в. Главным мероприятием по ведению пациентов является профилактика гепаторенального синдрома, устранение факторов риска его развития.

Гепатопульмональный синдром (ГПС). ГПС – состояние артериальной гипоксемии и внутрилегочной сосудистой дилатации. Гипоксемия возникает в результате расширения капилляров и образования прямых артериовенозных анастомозов (перфузия без вентиляции). Для ГПС харак-

терно снижение альвеолярного $PO_2 < 70$ мм рт. ст. и повышение альвеолярно-артериального градиента по кислороду > 20 мм рт. ст. ГПС может развиваться при портальной гипертензии любого генеза, но наиболее часто – у больных ЦП с портальной гипертензией. Летальность составляет 41% в пределах наблюдения от 2 до 5 лет. ГПС встречается у 15–20% больных циррозом печени. Основную роль в патогенезе ГПС играет легочная гиперпродукция NO, эндотелин-1 и ФНО- α . Чаще возникает при циррозах печени класса С. Снижает выживаемость больных на этапе до и после трансплантации печени.

Основными клиническими признаками ГПС являются одышка, усиливающаяся в вертикальном положении (платипноэ), и цианоз. Физикальные данные могут выявить портальную гипертензию. Диагностический поиск должен начинаться с исследования газов крови. Для выявления внутрилегочной сосудистой дилатации и артериовенозных анастомозов наиболее часто применяют эхокардиографию с контрастированием. Если внутривенно введенное контрастное вещество визуализируется в левом предсердии между 3-м и 6-м сердечными циклами, это свидетельствует о наличии типичных для ГПС шунтов.

Альтернативой контрастной эхокардиографии может быть сканирование легких с ^{99m}Tc , связанным с альбумином. В норме их макроагрегаты, достигающие 20 нм в диаметре, почти полностью остаются в легочной циркуляции. При ГПС они выявляются в других органах, прежде всего в головном мозге и селезенке.

Лечение. По предварительным данным снижение портального давления путем трансягулярного портосистемного шунтирования устраняет гипоксемию. Однако эти результаты требуют дальнейшего подтверждения. Перспективно назначение лекарственных препаратов, уменьшающих внутрилегочную сосудистую дилатацию за счет снижения продукции NO. Однако полноценные клинические испытания по применению специфических

ингибиторов различных изоэнзимов NOS еще не проведены. Перспективным в предотвращении ГПС может быть также использование антибиотиков, подавляющих кишечную микрофлору, ингибиторов провоспалительных цитокинов – пентоксифиллина. Ингаляция кислорода является оправданной в качестве симптоматического лечения.

При прогрессирующем или рефрактерном ГПС ортотопическая трансплантация печени является методом выбора, однако тяжелые циркуляторные расстройства в легких повышают послеоперационную летальность.

3.3. Печеночная энцефалопатия

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – потенциально обратимые неврологические и психические нарушения, развивающиеся вследствие заболевания печени со снижением ее детоксицирующей функции, формирования шунтов между системами портального и общего кровообращения с проникновением токсических продуктов кишечного происхождения в головной мозг.

Наиболее частыми разрешающими («триггерными») факторами для проявления или углубления ПЭ служат: желудочно-кишечное кровотечение, избыток пищевого белка, сопутствующая инфекция, прием алкоголя, передозировка некоторых лекарств (диуретики, барбитураты, фенотиазины, бензодиазепины и др.), искусственное портокавальное шунтирование, другие хирургические вмешательства, массивный парацентез.

По мнению большинства исследователей, ПЭ развивается вследствие проникновения эндогенных нейротоксинов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и их воздействия на астроглию как результат недостаточности клеток печени. Кроме того, аминокислотный дисбаланс, возникающий при печеночной недостаточности, влияет на развитие ПЭ. Вследствие этого изменяется проницаемость ГЭБ, активность ионных каналов, наруша-

ются нейротрансмиссия и обеспечение нейронов макроэргическими соединениями. Эти изменения лежат в основе клинических проявлений ПЭ.

Аммиак занимает ведущее место среди эндогенных нейротоксинов. В норме в организме постоянно поддерживается равновесие между его образованием и обезвреживанием. Важнейшими органами, где образуется аммиак, являются: толстая кишка – в результате гидролиза белка и мочевины кишечной микрофлорой; скелетная мускулатура – образуется при физической нагрузке; почки также продуцируют аммиак; тонкая кишка – при распаде глутамина.

Обезвреживание аммиака осуществляется посредством синтеза мочевины в печени и образования глутамина. Связывание аммиака с образованием мочевины происходит в орнитинном цикле в перипортальных гепатоцитах, при этом функционирование цикла поддерживается высокой активностью глутаминазы в последних и постоянным притоком аммиака по воротной вене.

Гипераммониемия при болезнях печени связана со снижением синтеза в ней мочевины и глутамина, а также с портосистемным шунтированием крови. Аммиак в неионизированной форме (1–3% от общего количества аммиака крови) легко проникает через ГЭБ, стимулируя транспорт ароматических аминокислот в головной мозг, вследствие чего усиливается синтез ложных нейротрансмиттеров и серотонина.

По мнению ряда авторов, помимо аммиака к нейротоксинам, участвующим в патогенезе ПЭ, относятся меркаптаны, коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, фенолы, образующиеся из соответствующих субстратов под воздействием кишечных бактерий. Механизмы их действия сходны и связываются с торможением нейрональной Na^+ , K^+ -АТФазы и увеличением транспорта ароматических аминокислот в головной мозг. Коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, кроме того, тормозят синтез мочевины в печени, чем способствуют гипераммониемии. Наконец, име-

ются указания на роль в патогенезе ПЭ тормозного нейротрансмиттера g-аминомасляной кислоты (ГАМК) кишечного происхождения, избыточное поступление которой в головной мозг в условиях отека астроглии также приводит к усилению нервно-психических нарушений, характерных для ПЭ.

Важно отметить, что четкая связь между концентрациями каждого из перечисленных метаболитов, участвующих в патогенезе ПЭ, и степенью тяжести энцефалопатии не установлена. Таким образом, ПЭ представляется как результат комплексного воздействия и взаимного усиления нескольких факторов: эндогенных нейротоксинов, среди которых ведущее значение имеет аммиак, аминокислотного дисбаланса и изменения функциональной активности нейротрансмиттеров и их рецепторов.

Существуют различные формы ПЭ.

Латентная ПЭ с отсутствием клинической симптоматики и изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Для ранней диагностики ПСЭ применяются психометрические тесты: связи чисел, число-буква, линии, почерка и др.

Острая и подострая рецидивирующая формы ПЭ – клиническая манифестация латентной ПЭ различной степени выраженности от I до IV стадии.

Стадии ПЭ одновременно являются степенями тяжести ввиду их потенциальной обратимости. Характеризующие их симптомы представлены ниже.

Оценка стадии (степени) энцефалопатии.

- Степень 0 – нормальные: сознание, неврологический статус, ЭЭГ.
- Степень 1 – беспокойство, нарушение сна, раздражительность/возбуждение, тремор, нарушение почерка, ЭЭГ-волны 5 циклов в сек.

– Степень 2 – апатия, дезориентация во времени, неадекватность, порхающий тремор (астериксис), атаксия, медленные трехфазные ЭЭГ-волны.

– Степень 3 – сонливость, ступор, дезориентация по месту, гиперактивные рефлексы, ригидность, астериксис, медленные ЭЭГ-волны

– Степень 4 – глубокая кома, децеребрация, медленная 2–3 срс дельта активность на ЭЭГ.

Стадии ПЭ входят в систему критериев функциональной классификации тяжести цирроза печени Чайлд–Пью.

В прекоматозный период обычно отмечается прогрессирующая анорексия, тошнота, уменьшение размеров печени, нарастание желтухи, гипербилирубинемия, увеличение содержания желчных кислот в крови.

В дальнейшем нарастают нервно-психические нарушения, замедление мышления, депрессия, иногда и некоторая эйфория. Характерна неустойчивость настроения, раздражительность; нарушается память, расстраивается сон. На ЭЭГ регистрируются медленные дельта- и тета-волны. Повышаются сухожильные рефлексы, характерен мелкий тремор конечностей. Развивается азотемия. Под влиянием активной терапии больные могут выйти из этого состояния, но чаще при тяжелых необратимых изменениях печени наступает кома.

В период комы возможно возбуждение, которое затем сменяется угнетением (ступор) и прогрессирующим нарушением сознания вплоть до полной потери его. Развиваются менин-геальные явления, патологические рефлексы, двигательное беспокойство, судороги. Нарушается дыхание (типа Куссма-уля, Чейна – Стокса); пульс – малый, аритмичный; имеет место гипотермия тела. Лицо больного осунувшееся, конечности холодные, изо рта, а также от кожи исходит характерный сладковатый печеночный запах, усиливаются геморрагические явления (кожные кровоизлияния, кровотечения из носа, десен, варикозно-расширенных вен пищевода и т.

д.). Повышается СОЭ, уровень остаточного азота и аммиака в сыворотке крови, имеют место гипокалиемия и нередко гипонатриемия, метаболический ацидоз. В терминальной фазе кривая ЭЭГ уплощается.

Хроническая персистирующая портосистемная энцефалопатия (ПСЭ) наблюдается у больных с выраженными портосистемными коллатералиями, в том числе созданными хирургически. Помимо церебральных симптомов, наблюдаются симптомы миелопатии: атаксия, хореоатетоз и параплегия.

ПЭ – один из факторов, определяющих выживаемость больных с заболеваниями печени. При II стадии выживаемость составляет 60–75%, при III–IV – 30%, 10–20% - после первого эпизода печеночной комы.

В отличие от ПЭ при хронической печеночной недостаточности при фульминантной печеночной недостаточности уровень аммиака в крови может быть повышен не столь значительно. Для этого состояния характерно возникновение отека головного мозга, выраженность которого коррелирует со степенью печеночной недостаточности.

Основные принципы лечения

1. **Устранение этиологического фактора заболевания печени** – прекращение злоупотребления алкоголем, отмена гепатотоксических лекарств.

2. **Устранение триггерных факторов ПЭ:** кровотечения, гиповолемии, кислотно-щелочного и электролитного дисбаланса, инфекции.

3. **Очищение толстого кишечника** от азотсодержащих субстанций. Поскольку около 50% аммиака в кишечнике продуцируется кишечной флорой, то очищение кишечника является быстрым и эффективным способом удаления аммиакогенных веществ. Эффективно применение сифонных клизм, позволяющих очистить толстую кишку на всем протяжении.

4. **Диета.** Ограничение поступления белка с пищей. Желательно, чтобы белок в основном был растительного происхождения. Растительные

белки богаты орнитином и аргинином и содержат меньше метионина и ароматических аминокислот. В отдельных случаях из рациона должны быть полностью исключены белковые продукты. Дефицит альбумина приходится восполнять парентеральными инфузиями. Суточная калорийность пищи возмещается жирами (70–140 г) и углеводами (280–325 г).

Медикаментозная терапия

1. Препараты, уменьшающие образование аммиака в кишечнике.

Лактулоза – синтетический дисахарид (1,4-β-галактозидфруктоза) снижает внутрикишечный pH, препятствует размножению бактерий аммониепродуцентов, всасыванию аммиака и аминокислотосодержащих соединений. Назначается 2–3 раза в сутки.

Антибиотики назначаются с целью подавления аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры. К антибиотикам, применяемым у больных ПЭ, относятся ципрофлоксацин, метронидазол и рифаксимин. Антибиотики быстрее купируют симптомы ПЭ и лучше переносятся, чем лактулоза. Но их продолжительность ограничивается 5–7 днями, что делает невозможным их использование для длительной профилактики ПЭ.

2. Препараты, инактивирующие аммиак в печени.

L-орнитин L-аспартат (раствор для внутривенной инфузии, гранулят для перорального приема). Механизм действия препарата связан со снижением уровня аммиака крови, происходящим параллельно увеличению образования мочевины:

- 1) стимуляция ферментов, участвующих в детоксикации аммиака;
- 2) включение орнитина и аспартата в орнитиновый цикл образования мочевины из аммиака.

В серии двойных слепых плацебо-контролируемых исследований было показано, что на фоне терапии происходит снижение уровня аммиака крови параллельно улучшению в когнитивной сфере.

3. Препараты, уменьшающие тормозные процессы в ЦНС.

Флумазенил – антагонист бензодиазепиновых рецепторов. Высокоэффективен, когда причиной манифестации ПЭ является прием барбитуратов или бензодиазепинов.

4. Препараты с различным механизмом действия.

Аминокислоты с разветвленной цепью (АКРЦ). Положительный клинический эффект инфузий АКРЦ обусловлен уменьшением белкового катаболизма в печени и мышцах, улучшением обменных процессов в головном мозге. АКРЦ являются источником белка для больных с ПЭ, которым требуется ограничение пищевого белка.

Для купирования отека мозга и церебральных расстройств при фульминантной печеночной недостаточности необходимы коррекция гипогликемии, коагулопатии, снижение повышенного внутричерепного давления.

Лечение пациентов с ПЭ, обусловленной алкогольным поражением печени, целесообразно проводить с использованием тиамина.

При резистентной к терапии ПЭ, фульминантной печеночной недостаточности решается вопрос о пересадке печени.

3.4. Асцит. Современная стратегия терапии. Спонтанный бактериальный перитонит

Асцит – накопление жидкости в брюшной полости. Появление асцита – важный этап естественного патогенеза цирроза печени. Асцит возникает у 50% пациентов за 10-летний период от постановки диагноза цирроза печени. Развитие асцита считают неблагоприятным прогностическим признаком, так как он связан с 50% смертностью в течение двух лет.

Адекватное ведение асцита улучшает качество жизни пациента с циррозом. Однако, лечение асцита незначительно влияет на выживаемость. Развитие асцита – показание для трансплантации печени, наиболее эффективного лечения асцита и его осложнений. Ведущие факторы патогенеза

асцита при циррозе печени – портальная гипертензия (см. главу 3.2) и печеночная недостаточность (см. главу 3.1). Отсутствие этих ключевых синдромов цирроза заставляет искать непеченочные причины асцита.

Основной патогенетической концепцией развития асцита при циррозе печени является теория периферической артериальной вазодилатации. Предполагается, что существует некий печеночный фактор (несколько факторов), вызывающий периферическую вазодилатацию, уменьшение эффективного объема плазмы с последующей компенсаторной выработкой ренина и альдостерона и задержкой натрия и воды. Значительный вклад вносит портальная (синусоидальная) гипертензия, способствующая пропотеванию жидкости через капсулу печени в брюшную полость. Возможна роль нарушения катаболизма вазоактивных веществ в цирротически измененной печени.

Диагностика

Пациент с асцитом не обязательно имеет цирроз печени. Другими печеночными причинами асцита могут быть синдром Бадда–Киари, острый алкогольный гепатит, ГЦК. Непеченочными причинами асцита могут быть обусловленные гипоальбуминемией состояния – нефротический синдром, тяжелая мальабсорбция, а также сердечная недостаточность, опухоли малого таза, брюшины, воспалительный процесс в брюшной полости (туберкулез брюшины, острый панкреатит).

В неясных случаях выполняется диагностический лапароцентез. Проводится дифференциальная диагностика асцита.

Обследование включает определение в асцитической жидкости альбумина или общего белка, нейтрофилов, активности амилазы (при клиническом подозрении на панкреатит), бактериологическое исследование. При подозрении на злокачественное новообразование проводят цитологическое исследование асцитической жидкости. Проводится ультразвуковое исследование органов брюшной полости (печень, поджелудочная железа, лим-

фатические узлы) и малого таза; наличие спленомегалии говорит в пользу портальной гипертензии.

Лечение. Строгий постельный режим не ведет к сокращению сроков госпитализации, может приводить к мышечной атрофии и другим осложнениям и не рекомендован для ведения пациентов с неосложненным асцитом.

Соль в рационе следует ограничивать примерно до 90 ммоль/сут. (5,2 г), что можно достичь, не досаливая пищу и не употребляя готовые продукты, содержащие соль и соду(!).

На сегодняшний день нет исследований, которые показали бы положительное или отрицательное влияние ограничения воды на разрешение асцита.

Лечение асцита начинается с умеренного ограничения соли в рационе одновременно с повышением дозы спиронолактона. Спиринолактон является препаратом выбора для начального лечения цирротического асцита. В контролируемых исследованиях показано, что лечение спиронолактоном обеспечивает лучший натрийурез по сравнению с петлевыми диуретиками (фуросемид). Гиперкалиемия – серьезное осложнение, часто лимитирующее использование спиронолактона в лечении асцита. Если монотерапия спиронолактоном с повышением дозы от 100 мг/сут. до 400 мг/сут. не приводит к разрешению асцита, добавляют фуросемид в дозе до 160 мг/сут.

Фуросемид применяют в дополнение к спиронолактону, так как препарат малоэффективен в монотерапии при циррозе. Начальная доза фуросемида 40 мг/сут., затем ее обычно повышают каждые 2–3 дня, не превышая 160 мг/сут. во избежание электролитных расстройств и метаболического алкалоза. Одновременное назначение фуросемида и спиронолактона повышает натрийуретический эффект.

У пациентов с тяжелыми отеками нет необходимости замедлять скорость ежедневной потери веса. Как только отеки исчезают, но асцит оста-

ется, скорость потери веса не должна превышать 0,5 кг в день. Избыточный диурез сопровождается истощением внутрисосудистого объема, что приводит к почечной недостаточности, печеночной энцефалопатии и гипонатриемии.

Рефрактерный асцит имеют около 10% пациентов с цирротическим асцитом. Под рефрактерным асцитом подразумевают асцит, резистентный к лечению высокими дозами диуретиков, и асцит, при котором невозможно назначения высоких доз диуретиков из-за развития их побочных эффектов.

Диагностические критерии диуретикорезистентного асцита:

- Отсутствие ответа на терапию – нет регресса асцита на фоне приема в течение недели максимальных доз диуретиков (верошпирон 400 мг/сут + фуросемид 160 мг/сут);
- Недостаточный ответ на терапию – снижение веса менее, чем 800 г за последние 4 дня;
- Быстрый возврат асцита – появление умеренного или большого асцита менее, чем за 4 недели после успешной терапии.

Диагностические критерии диуретико-некупируемого асцита:

- Нарастание энцефалопатии;
- Развитие мышечных судорог;
- Гипер- или гипо-калиемия. Уровень калия сыворотки более 6 или менее 3 ммоль/л;
- Гипонатриемия. Уровень натрия менее 125 ммоль/л, либо его снижение более, чем на 10 ммоль/л;
- Почечная недостаточность. Удвоение креатинина либо его повышение до 2 мг/дл.

У пациентов, не отвечающих на лечение, необходимо тщательно собрать лекарственный анамнез. Важно удостовериться, что пациенты не по-

лучают препараты с высоким содержанием натрия или препараты, ингибирующие экскрецию натрия и воды (например, нестероидные противовоспалительные препараты). Соблюдение диеты с ограничением натрия проверяют измерением экскреции натрия с мочой. Если натрий мочи превышает рекомендованный прием натрия, пациент не будет отвечать на лечение.

Ведение гипонатриемии у пациентов, получающих диуретики.

- Натрий сыворотки 126–135 ммоль/л, нормальный креатинин сыворотки. Продолжать лечение диуретиками под контролем электролитов. Не ограничивать употребление жидкости.

- Натрий сыворотки 121–125 ммоль/л, нормальный креатинин сыворотки. Продолжать диуретическую терапию с более тщательным наблюдением пациента.

- Натрий сыворотки 121–125 ммоль/л, креатинин сыворотки повышен (>150 ммоль/л или >120 ммоль/л и продолжает повышаться). Отменить диуретики и восполнить объем жидкости.

- Натрий сыворотки ≤ 120 ммоль/л. Отменить диуретики. Ведение таких пациентов сложное и противоречивое. Большинству пациентов показано замещение объема жидкости коллоидами или физиологическим раствором, избегая при этом повышения натрия сыворотки >12 ммоль/л за 24 ч.

Терапевтический парацентез

Терапевтический парацентез – лечение первой линии для пациентов с объемным или рефрактерным асцитом. Лечение обычно начинают с повторных парацентезов с выведением больших объемов жидкости и замещением коллоидами или альбумином. В многочисленных контролируемых клинических исследованиях было подтверждено, что такой подход безопасен и позволяет достичь быстрого эффекта. Так, повторный объемный парацентез (4–6 л/сут) с инфузией альбумина (8 г/л выведенной асцитической жидкости) был более эффективен, сопровождался меньшим ко-

личеством осложнений и более короткими сроками госпитализации по сравнению с терапией диуретиками. Тотальный парацентез безопаснее повторного, если после процедуры проводится замещение объема жидкости. Если парацентез проводить без заместительных инфузий, может развиваться циркуляторная дисфункция с почечной недостаточностью и нарушением электролитного баланса. Парацентез не противопоказан пациентам с нарушенным профилем свертываемости крови. У большинства больных циррозом с наличием асцита увеличено протромбиновое время и присутствует тромбоцитопения. Данных в пользу применения свежесзамороженной плазмы перед парацентезом нет. При наличии тяжелой тромбоцитопении ($< 40 \times 10^{12}/л$) большинство экспертов рекомендуют введение тромбоцитарной массы для снижения риска кровотечения.

Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS)

Одним из показаний к установке TIPS считают необходимость в частых повторных парацентезах (более 3 в месяц). Показано также, что TIPS приводит в разрешению печеночного гидроторакса у 60–70% пациентов. В проспективных рандомизированных исследованиях показано, что TIPS более эффективно в контроле асцита по сравнению с объемным парацентезом. Тем не менее единого мнения о влиянии TIPS на выживание без трансплантации пациентов с рефрактерным асцитом нет. В одних исследованиях TIPS не влияло на выживание, в других – сокращало или увеличивало выживание пациентов по сравнению с терапевтическим парацентезом. Печеночная энцефалопатия после установки TIPS встречается у 25% пациентов; риск выше у больных старше 60 лет. TIPS связано с менее благоприятным исходом у пациентов с циррозом стадии С по классификации Чайлд–Пью.

Прогноз. Развитие асцита ассоциируется со смертностью 50% в пределах двух лет после постановки диагноза. Как только асцит становится

рефрактерным к лекарственной терапии, 50% пациентов умирают в течение 6 месяцев. Несмотря на уменьшение асцита и улучшение качества жизни пациентов, ожидающих трансплантацию печени, лечение, такое как терапевтический парацентез и TIPS, не улучшает отдаленную выживаемость без трансплантации у большинства больных. Поэтому при развитии у пациента с циррозом асцита необходимо решать вопрос о возможности пересадки печени.

Спонтанный бактериальный перитонит

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) представляет собой развитие мономикробного инфицирования асцитической жидкости при отсутствии смежных источников инфекции. СБП – частое и тяжелое осложнение у пациентов с цирротическим асцитом. Распространенность СБП у госпитализированных пациентов с циррозом и асцитом варьирует от 10 до 30%. При ранней диагностике и немедленной терапии внутрибольничная смертность составляет около 20%. Летальность в течение года после первого эпизода СБП достигает 60–70%. Развитие СБП связывают с транслокацией бактерий через кишечную стенку с инфицированием мезентериальных лимфоузлов и снижением неспецифической резистентности организма при ЦП.

Диагностика. Пациенты с СБП часто не имеют симптомов. Тем не менее у значительной части больных бывает лихорадка, легкая абдоминальная боль, рвота и спутанное сознание. В 6–8% развивается парез кишечника. Диагноз СБП следует также подозревать у пациентов с печеночной энцефалопатией, ухудшением почечной функции или периферическим лейкоцитозом без каких-либо очевидных причин. Диагностический парацентез проводят у всех пациентов с цирротическим асцитом, имеющих признаки и симптомы перитонеальной инфекции.

Диагноз СБП подтверждается, если содержание нейтрофилов в асцитической жидкости превышает 250 клеток/ мм^3 ($0,25 \times 10^9/\text{л}$).

Лечение. Наиболее частыми микроорганизмами, изолированными от пациентов с СБП, были *Escherichia coli*, грамположительные кокки (в основном стрептококки) и энтерококки. Эти возбудители ответственны за около 70% всех случаев СБП. Цефалоспорины третьего поколения – наиболее изучены при лечении СБП и наиболее эффективны. Цефотаксим перекрывает 95% флоры, изолированной из асцитической жидкости при парентеральном применении. С цефотаксимом по эффективности лечения СБП сравнимы другие цефалоспорины (цефтриаксон, цефтазидим) и амоксициллин/клавуланат. Пациентов без субъективных симптомов СБП и с наличием кишечных шумов СБП можно лечить антибиотиками внутрь. В этом случае при нормальной почечной функции рационально применение ципрофлоксацина или амоксициллина/клавуланата.

Профилактика. Пациенты, выжившие после эпизода СБП, имеют кумулятивную частоту рецидива за один год около 70%. Вероятность выживания в первый год после эпизода СБП составляет 30–50% и снижается до 25-30% за два года. Поэтому больных, выживших после эпизода СБП, всегда следует рассматривать как кандидатов на пересадку печени. Пациенты, выжившие после одного эпизода СБП, должны получать постоянную профилактику норфлоксацином 400 мг/день внутрь или ципрофлоксацином 500 мг 1 раз в день. Альтернативой фторхинолонам может быть триметоприм – 480 мг/сут. 5 дней в неделю. У всех пациентов с СБП следует рассматривать возможность направления на трансплантацию печени.

Эффективность профилактики у групп риска, не имевших ранее эпизодов СБП, не столь очевидна. Антибиотики существенно снижают риск развития СБП, однако не приводят к значимому снижению общей летальности у пациентов с ЦП. На фоне длительного приема антибиотиков высоковероятно развитие их побочных эффектов, появление резистентных штаммов бактерий. Антибиотики обязательно назначаются больным с ЦП

класса С в период стационарного ведения, когда риск бактериемии высок (мочевые и венозные катетеры, инвазивные диагностические процедуры).

3.5. Синдром холестаза. Симптоматическая терапия при холестазе

Холестаз и желтуха считаются классическими проявлениями патологии печени, однако клиническое значение их может быть весьма различным, от доброкачественных изменений, близких косметическому дефекту до интенсивного некупируемого кожного зуда, приводящего к суициду. Желтуха с гипербилирубинемией и уробилиногенурией развивается чаще всего в результате внутрипеченочного холестаза.

Важным обстоятельством является то, что желтуха может быть проявлением заболевания, которое требует быстрого хирургического вмешательства.

Желтуха становится видимой при повышении концентрации билирубина в плазме до 3–4 мг/дл.

Билирубин – продукт деградации гема с участием гемопroteинов, участвующих в транспорте и метаболизме кислорода. Экскреция билирубина из организма – одна из важнейших функций печени.

Желтуха при диффузных заболеваниях печени развивается главным образом за счет внутрипеченочного холестаза. При наличии темной окраски кожи следует обращать внимание на желтушную окраску склер и темно-коричневый цвет мочи. В результате нарушения оттока желчи и попадания ее компонентов обратно в кровь повышается содержание в ней так называемого прямого билирубина (прошедшего печеночную клетку и соединенного с глюкуроновой кислотой). В меньшей степени желтуха бывает при этом обусловлена влиянием непрямого билирубина (в результате повреждения ферментных систем клеток печени и нарушения его связывания). Одновременно темный цвет мочи может быть связан с повышенным содержанием билирубина и уробилиногена. Последний образуется из

конъюгированного билирубина, прошедшего из печени по желчным ходам в кишечник, всосавшегося в кровь и попавшего в избыточном количестве в мочу в результате нарушения его метаболизма и выделения печенью в желчь.

При выраженном холестазах отмечается повышение содержания холестерина в сыворотке (в результате нарушения его выделения с желчью). Ранним признаком холестаза может служить увеличение в сыворотке щелочной фосфатазы. Иногда ранним проявлением холестаза бывает зуд кожи (в результате задержки желчных кислот). При длительном течении возможны стеаторея, остеомалация и куриная слепота (соответственно в связи с нарушением усвоения жирорастворимых витаминов Д и А). Различные варианты гипербилирубинемии, связанные с функциональными нарушениями печени, ее заболеваниями и поражением желчных путей, представлены ниже.

Диагностика гипербилирубинемий и желтух (Berk P. 2004)

Изолированные нарушения метаболизма билирубина

- Неконъюгированная гипербилирубинемия
- Увеличение продукции билирубина (гемолиз, рассасывание гематом, гемотрансфузии).
- Снижение поглощения печенью (лекарственный генез – рифампицин).
- Снижение конъюгации (синдромы Жильбера и Криглера, у новорожденных).
- Конъюгированная и смешанная гипербилирубинемия.
- Снижение канальцевого транспорта (синдром Дубина–Джонсона, синдром Ротора).

Заболевания печени

Острые и хронические гепатоцеллюлярные дисфункции

- Острые или подострые повреждения печени (вирусные гепатиты)

- А, В, С, гепатотоксины-алкоголь, отравления грибами, лекарственные – изониазид, метилдопа, метаболические нарушения – болезнь Коновалова–Вильсона, синдром Рея, связанные с беременностью, ишемия печени – гипотония, послеоперационные).
- Хронические заболевания печени (гепатиты В и С, гепатотоксины – этанол, аутоиммунный гепатит, метаболические нарушения – болезнь Коновалова–Вильсона, гемохроматоз, дефицит α -1-антитрипсина).
 - Заболевания печени с выраженным холестазом (ПБЦ, ПСХ)
 - Нарушения, связанные с одним геном (доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, прогрессирующий семейный холестаз 1–3-го типа).
 - Диффузные инфильтративные нарушения (саркоидоз, лимфомы, инфекции-микобактериальные, грибковые, амилоидоз, инфильтрирующие опухоли).
 - Воспаление внутрипеченочных желчных протоков или портальных трактов (первичный билиарный цирроз печени, отторжение трансплантата, лекарства).
 - Другие состояния (необычные проявления вирусных и алкогольных поражений, прием контрацептивов, анаболиков, бактериальные инфекции).

Обструкция желчных протоков

Холедохолитиаз (пигментные и холестериновые камни)

Заболевания желчных ходов

- Инфекционное воспаление (первичный склерозирующий холангит, послеоперационные стриктуры, холангиопатия при СПИДе).
- Опухоли (холангиокарцинома).

Компрессия билиарных путей снаружи

- Опухоли (рак головки поджелудочной железы, метастазы в региональные лимфатические пути, гепатома).
- Панкреатит с возможностью гепатоцеллюлярного некроза и холестазным образованием псевдокист.
- Увеличение сосудистых образований (аневризмы, кавернозные трансформации портальных вен).

При наследственных гипербилирубинемиях повышение содержания билирубина в крови имеет место в виде изолированной аномалии без признаков холестаза и гепатоцеллюлярного повреждения. Наиболее распространены среди них синдромы Жильбера и Дубин–Джонсона.

Синдром Жильбера – наиболее распространенная функциональная гипербилирубинемия, связанная со снижением конъюгации билирубина в результате снижения активности соответствующего фермента. Уровень билирубина чаще всего ниже 3–4 мг/дл. Это состояние может быть спровоцировано рядом лекарств и нормализуется под влиянием фенобарбитала. Нормальные другие показатели и клинические данные чаще всего делают излишней биопсию печени и какое-либо лечение.

Синдром Дубина–Джонсона характеризуется небольшим повышением конъюгированного билирубина (обычно в пределах 5 мг/дл) при нормальных других показателях функции печени. Развитие его связано с мутацией фермента печеночных канальцев, транспортирующего органические анионы. При гистологическом исследовании биоптатов печени в гепатоцитах выявляются пигментные накопления коричневого цвета. Лечение не требуется, рекомендуют избегать приема эстрогенов.

Лечение холестаза

При наличии механического препятствия оттоку желчи выполняется хирургическое или эндоскопическое пособие. При восстановлении пассажа

желчи рекомендуется назначать пациентам урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в дозе 10–15 мг/кг/сут.

К настоящему времени доказана высокая эффективность УДХК (препарат Урсосан) в терапии холестаза. Этот препарат является нетоксичной гидрофильной желчной кислотой. При приеме урсосана уменьшается продукция собственных токсических желчных кислот, они «вытесняются» урсосаном, улучшается реология желчи (ее текучесть), уменьшаются зуд и интенсивность желтухи.

Препарат применяют для лечения желчнокаменной болезни. Установлено действие УДХК на желчь (десатурация желчи, растворение мелких холестериновых камней).

Имеются данные, что УДХК оказывает следующие эффекты:

- антихолестатический,
- холеретический,
- цитопротективный,
- антиапоптотический,
- иммуномодулирующий,
- гипохолестеринемический,
- литолитический.

УДХК считают доказанным средством выбора для лечения ПБЦ. 16 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ; общее число больных – 1422) показали, что регулярный прием препарата приводит к достоверному уменьшению выраженности асцита и желтухи, улучшению биохимических параметров (билирубин, сывороточные трансаминазы).

При лечении ПСХ на фоне приема УДХК в дозе 13–20 мг/кг/сут. достоверно снижался уровень маркеров холестаза, улучшалась холангиографическая картина и гистологические параметры печени. В исследованиях последних лет при лечении ПСХ и ПБЦ используют высокие дозы УДХК (до 30 мг/кг/сут.). Показано, что такая дозировка в сравнении со стандарт-

ной не только приводит к снижению уровня биохимических параметров, но и к улучшению прогностического индекса Мэйо.

В настоящее время УДХК применяется и при холестатических формах алкогольных поражений печени. Так, 6-месячный курс УДХК (использовался Урсосан) в дозе 750 мг/сут. привел к значительному улучшению печеночных функциональных тестов. Аналогичные результаты получены в РКИ при назначении УДХК (использовался Урсосан) в дозе 15 мг/кг/сут. в течение 4 нед. Отечественные авторы также описывают положительный клинический эффект УДХК у пациентов с хроническим гепатитом алкогольной этиологии: уменьшение астенического и диспепсического синдромов, кожного зуда, снижение уровней маркеров холестаза в сыворотке крови.

Показана эффективность УДХК при лечении внутрипеченочного холестаза беременных (улучшение печеночных проб, уменьшение кожного зуда), ее безопасность для матери и плода. УДХК с успехом применяется и для лечения холестаза в рамках синдрома аутоиммунного перекреста (аутоиммунный гепатит/ПБЦ), муковисцидоза, лекарственного холестаза и других холестатических поражений печени.

Урсосан назначают длительно, серьезных побочных эффектов не отмечается. Возможно послабление стула. Препарат нельзя сочетать с холестирамином из-за блокирования им всасывания всех лекарственных препаратов.

Для лечения холестаза также используют Гептор (S-аденозил-L-метионин, адеметионин) до 1600 мг/сут. Адеметионин участвует в двух важных биохимических процессах: трансметилировании и транссульфурировании, увеличивает синтез и содержание глутатиона, который обладает защитным действием от цитотоксического эффекта свободных радикалов, желчных кислот и других токсических компонентов, поступающих или образующихся в гепатоците, биологических субстанций, ответственных за

появление кожного зуда. Эффективен при лекарственном холестазае, используется как гепатопротектор при вынужденной полипрагмазии (при химиотерапии опухолей, купировании острой абстиненции у наркоманов). Продолжительность курса лечения составляет в среднем 2 мес. Препарат обладает также анксиолитическими свойствами, эффективен при субдепрессивных расстройствах при алкогольной абстиненции.

В качестве противозудных средств применяют холестирамин, связывающий желчные кислоты в просвете кишки (начиная с однократного приема 4 г до 3-, 4-кратного приема в день), колестипол (по 5 г 3 раза в день), рифампицин (со 150 мг 2 раза в день до 300 мг 2 раза в день), опиоидные антагонисты - налоксон (0,4 мг 2–3 в день внутримышечно) или налтрексон (25–50 мг 2–4 раза в день). Сертралин, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, может также использоваться для лечения холестатического зуда. Фенобарбитал (5 мг/кг/сут. 3 раза в день или 100 мг вечером) эффективен в связи с индукцией ферментов или прямым воздействием на периферическую нервную систему или ЦНС. В некоторых случаях, особенно при холестазае беременных, эффективен короткий курс преднизолона. При зуде также изучается эффективность некоторых антигистаминных препаратов (Атаракс).

Кортикостероиды и цитостатики показаны при сочетании холестаза с выраженным невирусным цитолизом или с иммуновоспалительным синдромом. Длительный прием кортикостероидов усугубляет остеопороз, риск которого снижается при комбинации этих препаратов с бифосфонатами. В этой связи может быть актуальным назначение Будесонида – кортикостероида второго поколения с низкой системной активностью, 90% которого задерживается печенью, в связи с чем препарат не оказывает системного действия, имеет минимальные побочные эффекты.

У некоторых больных эффективны плазмаферез, особенно если кожный зуд сочетается с гиперхолестеринемией.

Мероприятия общего порядка включают уменьшение потребления нейтрального жира с пищей (<40 г/сут.) с дополнительным назначением триглицеридов со средней длиной цепи (>40 г/сут.), восполнение дефицита жирорастворимых витаминов А, D, Е и К, кальция (1 г/сут.), а также электролитов и цинка. Следует помнить, что передозировка витамина А крайне опасна, его суточная доза не должна превышать 25 000 МЕ.

При симптомах остеопороза используют витамин D3 по 50 000 МЕ 3 раза в 1 нед. per os или по 100 000 МЕ внутримышечно 1 раз в 1 мес в сочетании с препаратами кальция до 1,5 г/сут. Высокоэффективен в профилактике и лечении остеопороза препарат «Миакальцик» (кальцитонин лососа), имеющий как парентеральную, так и интраназальную форму.

ГЛАВА 4. ОСТРЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

4.1. Острые вирусные гепатиты с энтеральным путем передачи (А, Е)

Острый вирусный гепатит А. Обусловлен сферическим энтеровирусом, который распространяется фекально-оральным путем при тесном контакте людей, недостаточно соблюдающих правила личной гигиены, при употреблении в пищу сырой воды, содержащей вирус. Несмотря на то, что вирус гепатита А передается фекально-оральным путем, риск заболевания значительно повышен у внутривенных наркоманов. Дело в том, что после заражения развивается относительно короткий (несколько часов) период виремии, в этот период возможна его парентеральная передача. Инкубационный период длится 15–40 дней. Вирус обнаруживают в фекалиях в конце инкубации и в начале острого периода болезни. Антитела к вирусу проявляются в остром периоде одновременно с уменьшением выделения вируса с калом. Антитела относятся к IgM и исчезают через несколько месяцев, антитела IgG появляются позже. Антитела IgM указывают на острую ин-

фекцию, преобладание антител IgG означает, что инфекция перенесена давно и имеется иммунитет к реинфекции.

Наиболее часто заражаются дети 5–14 лет, взрослые крайне редко. Заболевание чаще всего протекает легко, доброкачественно. Характерны слабость, утомляемость, анорексия, рвота, повышение температуры тела, боли в горле. Позже (через 2–5 дней) может присоединиться потемнение мочи, обесцветиться кал, появиться желтуха. Большинство (9/10) заразившихся остаются безжелтушными, но являются в то же время важным источником распространения инфекции. Желтушная форма гепатита чаще наблюдается у взрослых. Случаи тяжелого течения с быстрым массивным гепатоцеллюлярным некрозом редки, характерны для ослабленных и пожилых людей, а также лиц с предшествующим хроническим заболеванием печени другой этиологии. Хроническое носительство вируса и переход гепатита в хронический и цирроз печени невозможны, хотя описаны случаи затяжного (до 4 месяцев) течения заболевания с медленно разрешающимся холестазом.

При диагностике учитываются симптомы заболевания, упоминание о контакте с больным гепатитом А, изменения в крови: выявляется повышение трансаминаз, которые превышают норму в десятки и сотни раз, билирубина, появляются специфические иммуноглобулины). Последовательность развития клинических симптомов и изменения лабораторных показателей представлена на рисунке 4.1-1.

Вирусный гепатит А – острое, высококонтагиозное заболевание, которое требует изоляции больного. Лечение симптоматическое. Устанавливается постельный режим. При гепатите А всем контактировавшим с больным целесообразно введение иммуноглобулина.

Основой профилактики гепатита А является соблюдение личной гигиены. Существует вакцина против гепатита А для групп риска. К ним относятся лица, которые намереваются отправиться в районы с плохим сани-

тарно-гигиеническим состоянием, медперсонал, сотрудники пищевой промышленности, работники детских учреждений, военнослужащие. Однако следует учитывать, что в результате бытовых контактов с инфекцией у значительного количества лиц формируется специфический иммунитет, о чем свидетельствует обнаружение в крови антител класса IgG. В старших возрастных группах частота их обнаружения в России достигает 60–70%. При наличии HAV IgG необходимости в вакцинации нет.

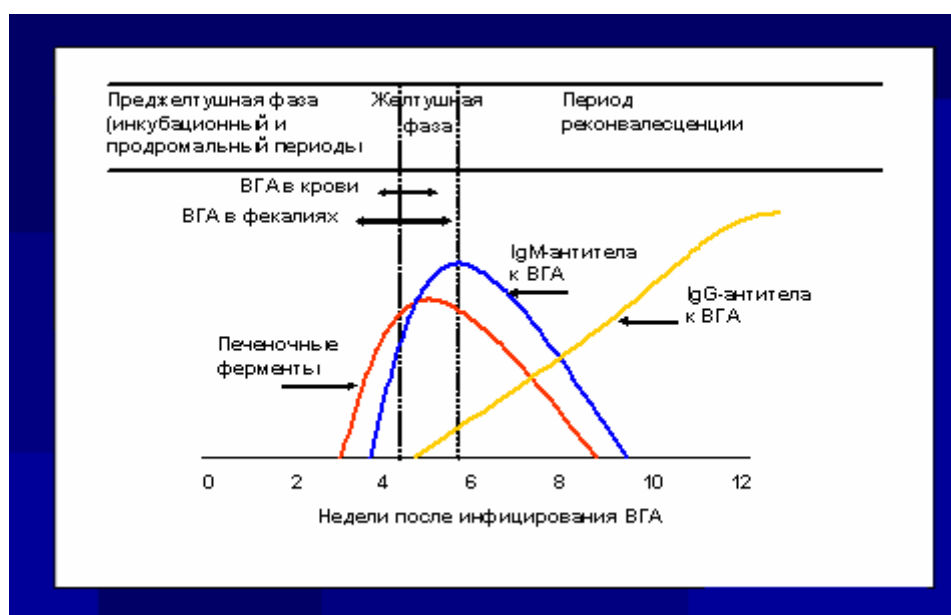


Рис. 4.1-1. Вирусные и серологические маркеры инфекции ВГА

Острый вирусный гепатит E

Гепатит E – инфекция, распространенная в странах тропического и субтропического климата, где она проявляется в виде вспышек различной длительности, а также частых спорадических случаев заболевания. Вирус с фекально-оральным путем передачи, чаще водным. Инкубационный период: 40 дней (15–60 дней). Клинические проявления заболевания чаще всего регистрируются у взрослых.

Клиническая картина сходна с клинической картиной при гепатите A.

В целом заболевание протекает легче, однако среди беременных женщин более чем 25% случаев могут заканчиваться летально.

Последовательность развития клинических симптомов и изменения лабораторных показателей представлены на рисунке 4.1-2.

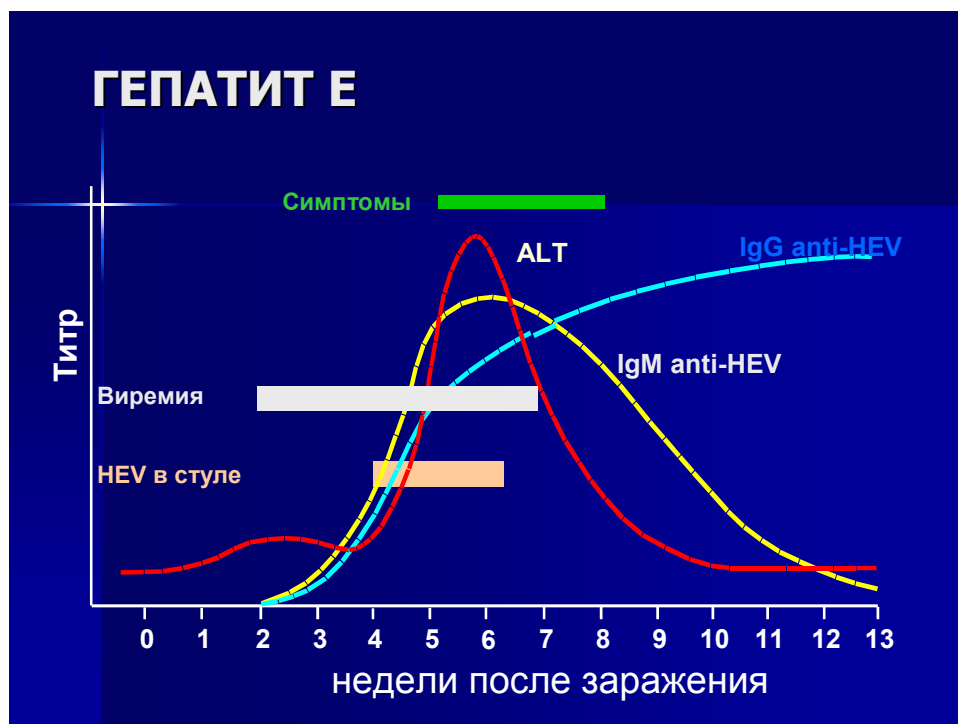


Рисунок 4.1-2. Последовательность изменения лабораторных показателей при гепатите E

4.2. Острый вирусный гепатит В. Коинфекция и суперинфекция В+D

Острый вирусный гепатит В (ОВГ-В) относится к числу весьма распространенных заболеваний. Хотя после широкого введения вакцинопрофилактики заболеваемость им неуклонно снижается, на настоящий момент она составляет около 10 на 100 тыс. человек ежегодно.

Вирус гепатита В – сферический вирус с липопротеиновой оболочкой, которая содержит «поверхностный антиген гепатита В» (HBsAg; ранее он был известен как так называемый австралийский антиген). Помимо этого вирус содержит ядерный антиген HBcAg и HBeAg. Идентифицировано не-

сколько генотипов вируса гепатита В, различающихся по чувствительности к противовирусной терапии.

HBsAg является скрининговым маркером HBV-инфекции. Его находят в крови, моче, кале, желчи, слюне. Антитела к HBsAg служат маркером перенесенной ранее инфекции и иммунитета к ней.

HBcAg находится преимущественно в ядрах инфицированных гепатоцитов и в крови не определяется. Антитела к HBcAg класса IgM отражают активную репликацию вируса.

Инкубационный период гепатита В достигает 1–6 мес. Раньше всех в сыворотке определяется HBsAg. Также очень рано могут появляться криоглобулинсодержащие комплексы HBsAg с антителами к нему, которые могут обусловить артрит, крапивницу, реже – нефрит. Антитела к HBcAg появляются также в острый период и быстро уменьшаются с возрастанием количества антител к HBsAg, которые и указывают на иммунитет.

Заражение происходит половым путем, вертикальным (от матери к новорожденному в родах) и парентеральным (переливание крови, использование зараженных игл, татуировка). Опасность заражения велика у медицинского персонала: хирургов, стоматологов, персонала диализных центров. Выше риск заражения от больных острым гепатитом, чем от страдающих хроническим. В острый период велик риск внутрисемейного заражения.

Пути заражения:

- Переливание крови (гемофилия, гемодиализ) и трансплантация.
- Секс, особенно при множестве партнеров, гомосексуализме, анамнезе заболеваний, передаваемых половым путём.
- Работа в медучреждениях.
- Внутривенное введение наркотиков.
- Вертикальный (от матери к новорожденному).

Клиническая картина. HBV не обладает прямым цитопатическим действием, поражение печени обусловлено иммуноопосредованным лизисом инфицированных гепатоцитов.

Острый гепатит может протекать в желтушной или безжелтушной форме. Появление желтухи скорее имеет благоприятный прогноз с возможным выздоровлением. У пациентов с безжелтушной формой заболевание может протекать скрыто. В этом случае гепатит выявляется при лабораторном обследовании. Безжелтушная форма гепатита более склонна к хронизации (первично хроническая форма). Острый вирусный гепатит В полностью разрешается самостоятельно в 80% случаев. У 1% инфицированных может развиваться тяжелая фульминантная форма заболевания.

Около 5% лиц, перенесших клинически выраженный острый гепатит, становятся неактивными носителями вируса без явных признаков воспалительного процесса в печени. Для них характерны: наличие HBsAg более 6 месяцев, HBeAg(-), anti-HBe(+), постоянно нормальные показатели активности АЛТ и АСТ, низкая вирусная нагрузка – менее 10^4 копий/мл, отсутствие выраженных признаков воспаления по данным биопсии печени. Примерно 0,5% носителей HBsAg ежегодно его теряют с образованием anti-HBs. Тем не менее у половины из них сохраняется едва определяемый современными методами уровень ДНК. У лиц с HBs-сероконверсией риск тяжелой печеночной патологии снижается. Однако описаны случаи образования гепатоцеллюлярной карциномы спустя годы после исчезновения HBsAg, особенно у пожилых людей и больных со сформировавшимся циррозом печени к моменту сероконверсии.

Носительство HBsAg в ряде тропических стран достигает 5–20% от всего населения, что значительно выше, чем в странах Европы и Северной Америки. Всего в мире число носителей вируса В достигает более 350 млн, из них до 25% умирают в связи с этой вирусной патологией. Включение ДНК вируса гепатита В в ДНК клеток печени может приводить к их злока-

чественному перерождению, в том числе минуя стадию цирроза печени. Рак печени в странах Азии и Африки является одной из наиболее распространенных опухолей. Наибольшему риску гепатоцеллюлярной карциномы подвергаются лица, инфицированные еще в неонатальном периоде. Данной категории больных противовирусное лечение не показано. Их следует наблюдать, в том числе исследуя альфафетопротеин. Примерно у 5–15% больных, перенесших острый гепатит, заболевание переходит в хроническую форму.

Диагностика острого гепатита В

Существует так называемый «скрининговый маркер» гепатита В (HBsAg), который позволяет понять инфицирован пациент или нет. В случае острого гепатита он исчезает через 6 месяцев и сохраняется на более длительное время при хронизации болезни. Диагностика острого гепатита В основывается в настоящее время на обнаружении в крови HBsAg, HBV ДНК-генетического материала вируса В, антител к HBc класса IgM и HBeAg – белка, продуцирующегося при репликации вируса.

Лечение

Симптоматическое. Противовирусная терапия при остром гепатите В обычно не проводится, поскольку в 95% случаев наступает спонтанное выздоровление. Только при тяжелом или фульминантном течении острого гепатита В оправдано назначение аналогов нуклеотидов/нуклеозидов. Назначение ламивудина улучшает выживаемость этих категорий больных.

Многие пациенты с фульминантным течением острого гепатита В нуждаются в трансплантации печени. Аналоги нуклеот(з)идов – ламивудин, телбивудин и энтекавир – относительно безопасны, и их применение оправдано для уменьшения риска рецидива инфекции в трансплантате. Адефовир в данной ситуации не является оптимальным выбором из-за более медленного наступления эффекта и потенциальной нефротоксичности.

Интерфероны (ИФН- α) не показаны, поскольку, с одной стороны, они не уменьшают частоту перехода заболевания в хроническую форму, а с другой – могут ухудшать течение острой фазы инфекции и обладают частыми и серьезными побочными эффектами.

Профилактика

Профилактика гепатита В возможна и эффективно проводится. Существует ряд вакцин, зарубежных и отечественных, которые создают иммунитет, позволяющий избежать заражения при последующем контакте с вирусом. Вакцины HBV производятся с помощью рекомбинантной техники, связанной с воспроизводством белка HBsAg с применением грибков (*Saccharomyces cerevisiae*). Вакцинация производится 3 инъекциями по 0, 1 – 6 месяцев. Эффективна у 90% реципиентов. Существуют вакцинускользающие разновидности HBV.

После прививки важно количественное определение антител, которое позволит оценить эффективность вакцинации. После начала массовой вакцинации распространенность гепатита В стала снижаться во всем мире. В 1998 г. 80 стран мира проводили программу вакцинации, что резко уменьшило заболеваемость HBV и частоту рака печени в этих странах.

4.3. Острый гепатит С

Острый вирусный гепатит С (ОВГ-С) вызывается РНК вирусом, который имеет 6 различных генотипов и более 90 субтипов, которые преимущественно распространены в различных географических зонах и несколько различаются по клиническому течению, ответу на ПВТ. Вирус передается парентерально и крайне редко – половым путем.

Клиническая картина. Инкубационный период продолжается 1–5 мес. Только 1/3 больных отмечают проявления острой инфекции с желтухой, повышением температуры тела, значительным увеличением активности трансаминаз. Чаще инфицирование вирусом гепатита С протекает ма-

лосимптомно. Может наблюдаться слабость, снижение работоспособности и настроения, повышенная утомляемость, бессонница. Эти симптомы обычно принимают за переутомление на работе, авитаминоз, последствия простудных заболеваний.

Преиктерическая фаза болезни может протекать с тошнотой, слабостью, анорексией, болями в правом подреберье, продолжается около недели, в этот период появляются антитела к вирусу, быстро достигающие максимального титра, начинают повышаться аминотрансферазы в крови. Уровень их повышения весьма показателен, в десятки и сотни раз превышает нормальные значения. Желтуха появляется одновременно с потемнением мочи. При выраженной желтухе кал светлеет, может появиться зуд, печень увеличивается в размерах. В более тяжелых случаях можно обнаружить увеличение селезенки. Сначала продолжают расти в крови содержание билирубина и аминотрансфераз, затем содержание их начинает снижаться, как и количество копий вируса в крови. Клинические проявления сохраняются 1–3 недели. Выздоровление характеризуется прежде всего появлением аппетита, уменьшением выраженности других проявлений.

Осложнением острого вирусного гепатита могут быть развитие хронического гепатита (продолжение гепатита более 6 месяцев, что имеет место у 75-80% больных с гепатитом С).

В отдельных случаях острый вирусный гепатит может протекать с явлениями холестаза (зуд, выраженная желтуха, резкое повышение уровня прямого билирубина и активности щелочной фосфатазы в сыворотке). При этом может быть труден дифференциальный диагноз с механической желтухой, которая исключается при дополнительном обследовании, в первую очередь – при ультразвуковом исследовании, выявляющем при механической желтухе дилатацию желчных протоков и ее возможную причину (камни, опухоль головки поджелудочной железы и др.).

В редких случаях острый гепатит протекает с массивным некрозом печени и быстро нарастающей почечной недостаточностью на фоне уменьшения в размерах печени. Прогностически при этом неблагоприятны нарастание билирубинемии, снижение протромбинового индекса, гиперлейкоцитоз. Быстро возникают гипогликемия, выраженная кровоточивость, отек мозга, вторичная бактериальная инфекция.

Возможно развитие ряда постгепатитных проявлений. У больных, перенесших острый вирусный гепатит, могут длительно сохраняться слабость, недомогание при хороших показателях крови, при этом нет оснований для каких-либо ограничений для больного. Возможна доброкачественная гипербилирубинемия за счет непрямого билирубина (по типу гипербилирубинемии Жильбера) при отсутствии других клинических, лабораторных и морфологических признаков патологии печени, что также не требует лечебного вмешательства. Более серьезным постгепатитным осложнением является апластическая анемия.

У 1/5–1/10 части больных развиваются внепеченочные проявления, иногда еще в преиктерическую фазу с лихорадкой, сыпью на коже, артралгией или артритом. Возможны и другие системные проявления, включая проявления менингоэнцефалита, параличи, нефротический синдром.

У части больных острый гепатит протекает без желтухи, а субъективные проявления могут почти отсутствовать. В этих случаях диагноз ставится даже при появлении незначительных жалоб у лиц, контактировавших с больными гепатитом, и наличии у них отклонений лабораторных показателей.

Диагностика. Выявляются HCV-антитела класса IgM, HCV РНК.

Риск инфицирования HCV и группы повышенного риска. Протезирование и экстракция зубов, татуировки, пирсинг, операции, переливания крови, аборт, особенно сделанные до середины 90-х годов прошлого века, когда диагностических тест-систем на вирус гепатита С не существо-

вало. Лица пожилого возраста, больные алкоголизмом, гемофилией, инфицированные ВИЧ, HBV, наркоманы с внутривенным введением наркотика; лица, практикующие секс за деньги или ведущие беспорядочную половую жизнь, пациенты с анамнезом гемотрансфузии, гемодиализа, дети, рожденные от матерей – носителей вируса, медицинский персонал, персонал маникюрных салонов.

Лечение острого гепатита С требует соблюдения режима, полноценной разнообразной диеты, исключения алкоголя и сексуальных контактов. В большинстве случаев выздоровление наступает достаточно быстро при соблюдении покоя и диеты. Госпитализация необходима при более тяжелом течении болезни, обычно она осуществляется для детального наблюдения и медицинского обследования. Чаще необходим полупостельный режим в острый период с постепенным расширением его по мере улучшения самочувствия и функционального состояния печени. Диета должна быть высококалорийной с большим содержанием белка. При тошноте и рвоте часть калорий вводится внутривенно в виде раствора глюкозы. С появлением признаков энцефалопатии белок в диете ограничивают. При выраженной желтухе вводят викасол, при тяжелом течении и нарастании интоксикации – кортикостероиды (преднизолон). Учитывая крайне высокий риск хронизации, целесообразна терапия ИФН- α и рибавирином. Однако нет единых рекомендаций о сроках начала, длительности и дозах противовирусной терапии.

Профилактика вирусного гепатита С. Специфическая вакцина не разработана. При уколе инфицированным инструментом рекомендован прием рибавирина 800 мг/сут. в 2 приема в течение 2 недель (до 4 недель, по некоторым данным).

ГЛАВА 5.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С: КЛИНИКА, ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ, СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

Скрининг гепатита С основывается на обнаружении антител к HCV, особенно он актуален при наличии факторов риска этой инфекции. Диагноз хронического гепатита С подтверждается обнаружением HCV РНК, которая продолжает определяться по крайней мере в течение 3 месяцев. При ее отсутствии и наличии антител к HCV следует думать о разрешении гепатита С. Хронизация заболевания наступает в 75–85% случаев инфицирования HCV.

Течение хронического гепатита С, как правило, малосимптомное. Могут наблюдаться слабость, снижение работоспособности и настроения (вплоть до депрессии), повышенная утомляемость. Признаки поражения печени появляются только на поздних стадиях болезни. В первые годы после инфицирования никаких специфических симптомов, как правило, нет. Только исследование маркеров гепатита С позволяет своевременно выявить болезнь.

Гепатит С – это медленная инфекция. Годами, иногда десятилетиями, может происходить мягкое, медленное течение инфекции, никак не влияющее на самочувствие больного. При обследовании выявляется незначительное или умеренное увеличение печени, подъем трансаминаз, как правило, до 1,5–3 норм с преобладанием АЛТ над АСТ. Клиническая манифестация болезни часто происходит, когда цирроз печени сформирован или, по крайней мере, начал свое формирование. Этиологическое противовирусное лечение на этих стадиях гораздо менее эффективно и более сложно, часто уже невозможно.

Цирроз печени развивается у 15–30% зараженных в течение 20 лет. Этому способствуют злоупотребление алкоголем, коинфекция другими вирусами ге-

патита и ВИЧ. Встречаются больные, у которых, несмотря на заражение, клинические признаки поражения печени полностью отсутствуют много лет.

Вирус гепатита С может поражать не только печень, но и другие органы и системы – почки, щитовидную железу, кожу, сосуды, нервную систему, кроветворение, суставы, лёгкие, сердце. К внепеченочным проявлениям этого гепатита относятся: криоглобулинемия, васкулит кожи и слизистых, нефрит, сухой синдром Шегрена, лимфомы, поздняя кожная порфирия, плоский лишай и фибромиалгия, а также пурпура, артралгии, миалгии, нейропатии, кардиомиопатия и лимфомы.

Криоглобулинемия (КГ) – наличие в сыворотке крови одного или более иммуноглобулинов, обратимо преципитирующих при температуре ниже 37°C. У большинства больных КГ выявляется HCV РНК.

КГ ассоциируется с рядом клинических симптомов: сосудистая пурпура, артралгии, слабость. Характерны кожный криоглобулинемический васкулит, периферическая полиневропатия, поражение почек (криоглобулинемический гломерулонефрит), которое развивается спустя несколько месяцев или лет после первых симптомов КГ. Для него характерны умеренный мочевои, но часто также тяжёлый остронефритический или нефротический синдромы, тяжёлая артериальная гипертония. При КГ наблюдается поражение лёгких по типу лёгочного васкулита, синдром Рейно. Вероятно, нет органа или системы, которые не могли бы быть вовлечены в патологический процесс при КГ. КГ чаще возникает при длительном течении инфекции, нередко на стадии цирроза печени. При криоглобулинемическом васкулите возможна этиотропная противовирусная терапия. При активном васкулите сохраняют свое значение кортикостероиды, цитостатики в сочетании с сеансами плазмафереза.

Часто не хронический печеночный процесс при HCV инфекции, но его внепечёночные проявления определяют прогноз.

Лечение. До начала 1990-х годов ведение больных сводилось к наблюдению и констатации факта прогрессирования болезни, раннему выяв-

лению жизнеопасных осложнений и назначению лишь симптоматической терапии. За последние 15 лет терапия вирусных гепатитов достигла значительного прогресса. Современная цель лечения – это не коррекция осложнений, а эрадикация вируса на ранних стадиях болезни.

Существует ряд факторов, которые необходимо учитывать перед назначением лечения. Это длительность инфицирования, пол, возраст пациента, наличие сопутствующих болезней. Очень важное значение имеют характеристики самого вируса гепатита С: генотип вируса (генотип 1 характеризуется наибольшей рефрактерностью к терапии), количество копий РНК в крови (вирусная нагрузка). Благоприятному ответу на лечение способствуют короткий период после заражения, отсутствие фиброза и цирроза, низкий уровень HCV РНК, генотипы 2 и 3, женский пол, молодой возраст, отсутствие ожирения.

Критериями благоприятного эффекта считаются исчезновение HCV РНК, нормализация aminотрансфераз, улучшение гистологической картины гепатита. Конечная цель терапии – достижение устойчивого вирусологического ответа – неопределяемой РНК в течение как минимум полугода.

Противовирусная терапия назначается при наличии РНК вируса в крови (независимо от уровня). Для принятия правильного решения определяется генотип вируса, вирусная нагрузка (количество копий или международных единиц в 1 мл крови). Нередко необходима биопсия печени. С учетом этих особенностей решается вопрос о выборе препаратов, длительности лечения для получения максимально эффективного результата. Одним из определяющих факторов является желание самого пациента излечиться. Очень важно перед началом противовирусной терапии исключить алкоголь, нормализовать избыточный вес, скорректировать инсулинорезистентность и избыточное накопление железа, что замедлит прогрессирование болезни, повысит шансы успеха противовирусной терапии.

Первые попытки лечения хронического гепатита С осуществлялись с помощью стандартных (короткоживущих) ИФН α , обладающих иммуномодулирующими свойствами, и имели ограниченный результат – 10–12% достижения стойкого вирусологического ответа (СВО) (неопределяемой РНК по истечении 6 месяцев с момента окончания лечения, что является конечной целью терапии и означает полное излечение). Монотерапия «короткими» интерферонами в настоящее время не используется.

Более эффективной оказалась комбинированная терапия ИФН α и рибавирином, подавляющим репликацию вируса гепатита С – 44% СВО. Такая терапия целесообразна только при наличии благоприятных факторов прогноза (в первую очередь, генотипа 2 и 3), экономически гораздо более доступна, чем пегилированные препараты.

Пегилированные (длительного действия) ИФН α , появившиеся в арсенале врачей в начале 2000-х годов, в комбинации с рибавирином стали новым шагом на пути излечения HCV, сделав лечение эффективным более чем у половины больных. Отработка оптимальных доз препаратов по массе тела, накопление опыта по коррекции побочных эффектов противовирусной терапии, позволяющего пациентам выполнить почти полновесный курс противовирусной терапии (не менее 80% расчетной курсовой дозы Пег-ИФН α , 80% расчетной дозы Рибавирина и 80% от продолжительности курса лечения) позволило добиваться СВО почти у $\frac{3}{4}$ больных.

В настоящее время общепринятым подходом к терапии хронического гепатита С является назначение комбинации пегилированных (продолжительных) интерферонов (Пег-ИФН α -2a и Пег-ИФН α -2b) и рибавирина, безопасность и эффективность которых были продемонстрированы в двух клинических исследованиях III фазы в общей сложности на 2 651 пациенте (Manns M.P., 2001; Fried M.W., 2002). Комбинированное лечение 2 препаратами, дозированное по массе тела, максимально индивидуализированное с учетом генотипа вируса, вирусной нагрузки, ее кинетики на начальных этапах терапии позволяет добивать-

ся высоких результатов стойкого вирусологического ответа (свыше 90%), в том числе в относительно короткие сроки – 12–24 недель (Dalgard O., 2007).

Пегилированные интерфероны вводятся подкожно один раз в неделю. Пег-ИФН α -2a («Пегасис») назначается в дозе 180 мкг, Пег-ИФН α -2b («ПегИнтрон») – из расчета 1,5 мкг/кг массы тела. Рибавирин дозируется из расчета 1,5 мг/кг в сутки, принимается перорально 2 раза в день. Имеется мнение, что при генотипе 2 и 3 возможна стандартная дозировка – 800 мг/сут. При генотипе 2 и 3 планируемая продолжительность лечения составляет 24 недели, при выраженном фиброзе и циррозе (F3 и F4) лечение целесообразно продолжить до 48 недель. Генотип 2 является самым благоприятным для ПВТ, характеризуется почти 100% частотой эрадикации вируса при соблюдении режима дозирования. Это дает возможность широко обсуждать укороченный до 16 недель курс, однако исследований на эту тему пока недостаточно, официальные рекомендации придерживаются 24-недельного курса. При генотипе 1 и 4 планируемая продолжительность курса – 48 недель. Исключения составляют пациенты с исходно низкой вирусной нагрузкой, достигшие эрадикации уже после 4 недель терапии. Отсутствие РНК на 4-й неделе называется сверхранним или быстрым вирусологическим ответом и позволяет сокращать длительность лечения у таких пациентов с генотипом 1 до 24 недель. При любом генотипе вируса на длительность курса влияет скорость элиминации вируса. Быстрый ответ является благоприятным фактором, в то время как снижение вирусной нагрузки менее чем в 100 раз на 12-й неделе ПВТ требует удлинения планируемых сроков, возможно – изменения дозировок лекарственных препаратов.

Основными побочными эффектами интерферонов является гриппоподобный синдром, постепенно регрессирующий к 3-6-й неделе терапии, депрессия, нейтропения, реже – тромбоцитопения; рибавирина – гемолитическая анемия. Их своевременная коррекция позволяет удерживать режим дозирования в необходимом коридоре.

В настоящее время актуальным является достижение излечения у лиц, не ответивших на терапию Пег-ИФН α и Рибавирином, имеющих противопоказания к лечению этими препаратами, давших рецидив HCV инфекции или прекратившие лечение в связи с побочными эффектами. Большие надежды связываются с проходящими испытания новыми препаратами, каждый из которых воздействует на один из 4 основных этапов жизненного цикла вируса. Это моноклональные и поликлональные антитела, олигонуклеотидные цитоплазматические деструкторы HCV РНК, ингибиторы протеаз и полимераз, геликаза.

Особой клинической проблемой является лечение HCV-инфекции на стадии цирроза печени.

Лечение цирроза печени в исходе ХГС. Основной задачей противовирусной терапии является устойчивый вирусологический ответ, обеспечивающий снижение риска декомпенсации цирроза и развития гепатоцеллюлярной карциномы, профилактику возникновения реинфекции в трансплантате.

Противовирусная терапия при компенсированных циррозах печени.

Компенсированный цирроз печени – цирроз печени, выявленный только при биопсии, без клинико-лабораторных признаков заболевания.

Эффективность комбинированной терапии интерфероном- α и рибавирином у больных циррозом печени составляет около 30%, а применение пегинтерферона- α позволило повысить частоту устойчивого вирусологического ответа до 44–50%. При этом было отмечено уменьшение выраженности фиброза печени, что дает право обсуждать возможность обратимости цирроза печени. Обширная доказательная база по улучшению прогноза больных с HCV-инфекцией при проведении ПВТ позволила включить компенсированный ЦП в исходе ХГС в перечень показаний для выполнения ПВТ.

Лечение противовирусными препаратами можно уверенно начинать в полных дозах только у тех больных, у которых единственным признаком цирроза являются данные биопсии печени, однако и в этой ситуации признается высоким риск развития нежелательных явлений ПВТ, в первую очередь цитопении. У больных с очевидным, по клиническим данным, ЦП этот риск еще выше.

Для коррекции нейтропении и анемии у больных компенсированным ЦП в исходе ХГС часто приходится применять стимуляторы нейтро- (нейпоген, филграстим) и эритропоэза (эритропоэтин- α).

У больных ЦП в ходе ПВТ чаще возникает депрессия, что требует ее постоянного скрининга, тщательного мониторинга, своевременного и осторожного лечения антидепрессантами. Следует помнить, что у больных, получающих ПВТ, бактериальная инфекция может протекать атипично, не демонстрируя себя лейкоцитозом и палочкоядерным сдвигом. При признаках бактериальной инфекции необходимо назначение антибиотиков широкого спектра действия. Печеночная энцефалопатия у данных больных требует объективной динамической оценки с помощью психометрических тестов (тест связи чисел, символично-числовой тест).

Очевидно, что появление в схеме лечения таких дорогостоящих препаратов, как стимуляторы гемопоэза, существенно удорожает ПВТ. В то же время эпизодическое назначение эритропоэтина- α либо применение его в недостаточной дозе не приводит к увеличению частоты СВО, что диктует необходимость адекватного по дозам и продолжительности лечения факторами роста.

Альтернативой ведения больных ЦП в исходе ХГС класса А по системе Child-Turcotte-Pugh (СТР), особенно у больных, имевших ранее декомпенсацию, но благодаря активной симптоматической терапии полностью компенсированных, может быть режим LADR (Low Accelerating Dosage Regimen). LADR-технология заключается в том, что больные ЦП в качест-

ве стартовой терапии получают стандартный ИФН- α или Пег-ИФН- α в минимальной дозе с последующим отсроченным присоединением рибавирина и медленным постепенным повышением доз противовирусных препаратов до оптимальных в зависимости от переносимости (табл. 5-1).

Таблица 5-1

Технология LADR (Low Accelerating Dosage Regimen)

<p>Низкие дозы в начале противовирусной терапии</p> <ul style="list-style-type: none"> – ИФН-α2b или -α2a 1,5 млн МЕ 3 р/нед. или Пег-ИФН-α2b 0,5 мкг/кг/нед. или Пег-ИФН-α2a 90 мкг/нед. с повышением до оптимальной через 2–4 недели. – Рибавирин 600 мг/сут. (при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин – 400 мг/сут), повышение дозы по 200 мг каждые 2 недели после 4 недель ПВТ
<p>Оптимальные дозы противовирусных препаратов – по переносимости</p> <ul style="list-style-type: none"> – ИФН-α2b или -α2a 3 млн МЕ ежедневно или Пег-ИФН-α2b 1,0–1,5 мкг/кг/нед. или Пег-ИФН-α2a 180 мкг/нед. – Рибавирин >10,6 мг/кг/сут.

Эти рекомендации не являются жесткими. Дозы ИФН- α , особенно Пег-ИФН- α , можно повышать и более медленными темпами. При такой схеме ведения имеется возможность быстрого реагирования на развивающиеся нежелательные явления путем снижения дозы или отмены препарата с целью избегания серьезных осложнений или путем назначения стимуляторов гемопоэза. Оптимальные дозы противовирусных препаратов соответствуют стандартным дозам при ПВТ больных ХГС.

Следует обратить внимание, что Пег-ИФН- α 2b предпочтительнее Пег-ИФН- α 2a в лечении больных ЦП, поскольку в сравнительном аспекте обладает меньшим гематотоксическим потенциалом, а цитопеническая реакция – главная проблема ПВТ при ЦП.

Противовирусная терапия при декомпенсированных циррозах печени.

Декомпенсированный цирроз печени – цирроз печени, характеризующийся выраженными лабораторными нарушениями (тромбоцитопения, гипоальбуминемия, гипербилирубинемия, коагулопатия) и клиническими осложнениями (асцит, спонтанный бактериальный перитонит, желтуха, энцефалопатия, кровотечение из варикозных вен пищевода, почечная дисфункция).

Предпринимаются попытки противовирусного лечения декомпенсированного цирроза печени, вызванного HCV, который является одним из главных показаний к трансплантации печени. При сохранении виремии отмечается высокий риск отторжения трансплантата и инфицирования донорской печени HCV с быстрым развитием (в течение 5–7 лет) цирроза печени и/или гепатоцеллюлярной карциномы.

При декомпенсированном циррозе печени (градации В и С по системе СТР) у больных, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, используют малые дозы интерферона- α и рибавирина. Опыт ПВТ больных декомпенсированным ЦП перед ОТП не велик. Проводят комбинированную терапию интерфероном- α 1 или 3 млн МЕ ежедневно и рибавирином 800 мг/сут. Стойкого вирусологического ответа на такую терапию удалось добиться у 20–30% больных декомпенсированным циррозом печени (50% при наличии генотипа 2 или 3 HCV). Однако основная цель лечения этих больных, имеющих абсолютные показания к выполнению ОТП, – снижение риска реинфекции в трансплантированной печени, поскольку ее течение в условиях посттрансплантационной иммунодепрессии характеризуется ускоренными темпами.

Необходимо особо отметить, что все имеющиеся данные по этой проблеме представлены центрами трансплантации или ассоциированных с ними клиник, располагающих современным и высокотехнологичным оборудованием. Все больные с декомпенсированным ЦП, получающие ПВТ,

находятся в листе ожидания ОТП, имеют полную страховку и подписывают информированное согласие на лечение.

Практически все исследователи использовали в качестве стартовой терапии стандартный ИФН- α , часто в половине или трети от оптимальной дозы в режиме монотерапии. В исследовании R.M. Thomas и соавт. все больные в облигатном порядке получали стимуляторы нейтропоеза, в других исследованиях больные получали факторы роста только при развитии цитопении. Однако, несмотря на коррекцию нежелательных явлений, в ряде наблюдений требовалась отмена даже минимальных доз ИФН- α , а оптимальный режим дозирования был достигнут только у трети больных.

К сожалению, достижение СВО у пациентов перед трансплантацией не гарантирует пациента от реинфекции в трансплантированной печени: от трети до половины пациентов с так называемым СВО давали рецидив инфекции в трансплантате.

Таким образом, ПВТ у больных декомпенсированным ЦП в исходе ХГС (градации В и С по шкале СТР), несмотря на высокую частоту нежелательных явлений, дает 20%-ный шанс остановить прогрессирование заболевания со снижением риска развития ГЦК, улучшением выживаемости (в 3 раза), даже исключением в некоторых наблюдениях больных из листа ожидания ОТП после курса ПВТ и, что более важно в данной категории больных, уменьшение риска развития рецидива HCV-инфекции в посттрансплантационном периоде на 30% за счет снижения вирусной нагрузки или формирования СВО.

Накопленный опыт ПВТ больных ЦП в исходе ХГС позволил в 2003 г. сформулировать рекомендации Международного общества трансплантологов (табл. 5-2) [24], основанные на градации тяжести ЦП по системам СТР или MELD (Model for End-Stage Liver Disease).

Таблица 5-2

Рекомендации международного общества трансплантологов по противовирусной терапии больных циррозом печени в исходе хронического гепатита С (2003 г.)

Лечение	Шкала Child-Turcotte-Pugh, баллы	Шкала MELD, баллы
Показано	≤ 7	≤ 18
Показано в отдельных случаях	8–11	18–25
Не рекомендуется	> 11	> 25

Согласно этим рекомендациям трудности в решении вопроса о ПВТ касаются больных со средними степенями тяжести ЦП. По всей видимости, врач-исследователь, принимая решение, должен тщательно взвешивать силы и средства лечебного учреждения, оценивать юридические аспекты проблемы, учитывать настроенность больного при принятии решения в пользу ПВТ.

Таким образом, больные ЦП в исходе ХГС подлежат противовирусной терапии (рис. 5-1).

Класс А		Класс В			Класс С						
5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Стандартное лечение	LADR-терапия		Индивидуальный подход в назначении LADR-терапии перед ОТП			Противовирусная терапия не показана					
Длительная низкодозовая поддерживающая терапия при отсутствии раннего вирусологического ответа											

Рис. 5-1. Противовирусная терапия при циррозе печени в исходе хронического гепатита С согласно балльной оценке по системе Child-Turcotte-Pugh

При наличии компенсированного ЦП (5 баллов по шкале СТР) больные должны получать ПВТ согласно всех ее правил при лечении ХГС: назначение стандартных доз противовирусных препаратов с обеспечением максимальной приверженности, в том числе за счет профилактики и свое-

временной коррекции развивающихся нежелательных явлений, на протяжении срока, определяемого согласно генотипа HCV. В случае сохранения виремии через 12 недель полновесной ПВТ (отсутствие раннего вирусологического ответа) больной должен быть переведен на низкодозовую поддерживающую многолетнюю терапию для замедления темпов прогрессирования и профилактики осложнений ЦП.

При наличии начальных признаков декомпенсации (6 баллов в градации А и 7–8 баллов в градации В) целесообразным представляется ПВТ в LADR-режиме с переводом больных на низкодозовую поддерживающую терапию в случае отсутствия ответа на ПВТ.

Показания к ПВТ у больных декомпенсированным ЦП в исходе ХГС (9 баллов в градации В и 10–11 баллов в градации С) должны быть оценены индивидуально и лечение может быть предпринято при констатации ожидаемого превосходства пользы над риском осложнений, что в первую очередь имеет место у больных, ожидающих ОТП. ПВТ в этой категории больных проводится в LADR-режиме.

Больные с явными признаками декомпенсации (более 11 баллов в градации С) ПВТ не подлежат в связи с крайне высоким риском развития нежелательных явлений, не оправдывающих возможную пользу. Таким больным показана симптоматическая терапия и выполнение ОТП.

ГЛАВА 6.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В: КЛИНИКА, ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ, СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

Хронический гепатит В – хроническое воспалительное заболевание печени, вызванное персистенцией вируса гепатита В. Подразделяется на 2 основные формы: HBeAg-положительный и HBeAg-негативный хронический гепатит.

Диагностические критерии. Это заболевание следует подозревать у больного ХГ при наличии HBsAg в течение более полугода. Содержание HBV ДНК при HBeAg-положительном хроническом гепатите, как правило, более 10^5 геномных копий/мл, а при HBeAg-негативном – несколько ниже ($10^4 - 10^5$ копий/мл). Наблюдается постоянное или периодическое повышение активности АЛТ и АСТ. В биоптате печени – гистологическая картина хронического гепатита с умеренными или выраженными некрвоспалительными явлениями.

Течение болезни очень вариабельно, от бессимптомных и медленно прогрессирующих форм до агрессивных, с быстрым развитием цирроза печени и терминальной стадии болезни с печеночной недостаточностью. Возможна реактивация гепатита – возобновление воспалительного процесса в печени у неактивных носителей HBsAg.

В поражении печени и развитии гепатита играют роль иммунологические факторы, поэтому тяжесть болезни не всегда определяется уровнем вирусемии. Специфические цитокины, продуцируемые цитотоксическими Т-клетками, способствуют антивирусному действию. Некоторые генотипы вируса В более патогенны, чем другие. Возможна мутация гена вируса с продукцией HBsAg при отсутствии HBeAg.

Возможны системные проявления гепатита В вплоть до развития узелкового периартериита, обычно – у взрослых с развитием артериальной гипертонии, полиневрита, поражением почек, мозга.

Эпидемиологические исследования показали, что высокая вирусная нагрузка (или уровень вирусемии) HBV-ДНК $>10^5$ копий/мл – независимый предиктор тяжелых поражений печени. Была установлена прямая связь между уровнем вирусной нагрузки и заболеваемостью гепатоцеллюлярной карциномой. При высокой вирусной нагрузке ГЦК возникала в 10, а при низкой – в 4 раза чаще, чем у неинфицированных HBV лиц. Таким образом, наиболее безопасным уровнем вирусемии считается как можно более низкий. При сегодняшних возможностях ПЦР методик это – 300-400 копий HBV ДНК /мл.

Соответственно, современная стратегия лечения ХГВ заключается в подавлении ДНК гепатита В до возможно более низкого, желательно неопределяемого уровня. Количественное определение ДНК гепатита В на различных этапах течения болезни становится рутинной практикой.

Основные клинико-серологические варианты хронической HBV-инфекции представлены в таблице 6-1.

Таблица 6-1

Клинико-серологические варианты хронической HBV-инфекции

Вариант инфекции	HBV-маркеры	Сывороточные маркеры HBV	Уровень ви-ремии	Клинико-морфологическая характеристика
1. Классическая форма (“wild” – “дикий” тип)	HBsAg+ HBeAg+/HBeAb-		Высокий или умеренный (HBV DNA $\geq 10^6$ копий/мл)	Гепатит различной степени активности (от мягкой до высокой), требует проведения ПВТ
2. HBeAg-негативная форма (pre/core-мутант)	HBsAg+ HBeAg-/HBeAb+			
3. Неактивное носительство HBsAg (“inactive carrier”), HBsAg-носительство	HBsAg+ HBeAg-/HBeAb+		Низкий или очень низкий	“Резидуальный” гепатит с отсутствием активности по клинико-морфологическим данным (ИГА по Knodell < 5, активность АЛТ – норма); прогноз в целом благоприятный, но не исключается реактивация инфекции. ПВТ не показана
4. Латентная форма (“occult”, “silent”)	HBsAg- HBeAb+ и/или HBeAb+ или отсутствие всех маркеров HBV. Спектр идентичен “past”-infection		Очень низкий (HBV DNA < 10^3 копий/мл)	Чаще всего отсутствие активности, однако описаны случаи поражения печени различной степени активности. ПВТ не показана
5. Вакцино- или диагностико- ускользящая форма (“escape”-mutant)	HBsAg- (не выявляется обычными тест-системами из-за дефекта строения)		Высокий или умеренный (HBV DNA $\geq 10^6$ копий/мл)	Гепатит различной степени активности (от мягкой до высокой); распространенность изучена мало; вызывает развитие заболевания несмотря на вакцинацию или профилактику специфическим HBV Ig. Показана ПВТ

Лечение. При диагностике хронического гепатита В у конкретного пациента целесообразна вакцинация всех его близких и особенно имеющих с больным сексуальные контакты. Очень важно избегать у этих больных лишних лекарств, и особенно иммунодепрессантов, включая кортикостероиды.

Стандартной терапией хронического гепатита В является назначение интерферона- α , который оказывает иммуностимулирующее и противовирусное действие и возможно дает антифибротический эффект. Интерферон- α назначают в течение 6 месяцев в виде подкожных инъекций в дозе 5 млн ЕД ежедневно или 10 млн ЕД три раза в неделю. При таком лечении удается добиться клиренса HBV-DNA и сероконверсии HBeAg при HBeAg-положительном гепатите в среднем у 20% больных, а сероконверсии HBsAg всего у 10%. Такая терапия часто плохо переносится больными с лихорадкой и гриппоподобными реакциями, возможным появлением миалгий, депрессии, изредка – сердечной и почечной патологии.

В настоящее время в клинической практике активно используются пегилированные (соединенные с полиэтиленгликолем) формы ИФН- α (Пег-ИФН- α 2a и Пег-ИФН- α 2b).

Пегилированные интерфероны имеют большую молекулярную массу, чем стандартный ИФН- α . Пег-ИФН- α 2a вводится в стандартной дозе, Пег-ИФН- α 2b – в дозе, рассчитанной по массе тела пациента. В связи со сниженным почечным клиренсом они могут вводиться один раз в неделю, что более удобно для больных. Однако для этого класса интерферонов более характерна нейтропения и тромбоцитопения, что может повышать риск септических или геморрагических осложнений, требовать коррекции цитопенических состояний в ходе лечения либо снижения дозировки препаратов или прерывания терапии, что негативно сказывается на результатах лечения.

В целом эффективность Пег-ИФН- α выше, чем у стандартных ИФН- α , но зависит от генотипа HBV (табл. 6-2). Максимальный серологический ответ – потеря HBeAg и HBsAg (47 и 14%, соответственно) наблюдается при гено-

типе А, наиболее слабый (25 и 2%) – при генотипе D. Клиренс HBsAg при генотипе D трудно достижим независимо от вида Пег-ИФН-α и не отличается от частоты спонтанной сероконверсии.

Таблица 6-2

Эпидемиология генотипов HBV в мире

8 генотипов HBV(A-H)

1. А: Северная Америка, Западная Европа и Африка.
2. В и С: Азия.
3. D: Юг Европы, Россия, Африка и Индия.
4. Е: Западная Африка.
5. F: Центральная и Южная Америка и Аляска.
6. G: США, Франция и Германия.
7. H: Центральная Америка.

Примечание. Генотип В – более низкие активность и прогрессирование болезни и частота развития ГЦК, чем при генотипе С; генотипы А и В – лучший ответ на ИФН-α, чем С или D.

По данным ЦНИИ эпидемиологии Россанэпиднадзора (Чуланов В. П., 2006) в РФ генотип D HBV значительно преобладает над всеми остальными. В Европейской части России его частота достигает 94%. Генотип А представлен в основном в Сибири и на Дальнем Востоке, где его частота составляет 16–26%. Генотип С относительно редок во всех регионах: 1–4%.

Принимая во внимание эпидемиологию генотипов HBV в мире и в России, следует предполагать ограниченное значение Пег-ИФН-α для лечения HBV в РФ. Тем не менее естественной «нишей» для интерферонов в РФ могут быть не только пациенты-дальневосточники, в чьем регионе генотип D менее распространен, но и молодые женщины, планирующие беременность и желающие снизить вирусную нагрузку, не прибегая к обладающим терато-

генностью таблетированным аналогам нуклеот(з)идов. Исследования не показали преимуществ комбинированной терапии HBV Пег-ИФН- α и Ламивудином по сравнению с монотерапией Пег-ИФН- α . Пег-ИФН- α применяются при развитии устойчивости к аналогам нуклеот(з)идов. Важным является возможность завершить лечение в относительно короткий срок: полгода-год.

Лечение это следует проводить у больных с активностью гепатита, оцениваемой прежде всего по повышению aminотрансфераз, и наличием HBV ДНК в крови. Эта терапия противопоказана при далеко зашедшем циррозе печени, значительной иммунодепрессии и других серьезных сопутствующих болезнях. «Идеальными» кандидатами на благоприятный исход лечения являются молодые пациенты с определяемой HBV ДНК, с высоким уровнем трансаминаз, HBeAg⁺, признаками гистологической активности по данным биопсии печени.

При лечении показатели активности могут уменьшиться через 2–3 месяца. Позже возможна реактивация заболевания с появлением вновь HBV ДНК.

Тем не менее Пег-ИФН- α обладают важным свойством, позволяющим рекомендовать их для лечения хронического гепатита В. Так, в результате 48 недель применения Пег-ИФН- α отмечено уменьшение воспалительных и некротических изменений у 78% больных, а фиброза – более чем у 60%. Это самые высокие показатели положительной гистологической динамики на фоне различных схем лечения ХГВ.

Кроме того, возможно применение оральных нуклеоз(т)идов, включая ламивудин, адефовир, телбивудин, энтекавир. Нуклеоз(т)иды можно назначать и на стадии ЦП. Они способны обеспечивать длительное снижение, вплоть до неопределяемого уровня, вирусной ДНК, а следовательно, и нормализацию биохимических показателей и гистологической картины печени. Однако при их отмене высоковероятен рецидив инфекции, особенно опасный при циррозе. Поэтому на сегодняшний день оптимальной является стратегия максимально дли-

тельного и полного подавления репликации, т. е. контроля над инфекцией. Критериев для отмены терапии пока не существует.

Прием ламивудина в дозе 100 мг в день в течение года приводит к исчезновению из крови HBV ДНК в 15–30% случаев. Препарат хорошо переносится, побочные явления не чаще, чем при приеме плацебо. Однако при более длительной терапии возможно развитие стойкой резистентности к противовирусным препаратам в связи с возникновением мутировавших форм вируса В. Длительное применение ламивудина характеризуется высокой частотой развития специфической мутации генома HBV – YMDD-мутации (генотипическая резистентность), формирующейся со скоростью ~20% в год и приводящей в возобновлению репликации и рецидиву виремии (фенотипическая резистентность), причем с увеличением срока терапии ламивудином частота формирования мутантных штаммов HBV прогрессивно нарастает – 14%, 38%, 49%, 66% и 69% через 1, 2, 3, 4 и 5 лет соответственно.

Современной альтернативой ламивудину являются новые аналоги нуклеоз(т)идов – адефовир, энтекавир и телбивудин. Адефовир 10 мг/сут. – нуклеотидный аналог, обладающий противовирусной активностью против дикого штамма HBV, пресоре- и core-promoter-мутанта и ламивудинрезистентных штаммов. Адефовир в сравнении с ламивудином характеризуется меньшей частотой развития резистентных штаммов HBV: 2% через 2 года лечения, 18% – через 4 года.

Телбивудин – нуклеозидный аналог, одобрен FDA в 2006 г., назначается через рот однократно 600 мг в сутки. Специфический ингибитор HBV полимеразы, не активен против HIV и других вирусов. Энтекавир – нуклеозидный аналог с активностью против дикого штамма HBV в дозе 0,5 мг/сут. и против ламивудинрезистентных штаммов в дозе 1 мг/сут., способствующий наибольшему снижению вирусной нагрузки, и, следовательно, уменьшению вероятности генотипической устойчивости к лечению (табл. 6-3).

Новым направлением в борьбе с ламивудиновыми мутантами HBV является не замена ламивудина на другие препараты, а их комбинированное использование. Предполагается, что это может приводить к снижению частоты генотипической и фенотипической резистентности. Официальные рекомендации по комбинированной терапии пока не разработаны.

Таблица 6-3

Сравнительная эффективность нуклеотидов/нуклеозидов в лечении ХГВ
[Terrault N., 2005; Lai C.L. et al., 2005]

	Ламивудин	Адефовир	Энтекавир	Телбивудин
Сероконверсия HBeAg → Anti-Hbe	17%	12%	22%	40%
Гистологический ответ*	~60–65%	55–60%	~70%	66,6%
Риск устойчивости (1 год)	20%	0%	0% (Дикий тип) 6% (Лам.-уст.)	0% HBeAg(-) 1% HBeAg(+)
Эффективность при HBV, лекарственной устойчивости	Дикий тип Адеф.-устойчив	Дикий тип Лам.-устойчив Энтек.-уст.	Дикий тип Лам.-устойчив Адеф.-уст.	Дикий тип Адеф.-уст. Лам.-част. уст.
Стоимость	Умеренная ~\$6/тб	Высокая ~\$18/тб	Высокая ~\$20/тб	Умеренная
Известная длитель- ность лечения	5 лет	3 года	1–3 года	1–2 года

**Уменьшение воспаления и отсутствие прогрессирования фиброза после 48 нед. лечения.*

В целом алгоритм лечения хронического гепатита В выглядит следующим образом (рис. 6-1).

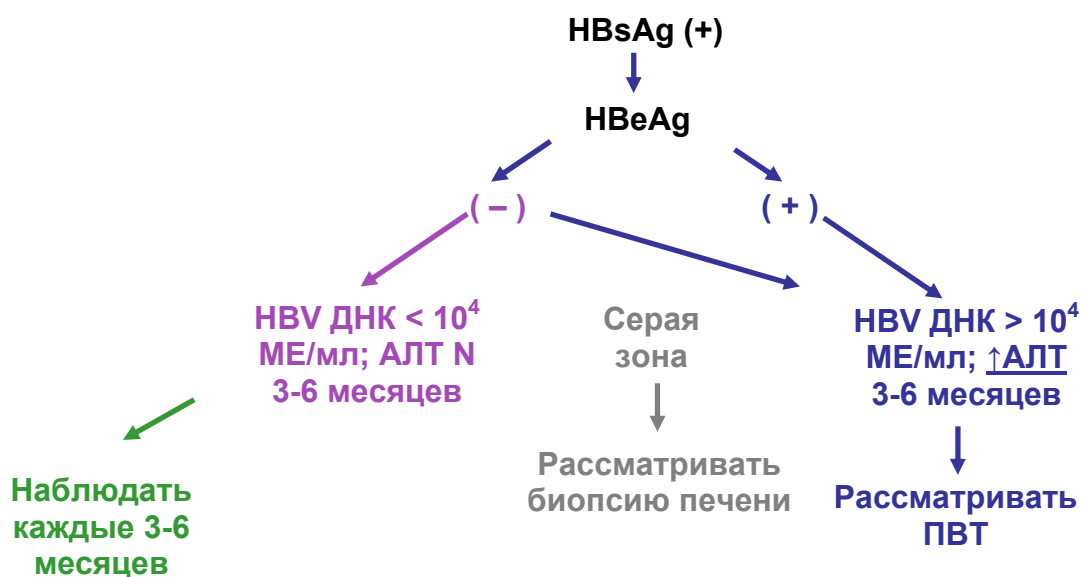


Рисунок 6-1. Алгоритм лечения хронического гепатита В

Примечание. ПВТ – противовирусная терапия.

Независимо от наличия или отсутствия HBeAg все пациенты подразделяются на две группы по уровню вирусной нагрузки – большей или меньшей 10^4 , которая, как правило, прямо коррелирует с активностью трансаминаз. У пациентов с высокой вирусной нагрузкой и повышенной активностью трансаминаз следует рассматривать противовирусную терапию. Пациентов с низкой вирусной нагрузкой и нормальным уровнем трансаминаз следует наблюдать. Для пациентов так называемой «серой зоны», среди которых могут встречаться больные с высоким уровнем трансаминаз, но низкой вирусной нагрузкой, актуальной будет оставаться биопсия печени для исключения гемохроматоза, аутоиммунного гепатита и пр. Для определения показаний к терапии у больных с нормальной активностью трансаминаз и высокой вирусной нагрузкой также целесообразна биопсия для уточнения индексов гистологической активности и фиброза. В последнем случае незаменимым может оказаться эластография (фиброска-

нирование) печени, позволяющая не только косвенно оценить степень фиброза, но и мониторировать его сколь угодно часто.

С практической точки зрения, больные с высокой нагрузкой HBV-ДНК $>10^5$ копий/мл независимо от уровня активности ТА, наличия ЦП – кандидаты на ПВТ.

Больные с HBV-ДНК 10^5-10^4 копий/мл и повышенной активностью ТА требуют лечения.

При ЦП или внепеченочных проявлениях ХГВ ПВТ рассматривается при любой вирусной нагрузке ($<10^4$ копий/мл).

Лицам, инфицированным HBV, показано воздержание от алкоголя или очень ограниченное его употребление, вакцинация от гепатита А, если нет серологических маркеров иммунитета к нему.

С современных позиций конечными точками лечения ХГВ следует считать:

- стойкую супрессию репликации HBV-ДНК;
- HBeAg сероконверсию;
- улучшение гистологической картины;
- снижение частоты осложнений ХЗП.

Разрешившийся гепатит В характеризуется наличием в анамнезе HBV инфекции или anti-HBc \pm anti-HBs, HBsAg(-), неопределяемой HBV ДНК в сыворотке крови, нормальным уровнем активности АЛТ.

ГЛАВА 7.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В+D. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЕ

Вирусный гепатит дельта (D) вызывается РНК-содержащим вирусом – HDV. Он не способен вызывать инфекционный процесс самостоятельно,

так как требует для своего жизненного цикла наличия вируса-помощника – вируса гепатита В и использует HBsAg для формирования своей оболочки.

Гепатит D распространен повсеместно. Источником вируса служит больной человек или вирусоноситель. Пути передачи схожи с таковыми при гепатитах В или С.

При совместном заражении гепатитом В развивается хронический гепатит (В+D), приводящий к циррозу печени. Инкубационный период длится от 3–7 недель. Клиническая картина напоминает клинику вирусного гепатита В, однако течение заболевания, как правило, более тяжелое.

Причиной летальных исходов при хроническом вирусном гепатите D являются декомпенсация цирроза печени с развитием печеночной комы, кровотечение из варикозно расширенных вен, цирроз-рак.

Обнаружение HDV RNA свидетельствует об активности процесса и коррелирует с максимумом воспалительно-некротических изменений в печени. Существуют методы полуколичественного определения HDV-RNA.

Во время дельта-инфекции титр HBsAg нередко снижается. Это связывают со стабилизирующим воздействием дельта-антигена на выработку интерферона, в результате чего происходит супрессия HBsAg. Однако титр маркеров HBV-инфекции может и не изменяться.

Обнаружение HDVAg указывает на фазу активной репликации вируса в тканях печени.

Антитела к вирусу класса М (antiHDV IgM) являются маркерами активной инфекции HDV. При остром гепатите дельта они исчезают из кровотока через 2 месяца. При хроническом гепатите (суперинфекция вирусом дельта) antiHDV IgM циркулируют месяцами.

Антитела к вирусу класса G (antiHDV IgG) являются маркерами перенесенного острого или хронического гепатита дельта. Обнаруживаются в кровотоке на протяжении многих месяцев.

Лечение хронического вирусного гепатита D

Интерфероны-альфа назначаются в высоких дозах – 9–10 млн ЕД 3 раза в неделю. Продолжительность лечения – 12 месяцев. Часто после отмены лечения возникают рецидивы заболевания. Отсутствие в сыворотке при контрольном исследовании D-РНК не является достоверным признаком элиминации вируса. Терапию можно прекратить лишь при исчезновении из сыворотки HBsAg и (или) анти-HDV IgM.

Вакцинация против гепатита В защищает от заражения гепатитом D.

ГЛАВА 8.

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Алкогольная болезнь печени, включающая алкогольный стеатоз, алкогольный фиброз, алкогольный гепатит (острый и хронический), алкогольный цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, входит в десятку наиболее частых причин смерти (Lieber C.S., 1993). Алкогольная болезнь печени уносит около 12 000 жизней и 300 000 потенциальных лет жизни ежегодно.

В 2002 г. алкоголь являлся третьим по значимости из 27 факторов риска заболеваемости в странах Европы, после гипертензии и табака, и главным фактором риска среди молодых людей. Заболеваемость, связанная с алкоголем, в Российской Федерации превышает среднемировой уровень в два раза. В России ежегодно умирают от алкоголя и связанных с ним заболеваний примерно 550–700 тысяч человек.

Полагают, что у 10–15% злоупотребляющих алкоголем лиц имеется серьезное поражение печени по типу цирроза. В его развитии играют роль индивидуальная чувствительность и некоторые конституциональные и генетические особенности.

Патогенез, морфология

Решающее значение при алкогольном поражении имеет токсическое действие на гепатоциты алкоголя и некоторых его метаболитов (ацетальдегид). Недостаток в питании белка и витаминов может играть дополнительную неблагоприятную роль. Жировая печень при алкоголизме является ранней стадией и возникает в результате различных расстройств в гепатоцитах (усиление синтеза триглицеридов, уменьшение окисления жирных кислот, нарушение синтеза гликопротеинов и др.). Даже кратковременное употребление алкоголя провоцирует жировую дистрофию печени, а при электронной микроскопии в клетках ее находят изменения митохондрий и эндоплазматического ретикулума.

Жировая дистрофия может осложниться некрозами гепатоцитов с сопутствующей инфильтрацией портальной стромы полинуклеарными лейкоцитами, т. е. развитием гепатита. В цитоплазме некоторых гепатоцитов находят так называемый алкогольный гиалин (тельца Мэллори), что отражает процессы дегенерации клеточных структур. Воспалительные изменения связаны с активизацией провоспалительных цитокинов, прежде всего тумор-некротизирующего фактора. В исходе алкогольного гепатита развивается фиброз портальной системы, а при продолжающихся эксцессах возникает цирроз печени.

Помимо злоупотребления алкоголем аналогичное поражение печени может развиваться в результате различных метаболических нарушений, прежде всего при инсулинрезистентности, протекающей с ожирением, при диабете 2 типа, дислипидемиях. Сочетание алкоголизма с нарушением углеводного и липидного обмена, а также с наследственно-обусловленным нарушением обмена железа (гемохроматоз) ведет к ускорению прогрессирования поражения печени.

Принципы диагностики алкогольной этиологии заболевания печени

Распознавание состояния хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) – ключевой фактор диагностики алкогольной этиологии хронического заболевания печени, во многом определяющий результативность лечения. Больные часто скрывают факт злоупотребления алкоголем, опасаясь недостаточного внимания к себе со стороны медперсонала.

Общепринятым мировым подходом к выявлению регулярного потребления алкоголя является сочетанное использование скрининговых методов (опросников) и объективных методов исследования.

Анкеты-опросники

Наиболее эффективными для определения алкогольного статуса пациента являются анкеты, в которых не содержатся прямые вопросы о количестве и частоте употребления алкоголя.

Одним из хорошо апробированных в мире (прежде всего в США) и достаточно информативных анкет подобного рода является тест «CAGE».

Судить о ХАИ можно также через выяснение степени тяжести постинтоксикационных алкогольных состояний – ПАС (похмелье, абстинентный синдром). Если есть хроническая интоксикация, то должна быть и постинтоксикация. Чем тяжелее постинтоксикационные состояния, тем тяжелее предшествующая интоксикация. Анкета «ПАС» была разработана и применяется в России. Она позволяет получить сведения в отношении степени выраженности алкогольной постинтоксикации у конкретного индивида, не задавая ему прямых «неудобных» вопросов о частоте и количестве потребляемого алкоголя.

Объективные клиничко-лабораторные признаки состояния ХАИ

Нередко, общение с пациентом, сбор анамнеза бывают затруднены из-за тяжести состояния, появления печеночной либо алкогольной энцефалопатии. В таких ситуациях, единственным способом распознать алкогольный фактор поражения печени у конкретного больного является выявление у него объективных клинических и лабораторных стигм состояния ХАИ.

Клинические проявления состояния ХАИ

Патогномоничные (специфичные) для ХАИ и алкоголизма заболевания и состояния – алкогольный делирий (токсический отёк головного мозга), высокая толерантность к алкоголю, высокая алкоголемия – должны настораживать врачей в отношении наличия АБП, протекающей часто бессимптомно. При декомпенсированных формах АБП и сниженной способности переносить алкоголь данные состояния крайне редки и, соответственно, нечасто могут помочь с установлением этиологии заболевания печени.

Чаще удаётся распознать главный причинный фактор болезни печени по совокупности 2–3 сопутствующих заболеваний с доказанной и «узаконенной» согласно МКБ-10 алкогольной этиологией – полинейро- и миопатии, характерному при ХАИ индуративному панкреатиту с фиброзно-кистозной дегенерацией поджелудочной железы и пр.

Кроме того, алкогольобусловленная соматическая патология полностью не исчерпывается списком алкогольных болезней из МКБ. Многочисленные исследования показали, что ХАИ повышает риск возникновения большого числа заболеваний, напрямую как бы не связанных с алкоголем и не имеющих согласно МКБ-10 алкогольной природы. В отношении большинства таких патологических состояний алкоголь выступает в качестве предрасполагающего фактора. То есть, обращения по поводу транзиторной артериальной гипертензии, преходящих нарушений сердечного ритма, гипогликемии, острого панкреатита, абсцедирующей пневмонии, переломов рёбер, ожогов или отморожений, особенно в молодых трудоспособных возрастах, должны быть поводом для «алкогольной» настороженности врача.

Объективным критерием состояния ХАИ может служить комплекс физических симптомов, встречающихся при систематическом массивном потреблении алкоголя и отражающих его органические последствия. В ин-

тернистской практике апробирован созданный французскими исследователями тест «Сетка LeGo», состоящий из объективных физических признаков ХАИ. Такие физические признаки как тремор, гипергидроз ладоней, гинекомастия, «гигантский паротит» (нередко – односторонний), контрактура Дюпюитрена и др. легко определяются при внешнем осмотре и элементарном исследовании. Один, реже одновременно два или три признака могут обнаруживаться у непьющих или малопьющих людей и не являются патогномоничными симптомами алкогольной болезни. Например, контрактура Дюпюитрена, полинейропатия, повышение массы тела, гепатомегалия, артериальная гипертония встречаются при сахарном диабете, тремор – при паркинсонизме. Сочетание же нескольких из них свидетельствует в пользу состояния ХАИ.

В молодом возрасте (как правило до 30–35 лет) у многопьющих лиц чаще всего ещё не сформированы перечисленные выше грубые физические маркеры ХАИ (гинекомастия, гигантский паротит, багровый оттенок лица и пр.). Бессимптомная гепатомегалия и изменение лабораторных показателей бывают единственным поводом заподозрить состояние ХАИ.

Лабораторные методы уточнения состояния ХАИ

Дополнительное (наряду с анкетированием и врачебным осмотром) использование двух – трёх лабораторных тестов повышает вероятность распознавания ХАИ. Строго специфического лабораторного маркера злоупотребления алкоголем не существует. Однако содружественные изменения некоторых лабораторных показателей значительно чаще встречаются при систематическом употреблении алкоголя в токсических дозах. Эти изменения и принято считать лабораторными признаками ХАИ.

Всего известно около 25 биологических индикаторов систематического потребления алкоголя: одновременное повышение активности трансаминаз (при опережающем росте активности аспарагиновой трансаминазы – коэффициент Де Ритиса $>1,4$), щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы,

лактатдегидрогеназы, гиперурикемия, повышенное содержание липопротеидов высокой плотности, тромбоцитопения, IgA, митохондриальная аспартатаминотрансфераза, ацетат и ряд других. Одновременное использование многих маркеров увеличивает чувствительность скрининга, но ведет к снижению его специфичности, ошибочным результатам и удорожанию исследований. Поэтому специалисты, занимающиеся скринингом злоупотребления алкоголем, отдают предпочтение лишь наиболее апробированным индикаторам ХАИ. К ним относятся:

- в первую очередь, широко доступные и недорогие маркёры: повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), увеличение среднего корпускулярного объема эритроцитов (СКОЭ); содружественное изменение этих лабораторных показателей очень характерно для систематического употребления алкоголя;
- во вторую очередь, чаще для экспертной оценки, используется более дорогой и сложный для выполнения индикатор – % углеводдефицитного трансферрина (УДТ-тест), претендующий, благодаря своей высокой чувствительности и специфичности (75–100%) на звание «золотого стандарта» диагностики систематического злоупотребления алкоголем. Однако, учитывая то обстоятельство, что основным органом метаболизма трансферрина является печень, данная методика требует уточнения её диагностических возможностей при тяжелых алкогольных поражениях печени. По нашим собственным данным, согласующимся с единичными зарубежными работами на эту тему, специфичность метода определения УДТ у лиц с острым алкогольным гепатитом тяжелого течения составляет 100%, чувствительность метода – 35%.

На основании отдельного лабораторного признака невозможно делать какие-либо выводы в отношении злоупотребления алкоголем. Так, увеличение среднего корпускулярного объема эритроцитов и активности гамма-

ГТ может быть связано с приемом бензодиазепинов или наличием В12-дефицитной анемии, то есть носить вторичный не связанный напрямую с ХАИ характер. Десиализированный трансферрин выявляется при билиарном циррозе печени и беременности. Это означает, что главным направлением в лабораторной диагностике состояния ХАИ остаётся комплексный подход. Сочетание высокой специфичности УДТ и хорошей чувствительности ГГТ существенно расширяет возможности лабораторной диагностики. Чувствительность и специфичность одновременного определения ГГТ, УДТ и СКОЭ составляют 85%. Важно отметить, что содружественное увеличение показателей общедоступных тестов – активности ГГТ и СКОЭ – обладает вполне достаточными для клинического скрининга чувствительностью и специфичностью – 55% и 88%.

Таким образом, обоснованно заподозрить алкогольную этиологию заболевания печени позволяет использование простых анкет-опросников, выявление при врачебном осмотре общепринятых физических стигм ХАИ, исследование простых лабораторных индикаторов злоупотребления алкоголем. Достоверность скрининга повышается при комплексном применении перечисленных способов распознавания ХАИ.

Главные критерии алкогольной природы болезни – клинко-лабораторный регресс заболевания в условиях контролируемой абстиненции (если выздоровление возможно) и его рецидив при возобновлении употребления алкоголя.

Диагноз алкогольной болезни печени относится к разделу терапевтических диагнозов МКБ, является прерогативой терапевтов и ими ставится. Заключение психиатра-нарколога не является для этого обязательным.

Клиническая картина

Стеатоз печени клинически характеризуется гепатомегалией, которая может протекать безболезненно, иногда печень несколько чувствительная при пальпации. Желтуха нехарактерна. При лабораторном обследовании

«печеночных» изменений не выявляется. УЗИ позволяет увидеть диффузно измененную «яркую печень» (эффективность при наличии стеатоза составляет 77%). Диагноз можно подтвердить при биопсии печени, однако в этом, как правило, нет необходимости. Стеатоз исчезает в течение нескольких недель, иногда месяцев после отказа от алкоголя. Важна сбалансированная диета, эффект от «гепатопротекторов» на этой стадии болезни не доказан.

Возникновение некрозов и воспалительной реакции отражает развитие **гепатита**, который появляется при продолжающейся алкоголизации. Постепенно формируется фиброз печени. Эта стадия болезни также малосимптомна, но от стеатоза ее отличает появление повышенных трансаминаз – АСТ и, в меньшей степени, АЛТ. Строго говоря, гепатит (морфологически подтвержденный) может иногда существовать и при нормальных трансаминазах, но их повышение безошибочно указывает на трансформацию стеатоза в алкогольный гепатит. На фоне абстиненции трансаминазы в течение месяца снижаются до нормальных или субнормальных значений, отсутствие такого снижения говорит о наличии дополнительных факторов поражения печени, либо о токсическом действии назначаемых лекарств. Тенденция к спонтанному снижению трансаминаз предъявляет крайне высокие требования к доказательной базе «гепатопротекторных» свойств лекарственных препаратов. Исследования, соответствующие уровню класса А (доказанная эффективность, крупные рандомизированные контролируемые исследования) отсутствуют, влияние на «жесткие» конечные точки (выживаемость, частота развития цирроза печени) не доказано. Препаратом с наиболее доказанной в контролируемых исследованиях эффективностью является урсодеоксихолевая кислота (Урсосан, капсулы по 250 мг, 10–15 мг/кг веса/сут., на два приема). Являясь одним из компонентов пула желчных кислот человека, она оказывает цитопротективное, иммуномодулирующее (противовоспалительное), антиоксидантное действие, обладает антифибротическим эффектом. В наркологии хорошо себя зарекомендовал

адеметионин (Гептрал, российский аналог – Гептор) из-за дополнительного легкого антидепрессивного эффекта. Оба препарата максимально эффективны при наличии холестаза (кожного зуда, подъёма ГГТ и ЩФ, билирубина). Показана их способность уменьшать и предотвращать лекарственное поражение печени, хотя эти исследования проводились в других областях медицины (онкология, кардиология, фтизиатрия и др).

У 10–50% больных стеатогепатитом при продолжающемся употреблении алкоголя развивается тяжелый фиброз или цирроз печени. Прогрессирование гепатита приводит к алкогольному **циррозу печени**, которому предшествует алкогольный стаж 5–15 лет. Ключевыми симптомами цирроза являются портальная гипертензия и печеночная недостаточность. Первым проявлением портальной гипертензии является, обычно, расширение портальной вены при УЗИ. Другими признаками являются коллатеральное кровообращение (варикозное расширение вен пищевода и геморроидальных вен, способные осложниться кровотечениями), асцит, увеличение селезенки с возможной цитопенией. Печеночно-клеточная недостаточность проявляется малыми печеночными знаками («сосудистые звездочки», пальмарная эритема, гинекомастия) и биохимическими сдвигами – снижением альбумина, протромбинового индекса, холинэстеразы, повышением билирубина. Нарушение дезинтоксикационной функции печени и коллатеральное (в обход печени!) кровообращение ведут к отеку глиальных элементов головного мозга и развитию печеночной энцефалопатии, которая проявляется инверсией сна, тремором языка, хлопающим тремором рук, дисфорией, когнитивно-мнестическими нарушениями. Печень обычно плотная, с неровными контурами, увеличена, позже размеры ее могут уменьшиться. Лечение на этой стадии синдромальное. При отечно-асцитическом синдроме назначается малосолевая диета, калий-сберегающие диуретики (верошпирон 100–200 мг/сут.) в сочетании с петлевыми диуретиками (фуросемид 20–80 мг/сут.) под контролем АД, электролитов, диуреза, который не должен превышать 2 л/сут. при питьевом режиме 1,5 л/сут. Целесооб-

разна коррекция гипоальбуминемии в/в введением растворов альбумина. Для профилактики кровотечения из варикозных вен пищевода целесообразны неселективные В-блокаторы (анаприлин 60–100 мг/сут.). Коррекция энцефалопатии заключается в восстановлении стула и санации кишки для уменьшения всасывания эндотоксинов. Назначается лактулоза (дюфалак 20–30 мл) с коррекцией дозы до оптимальной частоты стула 2 раза в сутки, антибиотики (метронидазол или цефалоспорины). Целесообразно введение Лорнитил-Ласпартата (Гепамерц), связывающего ионы аммония, играющие ключевую роль в генезе энцефалопатии. Важно не использовать физраствор, поскольку это неизбежно приведет к прогрессированию асцита.

Целесообразна настороженность в отношении развития рака печени (исследование крови на α -фетопротеин). При необходимости и возможности целесообразно ставить вопрос о трансплантации печени у этих больных.

В 1961 г. Beckett, Livingstone и Hill впервые употребили словосочетание «**острый алкогольный гепатит**» для описания пациентов, злоупотребляющих алкоголем, у которых появилась желтуха после длительного алкогольного эксцесса (Beckett, 1961). В синдром также были включены боли в брюшной полости, лихорадка, снижение аппетита и нейтрофильный лейкоцитоз. При гистологическом исследовании ткани печени таких пациентов было выявлено, что это состояние развивается, как правило, на фоне сформированного цирроза печени, редко – на фоне тяжелого фиброза без цирротической трансформации.

Несмотря на различные синонимы заболевания, а именно активный цирроз, фиброз и алкогольный гепатит, хронический активный гепатит, клинические проявления заболевания совпадали с описанными Beckett. Важно, что этот этап эволюции заболевания печени знаменуется некрозами гепатоцитов и сопутствующей им мезенхимально-клеточной реакцией. Предполагается, что в патогенезе заболевания играет роль иммунологический ответ, при котором макрофаги выделяют хемокины и цитокины, фак-

тор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкины 1 β , 6 и 8 (McClain С. J., 1989), в дополнение к адаптивному ответу на ацетальдегид и радикальную формацию гидроксипэтила.

Клиническая манифестация алкогольного гепатита является серьезным и неблагоприятным признаком прогрессирования алкогольной болезни печени. Процент госпитальной смертности пациентов с острой декомпенсацией алкогольного гепатита составляет 40–60% (Maddrey W. C., 1978). Основные причины летальных исходов при алкогольном гепатите – печёночная кома, кровотечение, гепаторенальный синдром и инфекция.

Терапия острого алкогольного гепатита

Абстиненция способствует значительно более благоприятному течению заболевания, стабилизации состояния, обратному развитию некоторых проявлений, улучшению биохимических показателей. Важное значение имеет полноценная белково-витаминная диета с дополнительным приемом внутрь витаминов группы В, нормализация водно-электролитного баланса, рациональное лечение инфекционных осложнений.

Тяжелые формы алкогольного гепатита требуют назначения **особых методов лечения**, начиная от медикаментозной терапии и заканчивая ортотопической трансплантацией печени.

Поскольку в патогенезе острого алкогольного гепатита ведущее значение играют гипериммунные реакции, патогенетически обоснованным является применение глюкокортикоидов, что подтверждено в большинстве метаанализов (Roynard T., 1991). С современных позиций рекомендуется назначение преднизолона в дозе 30–40 мг перорально с контролем эффективности по билирубину через 7 дней. При отсутствии снижения билирубина дальнейшее назначение преднизолона неэффективно. Так же, вероятно, стероиды неэффективны при крайне тяжелых формах острого алкогольного гепатита с выраженной желтухой, значительным снижением протромбинового индекса и повышением креатинина.

Ингибиторы ФНО- α

Уровень ФНО сыворотки крови увеличен у пациентов с острым алкогольным гепатитом и коррелирует со смертностью (Khoruts A., 1991). Помимо ФНО, при алкогольном гепатите также увеличиваются другие цитокины, такие, как IL-6 и IL-8, и их уровни коррелируют с маркерами острофазного ответа, функции печени и клинического исхода. Пентоксифиллин – неселективный ингибитор фосфодиэстеразы. Пентоксифиллин ингибирует синтез ФНО и уменьшает транскрипцию гена ФНО, он подавляет синтез и других цитокинов (включая моноцитарный хемоаттрактант протеин-1, IL-6, IL-8, воспалительный протеин 1 α и 1 β макрофагов), уменьшает активацию нейтрофилов и подавляет пролиферацию моноцитов и лимфоцитов. Основываясь на вышесказанном, пентоксифиллин стали использовать в терапии алкогольного гепатита. В исследованиях (Akriviadis E., 2000) было выявлено снижение частоты возникновения гепаторенального синдрома с тенденцией к улучшению выживаемости пациентов, леченных пентоксифиллином. Пентоксифиллин назначают по 400 мг трижды в день, при развитии диспепсии дозу уменьшают до максимально переносимой. В нашем исследовании (Тарасова О.И. и соавт., 2008) была показана эффективность пентоксифиллина при его внутривенном введении в максимальной дозе, рекомендуемой производителем (в диапазоне 400–600 мг/сут. с учётом переносимости). Пентоксифиллин не только предотвращал ухудшение функции почек, но и способствовал снижению сывороточного уровня креатинина, снижал частоту развития гепаторенального синдрома, увеличивал выживаемость больных.

Клинико-лабораторные предикторы неблагоприятного прогноза и показаний к трансплантации печени

Для оценки тяжести пациентов с ОАГ, в настоящее время, наиболее часто используют модифицированную дискриминантную функцию (ДФ) Маддрей (Maddrey W., 1978), рассчитывая её по формуле: $ДФ = 4,6 \times (\text{про-}$

тромбиновое время пациента (сек) – протромбиновое время в контроле (сек))+ билирубин сыворотки(мкмоль/л)/17. Показано, что при ДФ>32, 28-ми дневная смертность составляет более 50%. (Carithers R., 1989).

С 2000г. широко используемой системой оценки тяжести пациентов с заболеваниями печени стала шкала MELD (Mayo end-stage liver disease), где используется МНО (международное нормализованное отношение), уровень креатинина сыворотки. Шкала MELD была предложена в Клинике Мэйо для определения показаний к трансплантации печени. Формула расчета следующая: $MELD = 0,957 \times \text{Log}(\text{креатинин мг/дл}) + 0,378 \times \text{Log}(\text{билирубин мг/дл}) + 1,120 \times \text{Log}(\text{МНО}) + 0,643$. При значении MELD>11 вероятность смертельного исхода в течение 30 дней составляет 50%, при отсутствии фармакотерапии.

Сравнительный анализ последних двух систем, выявил более высокую чувствительность и специфичность шкалы MELD – 86% и 81% соответственно, по сравнению с ДФ, специфичность которой составила 48% при аналогичной чувствительности.

В 2007 году для оценки вероятности смертельного исхода в течение 6 месяцев после 7-дневной терапии преднизолоном предложена новая шкала – шкала (модель) Лилля, учитывающая возраст, уровень креатинина и альбумина сыворотки, протромбиновое время (либо МНО), изменения билирубина на 7 день при проведении терапии по сравнению с нулевым днем. Шкала Лилля рассчитывается по формуле: $3,19 - 0,101 \times \text{возраст (лет)} + 0,147 \times \text{альбумин 0 день (г/л)} + 0,0165 \times \text{динамика биллирубина 0-7 сутки (мМоль)} - 0,206 \times \text{креатинин (мг/дл)} - 0,0065 \times \text{биллирубин (0день)} - 0,0096 \times \text{ПВ (сек)}$. Для расчета можно воспользоваться сайтом www.lillemodel.com. В работе показана большая прогностическая ценность шкалы по сравнению с известными ранее (функция Мадрейя, шкалы Глазго, MELD, Чайлда-Пью).

У пациентов, превышающих значение 0,45 по шкале Лилля, значительно повышается вероятность смерти в течение 6 месяцев и составляет 85% ($p < 0,0001$), по сравнению 25% у лиц со значением $< 0,45$ по шкале Лилля. Кроме того, не выявлена разница в выживаемости пациентов с индексом $> 0,45$, получавших и не получавших стероиды. Кроме того, поскольку шкала Лилля учитывает динамику билирубина как очень весомый показатель, авторы делают вывод, что отсутствие раннего снижения уровня билирубина предполагает завершение терапии преднизолоном и пациентов данной группы следует рассматривать как потенциальных лиц для пересадки печени.

Прогностически неблагоприятным считается нарастание креатинина (гепаторенальный синдром 1-го типа) и билирубин-ферментная диссоциация (рост билирубина при начавшемся снижении трансаминаз).

ГЛАВА 9.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Лекарственная гепатотоксичность является одной из основных причин острой печеночно-клеточной недостаточности, потребовавшей трансплантации печени в США (1990–2002 гг.). У 15% больных наблюдалась лекарственной гепатотоксичность, связанная с парацетамолом (почти в половине случаев), а также изониазида, пропилтиоурацила, фенитоина и вальпроевой кислоты.

Среди причин цирроза печени доля лекарств невелика, что не снижает актуальность этой проблемы, так как многие лекарственные вещества (в том числе безрецептурные) оказывают токсическое действие на ткань печени и могут способствовать прогрессированию хронических диффузных заболеваний печени другой этиологии.

Варианты лекарственного поражения печени

Большинство лекарственных средств хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте и поступают в печень, где они биотрансформируются в основном под действием различных изоферментов цитохрома P450. Дополнительные этапы метаболизма предполагают связывание с глюкуронидом или сульфатом.

Около 1000 лекарственных веществ – как хорошо изученных, так и новых – могут вызывать гепатотоксические реакции. Спектр лекарственной гепатотоксичности включает в себя практически все известные морфологические и клинические варианты нетоксического поражения печени – от небольшого повышения активности аминотрансфераз до **фульминантного гепатита** и декомпенсированного цирроза печени. Один и тот же препарат способен вызвать разные типы гепатотоксичности.

Немногие лекарственные вещества оказывают дозозависимое гепатотоксическое действие, в том числе: парацетамол (некроз гепатоцитов), амиодарон (стеатогепатит), циклофосфамид (некроз гепатоцитов), циклоспорин (холестаза), метотрексат (некроз гепатоцитов, фиброгенез), ниацин (ишемический некроз), оральные контрацептивы (аденомы печени), тетрациклин (мелкокапельный стеатоз). Например, парацетамол под влиянием изоферментов цитохрома P450 превращается в N-ацетил-p-бензохинонимин, который связывается с глутатионом. В терапевтических дозах парацетамол не оказывает токсического действия на печень, однако при приеме высоких доз препарата (более 15 г) могут истощиться запасы глутатиона в печени, препарат связывается с макромолекулами гепатоцитов и вызывает их некроз и апоптоз. Гепатотоксичность парацетамола возрастает при одновременном приеме алкоголя и других лекарственных препаратов.

Поражения печени, вызываемые лекарствами с прямым токсическим дозозависимым действием, являются дозозависимыми. Их, как правило, можно предвидеть, их легче диагностировать.

Однако чаще встречаются **идиосинкразические реакции**, которые мало предсказуемы и возникают с определенной задержкой (от 5 до 90 дней) после приема препарата в стандартных терапевтических дозах. Подобные реакции чаще развиваются у женщин (около 70% случаев). Частота идиосинкразических реакций составляет от 1:1000 до 1:50000. К препаратам, при приеме которых отмечены идиосинкразические реакции, относятся: макролиды, оральные контрацептивы, сульфониламиды, анаболические стероиды, изониазид, диклофенак, венлафаксин, ловастатин, хлорпромазин, дилтиазем, хинидин, тетрациклин, метилдопа, метотрексат, амоксицилин, карбамазепин, циклоспорин и некоторые другие.

Механизмы этих реакций могут быть различными. Лекарственные вещества являются сравнительно небольшими молекулами и обычно не вызывают иммунный ответ. Однако они могут связываться с ферментами, а образуемые комплексы мигрируют на поверхность гепатоцита и индуцируют образование антител или цитотоксические Т-клеточные реакции. Вторичный цитокиновый ответ вызывает воспаление и дополнительную гепатотоксичность, опосредованную нейтрофилами, которые выделяют протеазы и реактивные кислородные радикалы. Иммуноопосредованное повреждение печени сопровождается апоптозом, который приводит к гибели клеток под действием внутриклеточных каспаз.

Некоторые лекарственные вещества связываются с протеинами, транспортирующими соли желчных кислот. В результате нарушается ток желчи и развивается холестаз.

Лекарственные средства могут вызывать разнообразные поражения, однако для большинства характерен определенный тип. Например, галотан и изониазид вызывают некроз печени, а хлорпромазин и эритромицин, в первую очередь, индуцируют холестатическую реакцию, которая может сочетаться с гепатитом. Небольшая желтуха может быть следствием инду-

цированного лекарством гемолиза. В этом случае печень не поражается, и активность печеночных ферментов остается в норме.

Диагностика лекарственной гепатотоксичности

Возможность лекарственного поражения необходимо обсуждать у всех больных с дисфункцией печени. Наиболее важное значение имеет тщательное изучение анамнеза, причем следует анализировать применение не только рецептурных, но и безрецептурных средств, в том числе растительного происхождения, учитывая увеличение частоты сообщений о гепатотоксичности лекарственных трав.

Каких-либо специфических клинических или морфологических признаков лекарственного поражения печени не существует, поэтому в первую очередь следует исключить другие причины дисфункции печени, например вирусную инфекцию, злоупотребление алкоголем и т. п. (хотя наличие их не исключает возможность присоединения лекарственной гепатотоксичности).

Установить причинно-следственную связь между применением определенного препарата и изменениями в печени часто бывает трудно, так как больные нередко получают одновременно различные лекарственные средства. Критериями такой связи могут служить хронологическая зависимость (появление симптомов через 5–90 дней после первого приема препарата), улучшение состояния печени в течение нескольких недель после прекращения лечения, факторы риска (пожилой возраст, употребление алкоголя), отсутствие других причин поражения печени, предшествующий опыт применения соответствующих лекарственных средств, реакция на повторный прием.

Лечение и профилактика гепатотоксичности

Лечение лекарственной гепатотоксичности предполагает немедленную отмену препарата(ов), которые могли быть ее причиной. В легких случаях этого обычно достаточно для восстановления функции печени.

При тяжелых аллергических реакциях обычно назначают кортикостероиды, хотя в контролируемых исследованиях их эффективность не изучалась. При наличии холестатического поражения печени часто используют урсодезоксихолевую кислоту, S-аденозил-L-метионин.

Специфических **антидотов**, которые могли бы быть использованы для лечения тяжелых гепатотоксических реакций, не существует. Исключение составляет N-ацетилцистеин, являющийся донатором свободной SH-группы. Его введение, особенно в первые 8–10 часов после передозировки парацетамола, позволяет предотвратить тяжелое поражение печени и быстро снизить активность aminотрансфераз. Полное восстановление функции печени происходит обычно через 1–3 недели.

Важное значение для профилактики серьезных гепатотоксических реакций имеет регулярный контроль активности aminотрансфераз (например, каждые месяц в течение первых 6 месяцев) и своевременная отмена препарата при нарушении печеночных проб.

Врач вынужден назначать средства с известной гепатотоксичностью и не всегда может отменить их даже при нарушении печеночных проб. Примерами могут служить изониазид, антиретровирусные средства и противоопухолевые химиопрепараты. Изониазид продолжает широко использоваться для лечения туберкулеза, хотя у 15–20% больных во время лечения наблюдается повышение активности aminотрансфераз, а у 1 на 1000 пациентов развивается тяжелый некроз печеночной ткани.

Гепатотоксичность является характерным осложнением высокоактивной антиретровирусной терапии с использованием ингибиторов протеазы вируса иммунодефицита человека. Риск ее повышается при одновременном инфицировании вирусами гепатита В и С [Vica et al., 2001]. Высокой гепатотоксичностью обладают и многие противоопухолевые средства, которые могут вызвать любые известные изменения печени, включая некроз, стеатоз, фиброз, холестаз и поражение сосудов. Гепатотоксические эффек-

ты являются одной из главных причин снижения доз химиотерапевтических препаратов и отсроченных циклов химиотерапии – оба этих фактора ухудшают результаты лечения.

Для лечения и профилактики заболеваний печени широко используют так называемые «гепатопротекторы». Данный термин в значительной мере дискредитирован тем, что к этой группе относят различные препараты, польза которых вызывает большие сомнения и не подкреплена результатами контролируемых исследований.

При лечении заведомо гепатотоксичными лекарственными средствами (например, противотуберкулезными, противоопухолевыми и антиретровирусными) перспективно изучение профилактического эффекта некоторых препаратов, оказывающих благоприятное влияние на функцию печени, в частности S-аденозил-L-метионина (гептрала, гептора), урсодезоксихолевой кислоты (урсосана) [Santini D et al, 2003].

Неблагоприятный прогноз и показания к трансплантации печени

При отравлении парацетамолом предвестниками неблагоприятного прогноза являются:

- снижение pH <7,3;
- удлинение протромбинового времени >6,5 сек.;
- повышение сывороточного креатинина >3,4 мг/дл или прогрессирование печеночной энцефалопатии до 3–4 стадии.

При лекарственном поражении печени «непарацетамоловой» этиологии – удлинение протромбинового времени >6,5 сек., либо два из следующих показателей:

- возраст <10 или >40 лет;
- длительность желтухи до развития энцефалопатии >7 дней;
- протромбиновое время >3,5 сек.;
- сывороточный билирубин >17,6 мг%.

ГЛАВА 10.

АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ:

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ, ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ, ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ

Аутоиммунный гепатит

Аутоиммунный гепатит – это прогрессирующее воспаление печеночной ткани неизвестной этиологии, характеризующееся наличием аутоантител к структурным компонентам печени и гипергаммаглобулинемией.

Патогенез аутоиммунного гепатита связывают с аутоиммунными реакциями против элементов нормальной печеночной ткани у генетически предрасположенных лиц при воздействии неидентифицированных вредоносных факторов. К триггерным факторам развития АИГ относятся: инфицирование вирусами гепатитов (А, В, С, D), вирусом Эпштейна-Барра, ветряной оспы. Иммунное повреждение печени может индуцироваться интерферонотерапией, назначенной по поводу вирусного гепатита. Так же обсуждается вопрос о возможном индуцировании иммунного повреждения печени метаболитами лекарственных препаратов (галотан, тикринофен, изониазид, альфа-метилдопа, диклофенак, дигидралазин), токсинами, некоторыми бактериями.

У больных аутоиммунным гепатитом находили ассоциацию с HLA B8, DR3, DR4, DR52a.

Заболеваемость составляет от 1 до 20 случаев на 1 млн. населения. Заболевание чаще встречается у женщин (соотношение мужчины : женщины от 1:4 до 1:15), начинаясь в молодом возрасте (15–25 лет) или в период менопаузы, и при отсутствии лечения прогрессирует вплоть до развития печеночной недостаточности.

Течение аутоиммунного гепатита постепенно прогрессирующее, с частыми рецидивами. Проявления болезни варьируют от умеренного по-

вышения активности ферментов печени до тяжелой печеночной недостаточности. У пациента возникает желтуха, степень которой постепенно увеличивается. Возможен субфебрилитет. Возникает постоянная боль в области печени. На коже появляются мелкие и более крупные кровоизлияния. Обнаруживается увеличение печени и селезенки. Внепеченочные знаки поражения печени, такие как печеночные ладони и звездочки (телеангиоэктазии), имеются почти у всех больных.

При аутоиммунном гепатите патологический процесс не ограничивается только изменениями со стороны печени. Часто наблюдаются симптомы системного воспалительного синдрома. Обнаруживается лимфаденопатия, артралгии, миалгии, кожные высыпания. Могут возникнуть симптомы гломерулонефрита, миокардита. У 38% больных имеются сопутствующие иммунные заболевания. Наиболее часто встречаются: аутоиммунный тиреоидит, неспецифический язвенный колит, диффузный тиреотоксический зоб (болезнь Грейвса) и синовит. В 1% случаев АИГ сопутствуют следующие заболевания: ревматоидный артрит, пернициозная анемия, системная склеродермия, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, лейкоцитокластический васкулит, нефрит, узловатая эритема, фиброзирующий альвеолит. У 25% больных аутоиммунный гепатит диагностируется уже на стадии цирроза печени, что указывает на его бессимптомное, субклиническое течение.

Диагностика. Типично выявление антинуклеарных (ANA) антител, антител к гладкой мускулатуре (SMA) и печень/почки микросомальных антител 1 типа (анти-LKM1), антител к ДНК. Диагноз аутоиммунного гепатита ставится при появлении аутоантител в титре не менее 1:80. Отличительный признак заболевания, без которого диагноз считается недостоверным, – гипергаммаглобулинемия (особенно повышение уровня IgG), что свидетельствует о наличии иммунного процесса. Повышение гамма-глобулинов свыше 3,5 г/л является критерием аутоиммунного гепатита. За счет гамма-

глобулинов повышается общий белок. Аутоиммунный гепатит не сопровождается выраженным холестаазом. Характерно повышение трансаминаз в 5–15 раз. При этом маркеры вирусных гепатитов не определяются. Учитывая то, что заболевание часто протекает остро, диагностировать аутоиммунный гепатит можно на любом этапе его клинического течения.

Табл. 10-1

Сравнительная характеристика АИГ 1 и 2 типа

	АИГ 1 типа	АИГ 2 типа
Эпидемиология	Чаще встречается у взрослых. Чаще болеют женщины.	Большинство пациентов – дети (80%).
Спектр аутоантител	АНА, АГМ, ААА, р-ANCA, ASGP-R, SLA/LP	anti-LKM-1, anti-LKM-3 и anti-LC-1.
Сопутствующие аутоиммунные синдромы	<ul style="list-style-type: none"> ▪ аутоиммунный тиреоидит ▪ ДТЗ ▪ язвенный колит ▪ ревматоидный артрит ▪ пернициозная анемия ▪ системная склеродермия ▪ гемолитическая анемия ▪ тромбоцитопеническая пурпура ▪ лейкоцитокластический васкулит ▪ нефрит ▪ узловатая эритема ▪ фиброзирующий альвеолит. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ витилиго ▪ сахарный диабет 1 типа ▪ аутоиммунный тиреоидит.
Течение	Более мягкое	Агрессивное
Ответ на терапию	Хороший ответ на терапию, высокая частота достижения стойкой ремиссии	Чаще отмечается резистентность к терапии и рецидив заболевания после снижения дозы иммуносупрессоров
Прогноз	Обычно благоприятный при адекватной терапии	

Описано 2 основных типа этого заболевания, которые мало различаются клинически и биохимически.

1-й тип аутоиммунного гепатита характеризуется обнаружением антител антиядерных (АНА), антигладкомышечных (АГМ), антиактиновых и антисиалогликопротеиновых рецепторов.

2-й тип аутоиммунного гепатита характеризуется появлением антител антимикросомальных печеночных и почечных (антиLKM1) и антицитозольных печеночных при отсутствии АНА и АГМ.

При биопсии печени находят инфильтрацию печеночной ткани плазмоцитами.

Прогноз заболевания определяется биохимической и гистологической активностью воспалительного процесса. При пятикратном превышении нормального уровня АСТ в сочетании с двукратным увеличением гаммаглобулинов 3-летняя выживаемость составляет 50%, а 10-летняя – 10%. При мостовидных некрозах гепатоцитов 5-летняя частота развития цирроза печени достигает 82%. 20% больных умирают в течение 2 лет от кровотечения из варикозно расширенных вен. Часто наблюдаются печеночная энцефалопатия и асцит. У больных с аутоиммунным гепатитом и циррозом печени гепатоцеллюлярный рак возникает с частотой 7% за 5 лет наблюдения. В то же время, воспалительный процесс может самопроизвольно разрешиться у 13–20% пациентов.

Лечение. В период обострения АИГ целесообразна госпитализация для оценки тяжести и прогрессирования заболевания и ограничения физической активности больных.

При наличии выраженного клинически обострения болезни проводится активная кортикостероидная терапия. Она наиболее показана у больных с мультилобулярными некрозами печеночных клеток. Начинают лечение преднизолоном в дозе 40–60 мг в сутки. Доза может быть в последующем по мере уменьшения активности заболевания снижена до 20–15 мг с переходом на поддерживающую дозу 5–10 мг, которую больные должны принимать более 1 года.

При лечении кортикостероидами уже в ближайшие дни уменьшаются слабость, анорексия, позже отмечается улучшение биохимических показателей, в частности снижение билирубина, трансаминаз в сыворотке крови. От-

сутствие снижения уровня билирубина после 2-недельной терапии у больных с мультилобулярными некрозами предвещает летальный исход в течение 6 месяцев. Как правило, первым признаком декомпенсации является асцит – показание к пересадке печени. В терминальной стадии также возможна трансплантация печени, которая характеризуется более высокой эффективностью по сравнению с другими заболеваниями, хотя рецидив болезни возникает почти у трети больных. Пятилетняя выживаемость после трансплантации печени составляет 92%. Аутоантитела исчезают в течение 2 лет.

Результаты терапии кортикостероидными гормонами могут быть использованы для подтверждения или исключения диагноза. У части больных с криптогенным (неуточненной этиологии) хроническим гепатитом возрастные показатели, половая принадлежность, HLA-фенотип, результаты биохимических исследований и патоморфологические изменения аналогичны таковым при аутоиммунном гепатите. Такие случаи выделяют как серонегативный аутоиммунный гепатит. Серонегативные больные хорошо отвечают на терапию кортикостероидными гормонами. В последующем у них могут появиться антигладкомышечные и/или антиядерные антитела. Серонегативных пациентов лечат так же, как и серопозитивных.

Для уменьшения дозы кортикостероидов, а также при наличии умеренной или высокой активности болезни (в том числе на стадии компенсированного цирроза печени) возможно одновременное назначение цитостатика азатиоприна в дозе 100–150 мг в сутки, также с последующим снижением. Попытки применения одного азатиоприна (без преднизолона) оказались менее эффективными. Уменьшение дозы стероидов особенно важно при появлении и реальной опасности осложнений этой терапии, таких как язвенные кровотечения, инфекционные осложнения и т. д. Относительными противопоказаниями к монотерапии преднизолоном служат постменопауза, сопутствующий остеопороз, сахарный диабет, ожирение, акне, артериальная гипертензия, эмоциональная лабильность, глаукома. Назначение азатиоприна

противопоказано при беременности, злокачественных опухолях, выраженной лейкопении, непереносимости препарата.

Табл.10-2

Схема терапии АИГ

Моноterapia	Комбинированная терапия	
Преднизолон	Преднизолон	Азатиоприн
1 неделя – 60 мг	1 неделя – 30 мг	100 мг
2 неделя – 40 мг	2 неделя – 20 мг	50 мг
3 и 4 неделя – 30 мг	3 и 4 неделя – 15 мг	50 мг
Поддерживающая доза – 20 мг	Поддерживающая доза – 10 мг	50 мг

Чем раньше начато лечение, тем более полного эффекта удается добиться.

После 3-летнего курса лечения клиническая, биохимическая и гистологическая ремиссия наблюдается у 65% больных. После отмены терапии стойкая ремиссия сохраняется лишь у 14% больных.

Наиболее перспективным препаратом является будесонид – глюкокортикоид 2 поколения, при пероральном приеме преимущественно захватывающийся воспалительными лимфоцитами печени. В настоящий момент зарегистрирован и используется в основном при лечении воспалительных заболеваний кишечника. 3 мг 3 раза в день

Были предприняты попытки использования других лекарственных средств, таких как циклоспорин (5–6 мг/кг/сут.), микофенолата мофетил (1 г 2 раза в день), 6-меркаптопурин, такролимус (4 мг 2 раза в день) Получены обнадеживающие результаты. В целом целесообразность их применения требует дальнейшего изучения.

К аутоиммунным заболеваниям печени относятся также билиарный цирроз печени и первичный склерозирующий холангит. Между этими тремя аутоиммунными заболеваниями могут быть переходные формы с признаками, присущими двум из них (overlap syndromes).

Первичный билиарный цирроз печени

Первичный билиарный цирроз – медленно прогрессирующее аутоиммунное заболевание мелких желчных ходов печени, которое развивается преимущественно у женщин среднего возраста, чаще в период менопаузы.

Этиология и патогенез. Основой этой патологии является продолжительное нарушение оттока желчи из печени, что связано с нарушениями на разном уровне желчевыводящей системы. При этом имеет место хронический воспалительный процесс с деструкцией внутрипеченочных желчных ходов. В развитии этой патологии важное значение придают иммунологическим нарушениям. В отдельных случаях не исключается лекарственный или вирусный генез этой патологии. В крови больных имеется повышенное содержание циркулирующих иммунных комплексов. Показана также роль клеточных иммунных реакций. Заболевание часто сочетается с другими аутоиммунными болезнями и синдромами: аутоиммунным тиреоидитом, синдромом Шегрена, пернициозной анемией, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, язвенным колитом и т. д.

Клиническая картина и диагностика

Зуд кожи относится к числу наиболее ранних и тяжелых проявлений заболевания. Иногда он предшествует появлению желтухи. Если единственным признаком заболевания является зуд, часто крайне мучительный, пациент может длительное время безуспешно лечиться у дерматологов. Иктеричность при этом заболевании всегда протекает с зудом кожи. Возможны боли и ощущения тяжести в правом подреберье.

В результате нарушения выделения желчи уменьшается всасывание жира с соответствующими симптомами, в том числе гиповитаминоза А, Д, болями в конечностях. Более поздним осложнением являются остеомаляция и остеопороз с переломами костей.

Прогрессирует похудание. Желтуха со временем принимает интенсивный характер, кожа имеет зеленоватый оттенок. Часто возникает ксантома-

тоз с отложениями холестерина на веках. Печень всегда увеличена. На более позднем этапе возможна спленомегалия. Заболевание приводит к печеночной недостаточности или фатальным кровотечениям.

Холестаз подтверждается повышением уровня щелочной фосфатазы, прямого билирубина, холестерина в сыворотке крови. Характерным признаком для этого цирроза является обнаружение в крови повышенного титра так называемых антимитохондриальных антител (АМА), что является обязательным признаком заболевания, а также иммуноглобулинов М, ревматоидного фактора, антител к гладкомышечным клеткам. В поздней стадии снижаются содержание в крови альбумина и протромбина. Антимитохондриальные антитела обнаруживают у 90–95% больных, часто задолго до появления клинических симптомов, что важно для ранней диагностики. При биопсии печени обнаруживается плазмоцитарная инфильтрация портальных трактов и деструкция желчных ходов.

Лечение

Средством выбора в лечении первичного билиарного цирроза является УДХК, которая увеличивает транспорт токсичных желчных кислот через мембраны печеночных клеток и, соответственно, снижает их внутриклеточное содержание. Лечение УДХК вызывает снижение сывороточных уровней билирубина, щелочной фосфатазы, аминотрансфераз, холестерина и IgM. Эффективность УДХК (13–15 мг/кг/сут.) была подтверждена при метаанализе трех плацебоконтролируемых исследований. Лечение продолжали в течение 4 лет. У больных, получавших УДХК, выявлено значительное увеличение выживаемости без трансплантации печени по сравнению с пациентами группы плацебо. Благоприятный эффект лечения был отмечен у больных групп среднего и высокого риска (уровни билирубина 1,4–3,5 и >3,5 мг/дл). Терапия УДХК назначается пожизненно, есть данные о большей эффективности высоких доз УДХК – 20–30 мг/кг/сут.

Примерно у 25–30% больных первичным билиарным циррозом печени при лечении УХДК отмечают нормализацию биохимических показателей и стабилизацию или улучшение гистологических изменений в печени. Результаты длительных исследований свидетельствуют о том, что достигнутый эффект сохраняется в течение по крайней мере 8–10 лет.

Колхицин в нескольких двойных слепых контролируемых исследованиях улучшал лабораторные признаки поражения печени, однако по эффективности уступал УХДК. Соответственно, колхицин в дозе 1,2 мг/сут. может рассматриваться как препарат второго ряда, который назначают при отсутствии адекватного ответа на терапию УХДК.

Отмечалось улучшение биохимических показателей при присоединении метотрексата к УХДК в случае недостаточной эффективности последней. Кортикостероиды улучшают биохимические показатели, но не останавливают прогрессирование болезни.

Зуд может уменьшиться при назначении холестирамина, адеметионина («Гептор»). Целесообразно включение в пищу витаминов А, Д, Е, К, кальция. У больных остеопорозом показаны бифосфонаты.

Развитие желтухи и клинических признаков цирроза печени ставит вопрос о трансплантации печени.

Первичный склерозирующий холангит

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – заболевание, характеризующееся хроническим холестазом, связанным с сегментарным фиброзирующим воспалением внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков. Заболевание рассматривается как аутоиммунное. Происходит прогрессирующая облитерация преимущественно средних и более крупных желчных протоков. Характерны синдромы: холестаза вплоть до развития билиарного цирроза; возвратный холангит и стриктуры крупных желчных протоков; холангиокарцинома.

Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин. Заболевание обычно развивается в возрасте 25–45 лет, хотя возможно и у детей раннего возраста. В 70% случаев у больных имеется сопутствующий неспецифический язвенный колит (хроническое аутоиммунное заболевание с вовлечением слизистой оболочки толстого кишечника). Сочетание первичного склерозирующего холангита с заболеваниями кишечника может иметь место на фоне его малосимптомного течения, ассоциировано с высоким риском рака толстого кишечника. Также может быть сочетание и с другими аутоиммунными состояниями (тиреоидит, сахарный диабет 1 типа).

Как правило, дебют заболевания бывает без ярких симптомов и первым проявлением ПСХ являются биохимические изменения (повышение щелочной фосфатазы, сывороточных трансаминаз). Повышение билирубина начинается позже. Даже при бессимптомном течении заболевание может прогрессировать с развитием цирроза печени и портальной гипертензии.

Обычно в начале заболевания отмечается похудание, повышенная утомляемость, боль в правом подреберье, кожный зуд, преходящая желтуха. Наличие симптомов свидетельствует о далеко зашедшем процессе. Лихорадка, как правило, не характерна, хотя встречаются случаи, когда озноб и лихорадка выступают на первое место и в сопровождении с желтухой, зудом и болями в подреберье имитируют острый бактериальный холангит. Проявления и течение болезни варьируемы. Возможны обострения холангита, а также постепенное прогрессирование до билиарного цирроза, холангиокарциномы. В среднем течение болезни – 12 лет.

Заболевания, сочетающиеся со склерозирующим холангитом (Afdhal N., 2003)

- Язвенный колит.
- Болезнь Крона.
- Аутоиммунный гепатит I типа.
- Вторичный холангит.

- Холедохолитиаз.
- Инфекция при иммунодефиците.
- Травма.
- Опухоли.
- Спру.

При исследовании сыворотки крови отмечается повышение щелочной фосфатазы; билирубина (в основном на поздних стадиях болезни или при вовлечении в процесс общего желчного или печеночного протоков); уровня γ -глобулинов, IgM, появляются титры антител к гладкой мускулатуре и антинуклеарных антител. Аутоантитела, включая антинуклеарные, против гладкомышечных элементов находят у 22%. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) обнаруживают у 70–90% больных, однако этот тест неспецифичен.

При УЗИ выявляют утолщение стенок желчных протоков. Методом выбора для диагностики ПСХ является холангиография, при котором видны участки суженных и расширенных печеночных протоков. Биопсия печени обнаруживает облитерирующий холангит с воспалением с характерным перидуктулярным фиброзом. Позже развиваются признаки билиарного цирроза. На аутопсии и при трансплантации находят также панкреатит (15%), перигепатитную лимфаденопатию и холангиокарциному.

Эффективного патогенетического лечения первичного склерозирующего холангита не существует. Прием урсодезоксихолиевой кислоты улучшает биохимические показатели и уменьшает активность заболевания по данным биопсии печени. Необходимо восполнение дефицита кальция, витамина Д и других жирорастворимых витаминов.

Лечение может включать устранение стриктур при помощи баллонной дилатации. Иммунодепрессия малоэффективна. Наиболее эффективной остается трансплантация печени, которая, однако, не гарантирует полностью от рецидива заболевания.

ГЛАВА 11.

ГЕМОХРОМАТОЗ.

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА–КОНОВАЛОВА. ГЛИКОГЕНОЗЫ

Гемохроматоз – это наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу и характеризующееся отложением железа в различных органах и тканях. Типичные проявления наследственного гемохроматоза включают в себя сахарный диабет, пигментацию кожи, цирроз печени и др. Благодаря генетическим методам исследования сегодня наследственный гемохроматоз диагностируют на начальных этапах развития, в том числе при наличии только биохимических маркеров перегрузки железа (прежде всего увеличение степени насыщения трансферина более 45%). Повышение уровня ферритина указывает на накопление железа в тканях. Если его содержание у пациентов, гомозиготных по C282Y мутации, превышает 1000 нг/мл, то это может свидетельствовать о наличии цирроза печени независимо от возраста и сывороточной активности печеночных ферментов. Следует отметить, что уровень сывороточного железа не является критерием синдрома перегрузки железом (он может быть даже нормальным). В то же время печеночный индекс железа (отношение содержания железа в ткани печени к возрасту в годах) – это патогномоничный признак наследственного гемохроматоза ($\geq 1,9$).

Самым безопасным и эффективным методом лечения наследственного гемохроматоза являются кровопускания (однократно удаляют 500 мл крови), которые позволяют удалить избыток железа из организма и нормализовать показатели его обмена. На первом этапе их проводят 1–2 раза в неделю (после флеботомии гематокритное число должно снижаться не более чем на 20% по сравнению с исходным) до тех пор, пока сывороточный уровень ферритина не снизится до 50 нг/мл, а степень насыщения трансферина – до 30%. Иногда для этого требуется 2–3 года.

Кровопускания продолжают пожизненно. Цель их – поддерживать степень насыщения трансферрина на уровне 50%, а сывороточный ферритин – <50 нг/мл. Последний следует контролировать после каждых 10–12 флеботомий. Частота поддерживающих кровопусканий в среднем составляет 3–4 раза в год у мужчин и 1–2 раза в год у женщин. Ее следует подбирать индивидуально с учетом показателей обмена железа и переносимости. Своевременно начатое лечение позволяет предотвратить поражение внутренних органов, улучшить выживаемость. У больных циррозом печени кровопускания могут задержать прогрессирование заболевания.

Болезнь Вильсона–Коновалова – это редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся отложением меди в основном в печени и центральной нервной системе. В основе его развития лежат различные мутации гена АТР7В, которые приводят к нарушению внутриклеточного транспорта меди и резкому снижению ее экскреции с желчью. Повреждающее действие меди на гепатоциты связывают с образованием свободных радикалов, вызывающих перекисное окисление липидов. В конечном итоге некроз гепатоцитов заканчивается формированием фиброза и цирроза печени. Первые симптомы болезни Вильсона–Коновалова (примерно в половине случаев – признаки поражения печени) появляются в детском и молодом возрасте. Характерное проявление – кольцо Кайзера–Флейшера по периферии роговицы (отложение зеленовато-бурого пигмента, содержащего медь). Диагноз подтверждают путем определения концентрации церулоплазмينا в сыворотке (снижение <20 мг/дл).

При болезни Вильсона–Коновалова клиническая картина во многом зависит от возраста. У детей чаще встречаются печеночные формы, в дальнейшем начинает преобладать неврологическая симптоматика и нарушения психики. Возможно сочетание обеих форм. При фульминантном течении, которое чаще встречается у детей и молодых людей, наблюдается

прогрессирующая желтуха, асцит, печеночная и почечная недостаточность. Уровень меди в моче и сыворотке очень высокий, уровень церулоплазмينا в сыворотке обычно низкий. Однако он может быть нормальным или даже высоким, так как церулоплазмин – не только белок-переносчик меди, но и реагент острой фазы. Картина хронического гепатита с желтухой, повышением трансаминаз, гамма-глобулинов при болезни Вильсона схожа с клинической картиной других нозологических форм гепатита, что требует исключения болезни Вильсона у всех больных с хроническим гепатитом, особенно у молодых больных и в случаях сочетания поражения печени с неврологической симптоматикой.

Выделяют паркинсоническую, псевдосклеротическую, дистоническую и хореическую формы (перечислены в порядке убывания частоты). Неврологическая симптоматика может появляться внезапно и быстро прогрессировать. Как правило, это происходит в молодом возрасте. К ранним симптомам относятся крупноразмашистый тремор кистей, усиливающийся при произвольных движениях, спазмы лицевой мускулатуры, затруднение письма, смазанность речи, ригидность конечностей. Интеллект обычно сохранен. Нарушения чувствительности и поражение пирамидного тракта отсутствуют. При ЭЭГ выявляются генерализованные неспецифические изменения.

Препаратом выбора в лечении болезни Вильсона–Коновалова остается D-пеницилламин, который образует хелатные комплексы с медью и способствует ее выведению, а также дает ряд других благоприятных эффектов. Его назначают в начальной дозе 1,5 г/сут в 4 приема перед едой. При декомпенсированном циррозе начальная доза составляет 500 мг, увеличивается постепенно под контролем креатинина, анализов мочи. Об эффективности лечения судят по улучшению клинической картины, снижению уровня свободной меди в сыворотке ниже 10 мкг%, в моче – ниже 500 мкг/сут. После достижения эффекта дозу снижают до поддерживающей –

0,75–1 г/сут. Уже в первые 2–6 месяцев терапия D-пеницилламином приводит к уменьшению клинических проявлений, таких как желтуха и асцит, и улучшению синтетической функции печени. Поддерживающую терапию необходимо продолжать на протяжении всей жизни, так как ее прекращение вызывает быстрое прогрессирование болезни печени и развитие печеночно-клеточной недостаточности (в течение 1–12 мес). Поддерживающую дозу подбирают на основании клинических данных, а также регулярного определения уровня свободной меди в сыворотке и суточной экскреции ее с мочой (они должны быть ниже 10 мкг/дл и 800 мкг/сут. соответственно). D-пеницилламин нередко вызывает нежелательные эффекты, которые иногда требуют полного прекращения лечения.

При фульминантном течении производят пересадку печени при неэффективности 2–3 месячного курса пеницилламина. Выживаемость к концу года после трансплантации составляет 79%.

Альтернативой D-пеницилламина при непереносимости последнего является триентин (в России не зарегистрирован), который повышает экскрецию меди с мочой и снижает ее всасывание в кишечнике. По эффективности он уступает D-пеницилламину, однако лучше переносится.

Препараты цинка стимулируют синтез в клетках эпителия тонкого кишечника металлотионеина, который связывается с медью и препятствует ее всасыванию. Препараты цинка характеризуются ограниченной эффективностью, поэтому их в основном используют для поддерживающей терапии, прежде всего при непереносимости D-пеницилламина и триентина.

Дефицит α -1-антитрипсина

α -1-антитрипсин – гликопротеин, который синтезируется в печени и составляет большую часть α -1-глобулина сыворотки. Наследуемый дефицит сывороточного α -1-антитрипсина приводит к эмфиземе легких и поражению печени, включая хронический гепатит и цирроз (10–15%). α -1-антитрипсин служит ингибитором протеаз, его образование контролируется генетически.

Наследование его образования осуществляется аутосомно кодминантно.

Диагноз этого дефицита ставится по отсутствию α -1-глобулина при электрофорезе белков. При биопсии печени характерным признаком является обнаружение в цитоплазме гепатоцитов круглых ацидофильных PAS-положительных резистентных к диастазе телец. Эти тельца включают α -1-антитрипсин в эндоплазматическом ретикулуме. Видимо, в патогенезе заболевания решающую роль играет невозможность перехода аномального антитрипсина из места его синтеза в сыворотку.

ГЛАВА 12.

НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ.

ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ, ЛЕЧЕНИЕ

Ожирение и связанный с ним метаболический синдром приобретают в развитых странах характер пандемии, являясь ведущей причиной общей смертности. В последние годы к медицинским проблемам, связанным с ожирением, помимо сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, некоторых видов опухолей, синдрома апноэ во сне, подагры, психической патологии стали относить неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) и ее клинические варианты (стадии): стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени. Первичная форма НАЖБП рассматривается как одно из органных проявлений метаболического синдрома, который диагностируют при наличии ≥ 3 критериев из 4:

- избыточная масса тела (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²);
- дислипидемия;
- нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет;
- артериальная гипертензия.

Прочие причины НАЖБП (вторичная форма) – лекарственные препараты, парентеральное питание, хирургические вмешательства на тонкой кишке, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и др. – редки.

НАЖБП является малосимптомной болезнью, не оказывающей существенного влияния на качество жизни вплоть до развития терминальных форм поражения печени. В большей степени прогноз больных НАЖБ определялся сердечно-сосудистыми рисками, связанными с метаболическим синдромом. Однако в настоящее время в когортных проспективных исследованиях было показано, что НАЖБ и неалкогольный стеатогепатит даже в отсутствие таких общепринятых факторов сердечно-сосудистого риска, как диабет и артериальная гипертензия, ассоциированы с высоким риском коронарной смерти, эндотелиальной дисфункции и по сути становятся самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений.

В 1980 г. Ludwig впервые описал клинические особенности заболевания печени неалкогольной этиологии. Было выделено два основных диагностических критерия:

- признаки жировой дистрофии с лобулярным гепатитом;
- отсутствие алкоголизма или злоупотребления алкоголем в анамнезе.

Стеатоз печени – накопление капель жира, жировых включений в гепатоцитах. Выделяют очаговый и диффузный стеатоз печени. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – одна из форм стеатоза печени, которая характеризуется воспалительно-некротическими процессами в ткани печени. НАСГ, как правило, носит характер диффузного процесса, проходит ряд стадий – от простого стеатоза до стеатогепатита, фиброза и исхода в цирроз. В настоящее время НАСГ рассматривают как самостоятельное нозологическое заболевание, хотя гистологическая картина поражения печени при НАСГ сходна с таковой при злоупотреблении алкоголем: жировая дистрофия (крупно- и мелкокапельная), воспалительная инфильтрация (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги), фиброз (преимущественно периве-

нулярный) и дополнительные признаки: тельца Мэллори, фокальные центролобулярные некрозы, отложение железа.

Факторы риска неалкогольного стеатоза и стеатогепатита

Этиология НАСГ вероятно является многофакторной. Связь с инсулинорезистентностью позволяет рассматривать неалкогольный стеатогепатит как поражение печени при метаболическом синдроме. Метаболический синдром объединяет широкий спектр заболеваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность. ИР измеряется методом «гомеостатической» модели (Homeostasis Model Assessment или НОМА-индекс), который рассчитывается на основании показателей инсулина и глюкозы в сыворотке крови: $\text{НОМА-индекс} = \frac{\text{уровень инсулина натощак (МЕ/мл)} \times \text{глюкоза натощак (моль/л)}}{22,5}$. В норме у здоровых людей НОМА-индекс должен быть $<2,77$. Основные проявления метаболического синдрома, ассоциированные с НАСГ, – ожирение, сахарный диабет 2 типа, гиперлипидемия. Этот тип НАСГ, ассоциированный с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена (ожирение, сахарный диабет 2 типа, гиперлипидемия) считается первичным. Вторичный НАСГ индуцируется внешними воздействиями и развивается в результате некоторых метаболических расстройств, приема ряда медикаментов, синдрома мальабсорбции, длительного парентерального питания, синдрома избыточного бактериального обсеменения кишечника. Существуют предикторы тяжелого течения НАСГ:

- возраст старше 45 лет;
- патологическое ожирение;
- сахарный диабет 2 типа;
- женский пол;
- фиброз;
- генетические факторы (дефекты β -окисления, изменение структуры митохондриальной ДНК, особенности антигенов системы HLA).

Основные патогенетические механизмы развития неалкогольного стеатоза и стеатогепатита

При нарастании ожирения увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и развивается стеатоз печени – теория «первичного удара» [3, 4, 15]. Во время этого процесса происходят реакции окисления СЖК и образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивные формы кислорода (РФК) – оксидативный стресс – теория «второго удара». «Второй удар» ведет к появлению стеатогепатита. Факторами, вызывающими воспаление, считаются нарушенные функции внутриклеточных структур (митохондрий), а факторами, вызывающими гибель гепатоцитов и развитие фиброза, – ПОЛ, секреция цитокинов.

Одной из возможных причин, способствующих развитию воспалительного компонента при НАСГ, является эндотоксемия, связанная с дисбиозом кишечника, образованием эндотоксинов, попадающих в печень и индуцирующих ТНФ и другие провоспалительные цитокины с одновременным угнетением антиоксидантной защиты. Возможно, при этом имеет значение генетический полиморфизм ТНФ или его рецепторов.

Таким образом, НАСГ может прогрессировать в цирроз печени, приводить к печеночно-клеточной недостаточности и к гепатоцеллюлярной карциноме. Популяционные исследования позволяют предполагать, что большинство криптогенных циррозов печени являются исходами неалкогольного стеатогепатита.

Естественное и клиническое течение болезни

Заболевание, как правило, протекает бессимптомно. У большинства пациентов нарушение функции печени обнаруживается случайно. Диагностика первичного НАСГ требует исключения воздействия лекарств, обладающих способностью индуцировать вторичный НАСГ:

- Цитостатики (аспарагиназа, блеомицин, метотрексат).
- Антибиотики (тетрациклин, пурамицин).

- Другие препараты (кордарон, эстрогены, глюкокортикоиды, кумарины, пергексиллин, целиком парэнтеральное питание).

Кроме того, может иметь решающее значение наличие следующих наследуемых или приобретенных метаболических нарушений.

Наследуемые (врожденные) нарушения метаболизма:

- Абetalипопротеинемия.
- Семейный гепатостеатоз.
- Галактоземия.
- Гликогеноз.
- Гомоцистинурия.
- Синдром Кристиана-Вебера.
- Болезнь Коновалова-Вильсона.

Приобретенные метаболические нарушения:

- Сахарный диабет 2 типа.
- Еюно-илеальный шунт.
- Воспалительные заболевания толстого кишечника.
- Ожирение.

Во всех случаях необходимо исключить злоупотребление алкоголем.

В 75% случаев при осмотре пациента с НАСГ выявляется гепатомегалия. Диагностика НАСГ представляет значительные трудности, поскольку требует исключения других заболеваний печени и применения инвазивных методов.

Наиболее часто при НАСГ выявляется повышение активности сывороточной аспаратаминотрансферазы (АсАТ) в 2–3 раза и аланинаминотрансферазы (АлАТ) в 2–10 раз по сравнению с нормой. Оценка соотношения АсАТ/АлАТ не позволяет провести различия между алкогольным гепатитом и НАСГ. Соотношение АсАТ/АлАТ, превышающее 1 – у 40% пациентов.

Уровень билирубина повышается редко. Активность щелочной фосфатазы умеренно повышена у 40–60% пациентов. Нарушение белковосинтетической функции печени малохарактерно для НАСГ. Уровень альбумина в крови почти всегда остается нормальным, удлинение протромбинового времени не характерно для НАСГ.

Изменения иммунологических показателей, сходные с наблюдающимися при аутоиммунном гепатите, достаточно часто обнаруживаются при первичном НАСГ: гипергаммаглобулинемия – в 13–30% случаев, антитела к ядерному антигену в титре 1:40–1:320 – у 40% больных. Антитела к гладкой мускулатуре отсутствуют. Гиперлипидемия (гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия) выявляется примерно у 20% больных. Уровень ферритина у больных НАСГ может увеличиваться в 5 и более раз. При диагностике НАСГ важно исключить злоупотребление алкоголем в анамнезе. Уточнить это трудно, так как многие больные, употребляющие алкоголь в чрезмерных количествах, недооценивают или отрицают данный факт. Трудно отличить больных с НАСГ от больных с алкогольным гепатитом на основании клинических и биохимических данных.

В течение последних 20 лет широко изучается и хорошо зарекомендовал себя метод определения углеводдефицитного трансферрина (УДТ) для идентификации чрезмерного употребления алкоголя. Для здоровых лиц характерно наличие тетра- и пентасиалотрансферрина. При алкогольном поражении печени нарушается гликозилирование трансферина и образуются его дефектные асиало-, моносиало-, дисиало- и трисиало-изоформы, называемые углеводдефицитными. УДТ повышается у лиц, употребляющих 60–80 мл алкоголя в течение не менее 8–10 дней, и обладает периодом полураспада не менее 15 дней. У большинства пациентов, страдающих заболеваниями печени, УДТ в пределах нормы, что выгодно отличает его от ГГТ, АЛТ и АСТ.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени во многих случаях позволяет обнаружить стеатоз. При выявлении отклонений печеночных тестов, при невозможности проведения гистологического исследования ткани печени УЗИ может служить единственным методом, необходимым для распознавания стеатоза печени, особенно при наличии у больного одного или более факторов риска развития НАСГ (ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемия и др.). УЗИ печени выявляет гиперэхогенность («яркость») ткани печени вследствие диффузной жировой инфильтрации. Сам по себе один этот показатель неспецифичен и не позволяет обоснованно заподозрить НАСГ без других клинико-лабораторных признаков. Без надежного исключения хронической алкогольной интоксикации по гистологической картине невозможно диагностировать НАСГ [3, 6,13]. Основные морфологические черты, характеризующие НАСГ, сходны с наблюдающимися при алкогольной болезни печени и объединяют стеатоз, признаки гепатита (воспаление паренхимы с наличием или без сопутствующих фокальных некрозов), фиброз различной степени выраженности (вплоть до развития цирроза), могут выявляться гиалиновые тельца Маллори. Морфологическое исследование позволяет не только диагностировать стеатоз или стеатогепатит, но также оценить выраженность воспалительных изменений, наличие фиброза печени и цирроза.

Таким образом, диагностика НАСГ основывается на совокупности нескольких признаков:

- гистологической характеристике (наиболее существенно наличие крупнокапельной жировой дистрофии и воспаления при наличии или отсутствии гиалиновых телец Маллори, признаков фиброза или цирроза);
- отсутствии злоупотребления алкоголем (потребление <40 г этанола/нед.);
- данных исследований, позволяющих исключить другие хронические заболевания печени, признаки инфицирования вирусом гепатита В, С, D.

Лечение

Лечение направлено главным образом на устранение или ослабление факторов, ведущих к развитию НАСГ. Модификация диеты, физические упражнения, похудание, коррекция гиперлипидемии и гипергликемии, отмена потенциально гепатотоксичных препаратов – главные принципы терапии. Постепенное, умеренное похудание наиболее эффективно в случаях развития НАСГ на фоне ожирения и сахарного диабета и сопровождается уменьшением инсулинорезистентности, положительной динамикой клинико-лабораторных показателей, снижением индекса гистологической активности. Резкое похудание может вести к ухудшению течения болезни. Статины являются наиболее сильнодействующими препаратами, снижающими уровень холестерина. Их безопасность и низкая гепатотоксичность подтверждена многочисленными контролируруемыми исследованиями у десятков тысяч больных. Подавляя синтез холестерина за счет блокады ключевого фермента – ГМГ-КоА-редуктазы, препараты понижают концентрацию холестерина в гепатоцитах. Ловастатин применяется по 10-20 мг 1 раз в сутки вечером во время еды (под контролем трансаминаз). Установлено улучшение показателей липидного спектра крови при применении статинов. Однако существенного влияния на течение стеатогепатита пока не отмечено.

Инсулинорезистентность играет принципиальную роль в патогенезе НАСГ. Применение лекарственных препаратов, влияющих на инсулинорезистентность, может привести к улучшению течения НАСГ. Применение метформина в дозе 20 мг/кг веса в терапии больных НАСГ показало нормализацию трансаминаз и показателей липидного комплекса. Изучается опыт применения нового поколения сенситайзеров инсулина – розиглитазона. Коррекция эндотоксемии при НАСГ проводится при помощи лактулозы.

Назначение метронидазола в дозе 500 мг 2 раза в день при наличии илеоюнального анастомоза с синдромом мальабсорбции и избыточного

бактериального роста приводит к уменьшению выраженности стеатоза печени. Значение этого препарата при первичном НАСГ не установлено. В настоящее время исследуется эффективность антиоксидантов.

ГЛАВА 13.

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ: ЗАСТОЙНАЯ ГЕПАТОПАТИЯ, КАРДИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ, ГИПОКСИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

Основными причинами поражения печени при сердечно-сосудистых заболеваниях является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушения ритма сердца со снижением систолической функции, шоковые состояния.

При хронической сердечной недостаточности выделяют следующие клинические формы поражения печени:

- застойную гепатопатию;
- ишемический гепатит;
- кардиальный фиброз и цирроз печени.

Застойная гепатопатия

Главная роль в патогенезе заболевания отводится венозному застою.

Клиническими и лабораторными симптомами застойной гепатопатии являются:

- гепатомегалия (90–95% больных);
- асцит (17–25% больных);
- спленомегалия (7–20% больных);
- повышение АСТ и АЛТ (не более чем в 2–3 раза у трети пациентов);

- гипоальбуминемия (не ниже 25 г/л у 30–50% больных), которая не коррелирует с выраженностью гистологических изменений в печени;
- умеренная неконъюгированная гипербилирубинемия (до 70% больных);
- умеренное повышение ЩФ (у 10% больных);
- умеренное удлинение протромбинового времени (у 80% больных).

Поскольку портальные тракты обычно не вовлечены в фиброзный процесс, признаки портальной гипертензии наблюдаются редко. Асцит развивается при значительном повышении центрального венозного давления (ЦВД) на фоне низкого сердечного выброса и выраженного некроза гепатоцитов, часто – у больных с митральным стенозом, недостаточностью трехстворчатого клапана или констриктивным перикардитом.

Симптомы застойной гепатопатии разрешаются при компенсации ХСН, что предотвращает развитие гипоксического гепатита.

Гипоксический гепатит (ишемический гепатит, шоковая печень)

Гипоксический гепатит – поражение печени вследствие недостаточного притока крови или кислорода в орган, проявляющееся гипоксическим повреждением гепатоцитов.

Низкое артериальное давление при любой патологии может вызвать ишемию печени. Основными причинами являются:

- застойная сердечная недостаточность (застойная гепатопатия);
- нарушения сердечного ритма;
- коронарогенный и некоронарогенный шок;
- дегидратация;
- профузное кровотечение;
- инфекция.

Характерно резкое повышение активности сывороточных трансаминаз. Морфологически определяется острый центрлобулярный некроз.

Венозный застой является наиболее значимым условием и причиной гипоксического гепатита (25–56% случаев). Гипоксический гепатит встречается чаще у больных с прогрессирующим снижением насосной функции сердца и нарастанием симптомов сердечной недостаточности. Развитие острого гипоксического гепатита провоцируют аритмии, ишемия и острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии или преходящая гипотензия, которая часто остается нераспознанной. Снижение артериального давления при низком сердечном выбросе приводит к некрозу гепатоцитов. Гипоксический гепатит протекает без ярких клинических симптомов, за исключением повышения билирубина спустя несколько дней после эпизода гипоксии. Вследствие этого, острый гипоксический гепатит встречается чаще, чем диагностируется, несмотря на выраженные изменения лабораторных показателей. Транзиторное снижение артериального давления далеко не всегда приводит к обращению за врачебной помощью, и главный симптом ишемии печени – подъем активности трансаминаз – часто остаётся не выявленным. Лишь в случаях относительно длительного снижения артериального давления могут возникнуть приступы слабости, головокружения, нарушенного сознания, что чаще всего приводит к госпитализации и обнаружению на 1–3 день после синкопального состояния подъёма активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ, АСТ). Как правило, при этом также повышается уровень активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Часто единственное проявление гипоксического гепатита – транзиторный подъём трансаминаз – маскируется первопричинной сердечно-сосудистой патологией, в частности – коронарной. Изолированный «синдром гигантских трансаминаз» при отрицательном тропониновом тесте, отрицательной МВ фракции КФК, отсутствии явных очаговых изменений на ЭКГ должен настораживать в плане гипоксического гепатита, синдрома малого сердечного выброса и необходимости скорейшего восстановления адекватной гемодинамики. Быстрое нарастание активности аминотрансфе-

раз сменяется их литическим снижением и нарастанием уровня билирубина. «Шоковая печень» – проявление шокового состояния вообще. Поэтому транзиторный подъем трансаминаз при гипоксическом гепатите нередко сопровождается преходящим подъемом уровня креатинина – проявлением имевшего место эпизода «шоковой почки». Гипоксический гепатит высоко вероятен при наличии диагностической триады – транзиторного «синдрома гигантских аминотрансфераз», удлинения протромбинового времени и нарушения функции почек.

Таким образом, можно выделить совокупность клинических и лабораторных признаков ишемического гепатита.

Клинические признаки ишемического гепатита:

- системная гипоперфузия;
- симптомы правожелудочковой недостаточности;
- тошнота, рвота, анорексия, недомогание;
- боли в верхнем правом квадранте живота;
- желтуха;
- энцефалопатия (гипоксическая в большинстве случаев);
- ОКН (острый канальцевый некроз).

Лабораторными признаками ишемического гепатита являются выраженные изменения биохимических показателей, отражающих функцию печени:

- повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ до 10–20 и более норм через 1–3 дня после воздействия провоцирующих факторов; реже – повышение уровня билирубина (не более 4 норм) после повышения аминотрансфераз, ЩФ (не более 2 норм);
- нормализация АСТ, АЛТ и ЛДГ через 7–14 дней от начала заболевания (при стабильной гемодинамике);
- коагулопатия: удлинение АЧТВ и ПВ, увеличение МНО, повышение концентрации фибрин-мономерных комплексов; тромбоцитопения;

- повышение содержания в плазме крови азота мочевины, креатинина, калия;
- снижение содержания натрия в моче;
- нормальный мочевой осадок (30–50% больных);
- умеренная неконъюгированная гипербилирубинемия (до 70% больных);
- умеренное повышение ЩФ (у 10% больных);
- умеренное удлинение ПВ (у 80% больных).

Для гепатитов другой этиологии нехарактерно быстрое снижение активности aminотрансфераз.

«Синдром гигантских aminотрансфераз» бывает проявлением ферментативного шока при остром панкреатите, следствием мезентериального тромбоза. Некардиальными причинами гипоксического гепатита могут быть гипертермия на фоне бактериальной инфекции, тяжелая анемия и тромбоз артерий нижних конечностей.

Для ишемического гепатита кардиогенной природы характерно доброкачественное течение при условии быстрой стабилизации гемодинамики. Прогноз заболевания определяется, таким образом, тяжестью основного заболевания. Продолжительная ишемия печени может вызвать тяжёлую печёночную недостаточность со смертельным исходом. Симптомы гипоксического гепатита быстро регрессируют при своевременном восстановлении стабильной гемодинамики. Активность трансфераз возвращаются к норме за 1–2 недели, позднее – билирубин. Необходимо контролировать функцию почек, степень энцефалопатии. При тяжелом течении гепатита массивный диурез приводит к некрозу гепатоцитов.

Кардиальный фиброз и цирроз печени

Кардиальный фиброз и цирроз печени являются конечными стадиями застойных поражений печени. Основными причинами кардиального цирроза печени являются декомпенсированная ишемическая болезнь сердца,

кардиомиопатия, митральные и трикуспидальные пороки, рестриктивные заболевания легких и констриктивный перикардит.

Для гистологической картины кардиального цирроза характерно распространение фиброзных септ вглубь дольки, радиально от центральной вены, соединение с другими центральными венами. То есть – нередка картина «обратного долькового строения», без вовлечения портальной зоны.

Симптомы кардиального цирроза печени обычно замаскированы клиническими проявлениями правожелудочковой недостаточности.

У большинства пациентов лабораторные печеночные показатели остаются нормальными, как и при застойной гепатопатии. Кровотечения из варикозно-расширенных вен редки.

Клинические проявления кардиального цирроза печени:

- гепатомегалия;
- асцит с содержанием белка более 25 г/л, градиент между альбумином сыворотки и альбумином в асцитической жидкости более 11 г/л;
- рефрактерность асцита к диуретикам (на фоне разрешения отеков нижних конечностей).

Ведение больных с кардиальным циррозом соответствует стандартам лечения ХСН. В случае рефрактерного асцита производится парацентез, после которого нет необходимости возмещения потерь альбумина, поскольку синтетическая функция печени обычно не нарушена. Проведение трансъюгулярного портосистемного шунтирования противопоказано.

ГЛАВА 14.

ПЕЧЕНЬ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Беременность – естественный стресс для организма женщины, состояние функционирования на пределе физиологических возможностей.

Беременность не вызывает изменений размеров печени. Во время третьего триместра увеличенная матка смещает печень назад и выше. У 50% здоровых беременных при осмотре можно обнаружить эритему ладоней и сосудистые звездочки на коже груди и спины, обусловленные высоким уровнем циркулирующих эстрогенов.

Значительных изменений со стороны функции печени во время беременности не наблюдается, однако при клинико-лабораторных исследованиях можно выявить некоторые отклонения. При биохимическом исследовании крови в последнем триместре беременности может выявляться слабый холестаза: умеренное повышение активности ЩФ (за счет плацентарной фракции), уровня холестерина, триглицеридов, α_1 и α_2 глобулинов. Уровень желчных кислот незначительно повышается. Уровень альбумина, мочевины и мочевой кислоты в сыворотке снижаются в связи с разведением плазмы.

Гистологическое исследование ткани печени при нормальной беременности не обнаруживает патологических изменений.

При патологически протекающей беременности наступает срыв адаптации, функциональные нарушения в печени могут стать органическими. В настоящее время выделяют следующие формы патологии печени при беременности:

1. Заболевания печени, обусловленные патологией беременности:

- Острая жировая печень;
- Внутрипеченочный холестаза;
- Гестозы:
 - Преэклампсия;
 - HELLP синдром;
 - инфаркт печени;
 - кровотечение и разрыв печени.
- Чрезмерная рвота беременных.

2. Заболевания печени, возникающие остро во время беременности:

- Острый гепатит (вирусный, лекарственный, токсический);
- Острый холестаз, обусловленный билиарной обструкцией;
- Синдром Бадда-Киари.
- Хронические заболевания печени, предшествовавшие беременности.

Острая жировая печень характеризуется жировой инфильтрацией печени и может быстро вызвать печеночную недостаточность и смерть. Несмотря на то, что частота встречаемости данной патологии невысокая (1 на 10 000–15 000 рожениц), проблема остается крайне серьезной ввиду высокой смертности материнской (18%) и новорожденных (23%).

Этиологическим фактором накопления микровезикул жира гепатоцитами является повреждение митохондрий в результате генетически обусловленного нарушения перекисного окисления липидов. Острая жировая печень чаще развивается в 3 триместре, с пиком встречаемости на 36–37 неделе гестации, редко заболевание развивается после родов. Чаще патология наблюдается у первородящих, при многоплодной беременности, при развитии пре-эклампсии и эклампсии.

Клиническая картина может варьировать от неспецифических симптомов до фульминантной печеночной недостаточности. Развивается тошнота, рвота, боли в верхних отделах живота, общая слабость. Прогрессирование печеночной недостаточности может вызвать желтуху, нарушения свёртываемости крови (ДВС-синдром), генерализованное кровотечение, гипогликемию, печеночную энцефалопатию и почечную недостаточность. В тяжелых случаях ухудшение состояния продолжается и после родоразрешения.

При лабораторных исследованиях определяется повышение трансаминаз до 300 ед/л, в некоторых случаях до 1000 ед/л, щелочной фосфатазы и

билирубина. При гистологическом исследовании печени определяются микровезикулы жира в гепатоцитах.

Развитие острой жировой печени требует экстренного родоразрешения, переливания компонентов крови, коррекции гипогликемии.

Внутрипеченочный холестаз – наиболее часто встречающаяся патология печени у беременных. Рецидивирующий холестаз беременных часто носит семейный характер и развивается у близких родственников матерей, дочерей и сестер.

Внутрипеченочный холестаз беременных чаще развивается в последнем триместре, проявляется генерализованным кожным зудом, хотя в некоторых случаях зуд может начинаться уже в сроке 6–12 недель. В самой легкой форме он проявляется лишь кожным зудом, в более тяжелых случаях больные предъявляют жалобы на слабость, сонливость, раздражительность, нарушения сна, тупые боли в правом подреберье, стойкие запоры, мучительную изжогу, интенсивность которой нарастает со сроком беременности. При осмотре больные заторможены, вялы, апатичны, постепенно нарастают явления энцефалопатии. Симптомы постепенно регрессируют после родов, через 1–2 недели исчезает зуд. Заболевание обычно рецидивирует при последующих беременностях. Заболевание связывают с повышением секреции прогестерона и других плацентарных гормонов, что тормозит выработку гонадотропных гормонов гипофиза и приводит к повышенному синтезу холестерина в печени. В пользу роли гормональных факторов свидетельствуют рецидивы кожного зуда при повторных беременностях, а также тот факт, что холестаз чаще развивается у женщин, применявших до беременности пероральные контрацептивы.

Не исключается связь внутрипеченочного холестаза беременных с хронической или острой инфекцией.

При внутрипеченочном холестазе беременных повышается уровень конъюгированного билирубина и активности ЩФ. Активность трансами-

наз нормальная или слегка повышена, хотя иногда может повышаться в 2–3 раза, в некоторых случаях – в 8–10 раз. В диагностике патологии печени при беременности может применяться коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ). При гепатитах и гепатозах беременных он существенно ниже контрольных значений. Средний уровень его при холестазах беременных 0,965. Для холестатического гепатоза характерно нарастание уровня трансаминаз на 1–2 сутки после родов. Возможно, это связано с резким выбросом эстрогенов в первые сутки после родов. Может развиваться коагулопатия за счет дефицита витамина К. Коагулопатия проявляется нарастанием протромбинового времени и АПТВ по коагулограмме. К 14–15 суткам после родов уровень трансаминаз постепенно снижается. Уровень холестерина и ЩФ остаются повышенными и к концу 1-го месяца после родов. При гистологическом исследовании выявляют признаки очагового, как правило, центрлобулярного, холестаза. Если зуд не исчезает после родов, можно заподозрить ПБЦ и исследовать сыворотку на наличие антимитохондриальных антител.

Холестаз повышает риск недоношенности, дистресс синдрома и смерти плода или новорожденного в перинатальном периоде. Необходимо наблюдение за состоянием плода. Родоразрешение показано в 38 недель, но при тяжелом холестазах может быть проведено в 36 недель. Новорожденные часто страдают от гипоксии различной степени тяжести. У женщин с холестазом беременных несколько чаще развиваются воспалительные послеродовые заболевания. При беременности снижается сократительная способность желчного пузыря и нарушается его опорожнение, поэтому беременность способствует развитию клинических проявлений желчнокаменной болезни.

Препаратом выбора является урсодезоксихолевая кислота. Препарат урсосан назначается в дозе 3 таблетки в сутки (1 таб. днем, 2 таб. на ночь). Может применяться длительно. Женщинам с холестазом беременных в анамнезе не показаны пероральные контрацептивы.

Гестозы беременных. В случаях тяжелых форм пре-эклампсии и эклампсии может развиваться некроз гепатоцитов, обусловленный повреждением эндотелия и накоплением фибрина и тромбоцитов в синусоидах (HELLP – синдром). Редко встречается подкапсулярная гематома и разрыв печени.

HELLP-синдром (hemolysis – гемолиз, elevated liver enzymes – повышение печеночных ферментов, low platelets – снижение тромбоцитов) обычно развивается на фоне пре-эклампсии, в редких случаях он может развиваться в отсутствии гипертензии и протеинурии. HELLP-синдром встречается у 0,2–0,6% беременных. При несвоевременной терапии HELLP-синдром является серьезной угрозой для жизни матери и ребенка. У роженицы может развиваться разрыв печени, почечная недостаточность, кровотечение, инсульт, высока вероятность смертельного исхода. HELLP-синдром увеличивает риск отрыва плаценты и, как следствие, внутриутробной смерти.

Симптомы HELLP-синдрома обычно развиваются на 3 триместре, иногда могут развиваться раньше, иногда в течение 48 часов после родов. Симптомы заболевания не специфичны – боли в верхних отделах живота, тошнота и рвота, общая слабость, головные боли. В тяжелых случаях развиваются нарушения со стороны зрительной системы, развиваются отеки, асцит, желтуха, ДВС синдром. При лабораторных исследованиях определяется низкий уровень тромбоцитов и эритроцитов, умеренное изменение печеночных показателей, протеинурия.

Терапия HELLP-синдрома требует назначения гипотензивной терапии, иногда переливания тромбоцитарной массы. Для предотвращения серьезных осложнений рекомендуется досрочное родоразрешение.

Разрыв печени встречается у 1 на 100 000 беременных. Большинство случаев разрыва печени наблюдается у пациенток с пре-эклампсией и эклампсией. Также разрыв печени может развиваться на фоне острой жировой

печени, HELLP-синдрома, гепатоцеллюлярной карциномы, аденомы печени, гемангиомы, абсцесса печени. Чаще встречается разрыв правой доли печени, по сравнению с левой долей. Обычно разрыв печени развивается в конце 3-го триместра или в течение 24 часов после родов. У пациенток появляется острая боль в брюшной полости, тошнота, рвота, гиповолемический шок, напряжение брюшной стенки. Методами диагностического исследования являются ультразвуковое исследование брюшной полости, компьютерная томография, ядерно-магнитный резонанс, ангиография.

Дифференциальный диагноз следует проводить с расслоением аорты, травмой диафрагмы, гемо- и пневмо-тораксом, поддиафрагмальным абсцессом.

Осуществляется оперативное вмешательство. Прогноз – обычно тяжёлый: уровень материнской смертности и новорожденных высокий (50–75%).

Чрезмерная рвота беременных. Чрезмерная рвота может развиваться в первом триместре беременности и может сопровождаться транзиторными функциональными изменениями печени: небольшое повышение уровня билирубина, АСАТ, АЛАТ, ЩФ, снижение уровня альбумина в сыворотке крови с быстрой нормализацией этих показателей после прекращения рвоты. Прогноз, как правило, хороший.

Острый вирусный гепатит. Острый вирусный гепатит может развиваться на любом триместре беременности.

Гепатит А. Вирусный гепатит А встречается в 1 случае на 1000 беременных. Клиническая картина соответствует обычному течению заболевания. Трансплацентарное инфицирование плода встречается редко. Профилактика иммуноглобулином безопасна для беременной женщины и плода. Гепатит А не является противопоказанием для грудного вскармливания.

Гепатит В. Вирусный гепатит В передается вертикальным путем от матери к ребенку, что ведет к хронизации процесса у ребенка. Риск пере-

дачи инфекции у HBe-антиген негативных матерей составляет 10–40% и 90% у HBe – антиген позитивных матерей. Острая форма вирусного гепатита В встречается у 0,2% беременных. Все беременные должны исследоваться на наличие HBsAg пред родами. Активная и пассивная иммунизация предотвращает инфицирование плода в 85–95% случаев. Способ родоразрешения не влияет на частоту перинатального инфицирования HBV. Грудное вскармливание не противопоказано при условии профилактики трещин соска молочной железы.

Гепатит С. Риск вертикальной передачи вируса гепатита С ребенку низкий (<10%). Вертикальная передача вируса гепатита С чаще встречается у пациентов, ко-инфицированных вирусом иммунодефицита человека, и у беременных с высокой вирусной нагрузкой (>600 000 коп/мл). Нет убедительных данных о целесообразности кесарева сечения для снижения риска заражения новорожденного. Наличие хронического вирусного гепатита С увеличивает риск преждевременных родов. Грудное вскармливание допускается на тех же условиях, что и при гепатите В.

Гепатит D. Вирусный гепатит D наблюдается при наличии вируса гепатита В. Острый вирусный гепатит D на фоне хронической HBV инфекции гепатита утяжеляет течение хронического заболевания печени и прогноз исхода беременности. Вертикальная передача вируса гепатита D встречается редко. Основным способом профилактики HDV инфекции – прививка от гепатита В.

Гепатит E. Гепатит E редко встречается в развитых странах. Вирусный гепатит E может вызвать фульминантную печеночную недостаточность. Наиболее высок риск летального исхода (20%) на 3 триместре беременности. Риск спонтанного прерывания беременности и внутриутробной смерти плода составляет 12%. Существует риск вертикального инфицирования. Грудное вскармливание допускается. Специфическое лечение и профилактика острого вирусного гепатита E не разработаны.

Острый гепатит, обусловленный инфекцией вируса простого герпеса. Характерна клиника генерализованной герпетической инфекции, гипертрансфераземия. Желтуха и повышение уровня билирубина, как правило, не наблюдаются. Летальность высокая – до 40%. Лечение ацикловиром значительно снижает материнскую смертность.

Острый лекарственный гепатит. Препараты и клиническая картина лекарственного гепатита такие же, как и у небеременных (глава 9). Фактор риска – исходная гипербилирубинемия (синдром Жильбера, хронический гепатит) в сочетании с приёмом салицилатов, фенацетина, хинина, сульфаниламидов. У плода и новорожденного возможно развитие ядерной желтухи (билирубиновой энцефалопатии).

Механическая желтуха. Беременность увеличивает литогенные свойства желчи. Клиническое проявление и ведение – такие же, как и у небеременных (глава 15).

Синдром Бадда-Киари. Возникает, обычно, в послеродовом периоде на фоне гиперкоагуляции, свойственной беременности. Диагностика и лечение – такие же, как и у небеременных (глава 3).

Хронические заболевания печени, предшествующие беременности. Беременность не противопоказана женщинам, инфицированным вирусами гепатита. Для состояния беременности характерно развитие иммунологической толерантности, в связи с чем хронические вирусные гепатиты у беременных обычно характеризуются низкой активностью и постепенным ростом виремии. В то же время, есть данные об эпидемиологической связи ХГС с угрозой раннего прерывания беременности.

Хронический вирусный гепатит С и ВИЧ-инфекция. Отмечено повышение частоты обострений гепатита С в третьем триместре беременности, риска преждевременных родов. Родоразрешение чаще всего проводится через естественные родовые пути. Перинатальная энцефалопатия и гипок-

сия новорожденных чаще встречаются у детей, рождённых от матерей с коинфекцией ВИЧ/НСV.

Аутоиммунные заболевания печени. На фоне беременности обострения аутоиммунного гепатита редки, особенно во второй половине беременности, когда, обычно, наблюдается снижение активности печёночного процесса. Беременность на фоне ремиссии заболевания, поддерживаемой иммуносупрессивными препаратами, не представляет большого риска для женщин. Низкие и средние дозы кортикостероидов относительно безопасны. Высокие дозы кортикостероидов, применение азатиоприна обладают тератогенным эффектом. При первичном билиарном циррозе и первичном склерозирующем холангите основным патогенетическим средством является урсодезоксихолиевая кислота (урсосан), которая может применяться на всех этапах беременности.

Количество наблюдений течения беременности на фоне цирроза печени невелико. Летальный исход наблюдается в 9,6–66%, спонтанный выкидыш в 15–20%. Спонтанный аборт реже развивается у беременных с компенсированным циррозом печени. Большинство случаев спонтанного выкидыша приходится на первый триместр. Частота внутриутробной смертности увеличивается при циррозе печени или портальной гипертензии, и составляет 11–18%.

Течение беременности у женщин с портальной гипертензией может осложниться кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода, развитием печеночной недостаточности, печеночной энцефалопатией, послеродовым кровотечением, разрывом спленоренальных шунтов, спонтанным бактериальным перитонитом, материнской смертностью.

Во время беременности увеличивается объем циркулирующей крови, в результате физиологического ответа на формирование системы кровообращения плода. При наличии портальной гипертензии, варикозном расширении вен кровь из портальной системы поступает в системный кровоток

по шунтам. При развитии кровотечения из варикозно-расширенных вен снижается кровоснабжение плода, что может вызвать ишемические повреждения головного мозга.

Кровотечение из варикозно-расширенных вен развивается у 19–45% пациенток, начиная со второго триместра. Во время родов кровотечение из варикозно-расширенных вен развивается у 78% рожениц. Послеродовое кровотечение встречается в 7–26% случаев. Облитерация вен пищевода при планировании беременности улучшает её исход.

Дифференциальный диагноз следует проводить со следующей патологией:

- синдром Бадда-Киари;
- алкогольный и лекарственный гепатит;
- первичный билиарный цирроз;
- болезнь Вильсона-Коновалова;
- шистосомоз.

Беременная пациентка с портальной гипертензией должна наблюдаться гинекологом, гепатологом, перинатологом. С целью снижения потенциального риска для матери и плода рекомендуется проведение эндоскопической облитерации вен пищевода, при наличии противопоказаний – назначение β -блокаторов. Необходимо проводить регулярный контроль параметров свертывающей системы, доплерографии селезеночной артерии. Во время родов рекомендуется уменьшить второй период.

ГЛАВА 15.

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ.

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

К ОПЕРАТИВНЫМ ПОСОБИЯМ.

Это заболевание характеризуется образованием камней в желчном пузыре. Существует три различных типа камней: холестериновые (чаще всего), смешанные и пигментные, содержащие значительное количество билирубина.

Заболевание часто встречается в Европе, Северной Америке, а также на Среднем Востоке и весьма редко в Азии и в Африке, что объясняется, скорее всего, особенностями питания (недостаток калорий и животных жиров при избытке растительной пищи в Азии и Африке).

В США имеется около 30 млн. больных желчекаменной болезнью. В Европе ультразвуковые исследования обнаружили в возрасте от 30 до 65 лет камни в желчном пузыре у 19% женщин и 10% мужчин. Камни, состоящие из билирубина, значительно чаще образуются при хроническом гемолизе, т.е. у лиц с серповидно-клеточной анемией, талассемией, дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. При этом пигментные камни находят чаще в общем желчном протоке, чем в пузыре. Камни в желчном пузыре обычно появляются у лиц в пожилом возрасте, особенно у женщин.

Заболевание длительное время может протекать бессимптомно. Миграция камня в шейку желчного пузыря с обтурацией протока вызывает растяжение и химическое раздражение стенок желчного пузыря, вторичную инфекцию. Выраженность этого патологического процесса проявляется острым или хроническим холециститом.

Острый холецистит. Первоначально возникает раздражение слизистой пузыря под влиянием концентрированной желчи, содержащей желч-

ные кислоты. Позднее присоединяется вторичная инфекция, чаще кишечной палочкой. Кроме того возможна инфекция стафилококком, пневмоцистой, лептоспирой и др. В отсутствии камней острый холецистит может развиваться после большой травмы с бактериемией. Выраженность воспаления может достигать степени гнойного расплавления (эмпиема) с перфорацией стенки.

Заболевание возникает в любом возрасте, чаще после 45 лет. Ему благоприятствуют жирная пища, беременность. Главный симптом – боли в эпигастрии или правом подреберье. Боль бывает интенсивной, сопровождается рвотой. Начало ее часто внезапное, она быстро нарастает до максимума и сохраняется в течение нескольких часов, уменьшаясь только от приема сильных анальгетиков. Обследование обнаруживает напряжение при ощупывании в правом подреберье, усиление симптомов на вдохе (симптом Мерфи). Желчный пузырь может прощупываться. Характерна лихорадка. Желтуха встречается значительно реже, слабо выражена, если она усиливается, следует думать о закупорке общего желчного протока. При развитии осложнений (эмпиема, перфорация пузыря, холангит, перитонит) нарастают боли, лихорадка, тахикардия, гипотония, появляются другие признаки интоксикации.

Ультразвуковое исследование позволяет обнаружить камни в желчном пузыре (при холецистографии получить контрастное изображение пузыря обычно не удается). У больных желтухой, вызванной образованием камней, могут быть обнаружены расширенные желчные ходы.

Характерны лейкоцитоз и повышение амилазы в крови.

Дифференциальный диагноз острого холецистита, протекающего с болями, проводится с перфорированной язвой, острым панкреатитом, инфарктом миокарда, реже – почечной коликой, herpes zoster, плевритом, острой порфирией.

Ведение больного острым холециститом проводится с участием хирурга. При надежно установленном диагнозе для уменьшения боли вводится промедол, желательно с атропином (при этом одновременно снижается тонус сфинктера общего желчного протока). Одновременно назначаются антибактериальные средства (ампициллин, ампиокс, гентамицин, септрин). При обезвоживании, повторной рвоте дополнительно вводится жидкость. Консервативное лечение в 90% случаев приводит к купированию обострения. По стихании острого периода при обнаружении камней нефункционирующего желчного пузыря целесообразно проведение холецистэктомии.

После холецистэктомии у 70% больных наступает полное выздоровление. Если симптомы (боли, диспептические явления) сохраняются и возникает желчная колика, необходимо рентгенологическое обследование для исключения камней или опухоли. Однако у части больных тщательное обследование позволяет исключить эти заболевания желчного пузыря и другую органическую патологию органов брюшной полости. В таких случаях диагностируется функциональная патология желчевыводящей системы по типу билиарной дискинезии. В целях лечения проводится умеренная консервативная терапия: диета с ограничением жиров и других продуктов, провоцирующих боли, прием седативных, анальгетиков, легких растительных желчегонных средств.

Хронический холецистит. Хронический холецистит чаще развивается на фоне желчнокаменной болезни, после острого холецистита, а также у больных другими заболеваниями органов пищеварения и ожирении. Болезнь чаще развивается у женщин с ожирением, мало подвижных, часто принимающих эстрогены.

Больные обычно отмечают ноющие боли в правом подреберье через 1/2–2 часа после приема жирной пищи. Боли могут чередоваться с ощущением давления или локализоваться в эпигастральной области. Характерны

диспептические явления, иногда в отсутствии болей. У некоторых больных могут быть лишь умеренно выраженные тошнота и боли в правом подреберье после приема жирной пищи. Часто симптомы болезни неспецифичны: тошнота, вздутие живота, неприятные ощущения в правом подреберье.

При пальпации отмечается болезненность в проекции желчного пузыря. Обструкция желчных путей нередко бывает неполной, и кал остается темным. Камень может закрыть полностью общий желчный проток при отсутствии боли, лихорадки, что вызывает подозрение на опухоль головки поджелудочной железы. У таких больных может пальпироваться значительно увеличенный желчный пузырь (симптом Курвуазье, характерный для опухоли головки поджелудочной железы), что затрудняет дифференциальный диагноз между этими заболеваниями.

Для общего анализа крови характерны лейкоцитоз, повышение СОЭ.

При холецистографии и ультразвуковом исследовании отмечают изменение формы желчного пузыря. Стенка пузыря утолщена, слизистая склерозирована, иногда изъязвлена.

Лабораторное обследование может подтвердить механическую желтуху: в сыворотке повышен прямой билирубин, в моче увеличенное количество билирубина и уробилиногена. Холецистография обнаруживает камни в желчном пузыре и нередко – нефункционирующий пузырь. Ультразвуковое исследование может выявить гипертензию (расширение) желчных ходов. В наиболее трудных случаях проводят ретроградную холангиографию.

В период ремиссии рекомендуется соблюдение диеты с ограничением животных жиров, прием спазмолитиков (дюспаталин), средств, улучшающих реологию желчи (урсосан).

Тяжелые обострения протекают подобно острому холецистититу. Лечение проводится, как и при остром холецистите. Наиболее эффективным лечением остается холецистэктомия, которую в настоящее время проводят при лапароскопии. В период обострения болезни и развитии острого холецисти-

та назначают антибиотики ампициллин, гентамицин, при необходимости ампициллин-сульбактам. Особенно важна активная терапия антибиотиками при иммунодепрессии, включая назначение фторхинолона левофлоксацина.

Медикаментозное растворение холестериновых камней все шире применяется в клинике, хотя ее эффективность остается пока недостаточно высокой (менее 30%) даже при длительном применении – от 6 мес. до 2 лет. С этой целью используют хенодеоксихолевую и урсодезоксихолевую кислоты, однако они могут обусловить диарею. Кислоты применяют в начальной дозе 8–10 мг/кг массы. При бессимптомном течении камней вопрос о целесообразности оперативного лечения нередко активно обсуждается, при этом особое внимание должно обращать на противопоказания. Альтернативой оперативному лечению также может служить ударно-волновая литотрипсия.

ГЛАВА 16.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Первая ортотопическая трансплантация печени была произведена в 1963 году хирургом Starzl T.E. в США. На сегодняшний день эта операция вошла в повседневную клиническую практику ведущих клиник мира, являясь единственным способом радикального лечения цирроза печени, острой печёночной недостаточности, паразитарного поражения печени и ГЦК.

Трансплантация печени сегодня – стандартный метод лечения заболеваний печени в терминальной стадии. В США ежегодно выполняется около 5 500 пересадок печени в год, в Европе – около 5 000. Основанием для её внедрения явились успешные экспериментальные и клинические исследования, совершенствование хирургической техники, создание новых иммуносупрессантов (в первую очередь – циклоспорина) и схем иммуносупрессии; консервирующих растворов (раствора Висконсинского универси-

тета, кустодиола); разработка метода наложения экстракорпорального вено-венозного шунта, что способствовало уменьшению отрицательных моментов беспеченочного периода операции; совершенствование техники гепатэктомии в соответствии с принципом «piggy back» с сохранением нижней поллой вены.

Длительного выживания (от пяти лет) в ведущих трансплантационных центрах мира достигает 80–90% пациентов. Под длительным выживанием реципиентов подразумевается радикальное излечение ранее существовавшего заболевания печени, а также полная социальная реабилитация с восстановлением трудоспособности, занятий спортом, создания семьи, рождения здоровых детей.

Показания. В связи с необходимостью пребывания кандидатов на трансплантацию печени в листах ожидания остро стоит вопрос об определении наиболее угрожаемых по летальному исходу и нуждающихся в первоочередной пересадке органа. Оценку тяжести больных и прогноз 3-месячной смертности в листе ожидания оценивается по шкале MELD (model for end-stage liver disease). Во многих случаях, сроки наблюдения за ныне живущими пациентами достигают десятки лет. Наиболее часто показанием к трансплантации у взрослых является цирроз печени (более чем в 60% наблюдений), холестатические заболевания (до 15%), острая печеночная недостаточность (до 10%), метаболические заболевания (5%). У детей (в зависимости от возраста) основным показанием являются холестатические заболевания (в 50–70% наблюдений), метаболические заболевания (10–20%), острая печеночная недостаточность (до 15%), цирроз печени (5–10%).

Противопоказания. Абсолютными противопоказаниями к трансплантации печени являются метастазы за пределы печени, активное употребление наркотиков и злоупотребление алкоголем, септическое состояние. Наличие ВИЧ инфекции в последнее время не рассматривается как абсолют-

ное противопоказание к трансплантации печени. Относительными противопоказаниями являются пожилой возраст, тяжелые заболевания сердца, легких.

Методика. Под ортотопической трансплантацией печени подразумевается размещение донорского органа в позицию удаленной печени больного. По трудоемкости, технической сложности, а также травматичности эта операция справедливо считается наиболее сложным хирургическим вмешательством на органах брюшной полости и требует специальных условий. В первую очередь это наличие квалифицированных трансплантологической и реанимационно-анестезиологической бригад, современного диагностического оборудования и развитой системы клиничко-лабораторной службы.

Существует два способа получения донорских органов. Первый – в результате посмертного донорства, когда печень изымается у трупа после констатации смерти мозга. Второй – привлечение живого донора фрагмента печени, являющегося родственником больному. В России разработана оригинальная методика близкородственной трансплантации фрагментов печени (правой доли) для спасения жизни детей, подростков и взрослых (С.В. Готье, РНЦХ РАМН). Трансплантация печени показана больным с терминальной стадией цирроза печени в исходе первичного билиарного цирроза печени, первичного склерозирующего холангита, болезни Вильсона-Коновалова. Показанием у детей являются билиарная гипоплазия, болезнь Кароли, дефицит альфа-1 антитрипсина и др. Родственная трансплантации фрагментов печени стала доступной не только для педиатрической практики, но используется и у взрослых.

Иммуносупрессивная терапия. Важнейшей составляющей трансплантации любого органа является иммуносупрессивная терапия. С созданием и внедрением в клиническую практику других иммуносупрессивных препаратов трансплантологи получили возможность влиять на иммунную

систему реципиента, контролировать реакцию отторжения и создавать состояние толерантности. Во многих центрах при трансплантации печени используют «тройную» схему иммуносупрессивной терапии – кортикостероиды, азатиоприн и ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин или такролимус). Внедрение в практику таких веществ, как мофетила микофенолат, сиролимус, ингибиторы рецепторов интерлейкина-2, расширило возможности выбора препаратов, однако универсальной схемы иммуносупрессивной терапии при трансплантации печени на сегодня нет.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ивашкин В.Т. (гл. редактор). Болезни печени и желчевыводящих путей. 2-е изд. – М. – 2005. – 250 с.
2. Ziol M., Handra-Luca A., Kettaneh A. et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 41. – P. 48 – 54.
3. Буеверов О.А., Воликовский Л.Я., Тесаева Е.В. Эластография – новый метод неинвазивной диагностики фиброза печени. Гепатологический форум. – 2007. - №2.-С.14-18.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.
5. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. Для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и др.; Под общ.ред. В.Т. Ивацкина. – М.: Литера, 2003. – 1046 с.
6. Иванников И.О., Сюткин В.Е. Общая гепатология (издание третье, перераб. и доп.) – М.: Медпрактика-М, 2003, 160 с.
7. Альтшулер В.Б. Клиника алкоголизма. В Руководстве по наркологии. Под редакцией Н.Н. Иванца – М.: Медпрактич – М., 2002, С.203-232.

8. Рохлина М.Л. Клиника наркоманий и токсикоманий. В Руководстве по наркологии. Под редакцией Н.Н. Иванца – М.: Медпрактич – М., 2002, С.269-366. В Руководстве по наркологии. Под редакцией Н.Н. Иванца – М.: Медпрактич – М., 2002, 444 с.
9. Огурцов П.П., Гармаш И.В., Мазурчик Н.В., Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Гепаторенальный синдром (перспективы лечения терлипрессином). // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – т.14. - №1. – С. 31 - 34.
10. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В., Гармаш И.В. Гастроэнтерология и гепатология в вопросах и ответах. Методическое пособие. Под редакцией В.С. Моисеева. - М: Универсум Паблишинг, 2005. - 47 с.
11. Огурцов П.П. Алкогольный орнамент и алкогольная болезнь печени. // Гепатологический форум. – 2005. - №4. – С.12-16.
12. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Депрессия при интерферонотерапии гепатита С: патогенез, диагностика и ведение. Клиническая фармакология и терапия. - 2006. – т. 15, - №1. – С. 65 -68.
13. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Современные подходы к лечению вирусных циррозов печени перед трансплантацией печени. Гепатологический форум. – 2007. - №1.-С.12-19.
14. Огурцов П.П. Лечение хронического гепатита С у больных с избыточной массой тела. // Гепатологический форум. – 2006. - №3. – С.21-27.
15. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Интерферон-индуцированная депрессия. // Гепатологический форум. – 2006. - №2. – С.26-32.
16. Тарасова О.И., Огурцов П.П., Мазурчик Н.В., Моисеев В.С. Современные лабораторные маркёры употребления алкоголя. Клиническая фармакология и терапия. - 2007. – т. 16, - №1. – С. 45 -50.
17. Bacon B.R., O'Grady J.G., Di Bisceglie A.M., Lake J.R. Comprehensive Clinical Hepatology, 2nd Edition. Elsevier, 2006, 723 p.
18. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B. Hepatology. 2007 Feb;45(2):507-39.

19. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology*. 2006 Jan;130(1):225-30.

20. Czaja AJ, Freese DK. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002 Aug;36(2):479-97.

21. Tavill AS. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology*. 2001 May;33(5):1321-8.

22. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology*. 2000 Apr;31(4):1005-13.

23. Roberts EA, Schilsky ML A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology*. 2003 Jun;37(6):1475-92.

24. Моисеев В.С., Огурцов П.П. Алкогольная болезнь: патогенетические, клинические, диагностические аспекты. *Терапевтический архив*. - 1997. - №12. - С. 5-12.

25. Пауков В.С., Попова И.В., Огурцов П.П., Зайцев В.Г., Алимова С.В. Морфологическая характеристика хронической гепатопатии при сочетании вирусного гепатита С и хронической алкогольной интоксикации. // *Архив патологии*. – 2001. - №2. – С.16-20.

26. Огурцов П.П., Нужный В.П. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2001. - №1. – с. 34 - 39.

27. Огурцов П.П., Жиров И.В. Неотложная алкогольная патология (Пособие для врачей многопрофильного стационара). - СПб.: «Невский Диалект», 2002. - 118 с.

28. Мазурчик Н.В., Огурцов П.П., Моисеев В.С. Естественная динамика аминотрансфераз в начальные сроки героиновой абстиненции // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2002. - №1. – С. 59 - 61.

29. Нужный В.П., Огурцов П.П. Механизмы развития, клинические формы и терапия соматической патологии при хронической алкогольной интоксикации. // В кн. «Руководство по наркологии» (под редакцией Н.Н. Иванца). – Москва: «Медпрактика-М», 2002. – С. 83-119. В Руководстве по наркологии. Под редакцией Н.Н. Иванца – М.: Медпрактич – М., 2002, 444 с.

30. Isquemia hepatica. <http://www.umm.edu/ency/article/000214.htm>

31. Сторожаков Г.И., Эттингер О.А. Поражение печени при хронической сердечной недостаточности. // Сердечная недостаточность. 2005. - Том 6. - №1. – С.32-37

ОПИСАНИЕ КУРСА И ПРОГРАММА

1. Цель и задачи курса

Основной целью курса является ознакомление слушателей с современными представлениями о патоморфологии и патофизиологии печени, новейшими методами обследования, включая фибросканирование печени, и особенностями трактовки результатов исследований в зависимости от нозологических форм. Изучение современных подходов к этиологическому и патогенетическому лечению, контролю за проводимой терапией, перспектив трансплантации печени, экстракорпоральных методов.

Сформировать предпосылки возможной будущей деятельности в области гепатологии.

Для реализации поставленной цели в процессе преподавания курса решаются следующие задачи:

- Введение в курс основных понятий современной гепатологии;
- Демонстрация возможностей современных методов обследования;
- Ознакомление с передовыми методами лечения, основанными на результатах исследований в соответствии с канонами доказательной медицины;

При изложении курса используются базовые понятия доказательной медицины.

- область знаний - Медицина
- уровни обучения (аспирантура, дополнительное образование)
- курс является обязательным (по действующему перечню) по специальности «гастроэнтерология», может быть курсом по выбору по специальности «терапия» и «инфекционные болезни»
- курс является теоретическим и практическим.

2. Требования к уровню освоения содержания курса

Специалист, прошедший подготовку на цикле должен уметь:

- организовать работу гепатологического кабинета;
- проводить диагностику и лечение хронических и острых заболеваний печени с позиций доказательной медицины, в том числе с использованием метода фибросканирования в рамках основной врачебной специальности;
- владеть полным арсеналом фармакологических средств в гепатологии – гепатопротекторами, противовирусными средствами, гормональными и цитостатическими препаратами, пробиотиками, энцефалопротекторами и т.д.;
- владеть методикой назначения этиотропных, патогенетических и симптоматических средств в зависимости от фазы течения болезни, этиологии и патогенеза, выраженности клинических синдромов, функциональных расстройств органов и систем, сопутствующих заболеваний, психоэмоционального фона, результатов лабораторных исследований;
- правильно вести врачебную документацию;
- анализировать итоги своей работы;
- уметь использовать полученные в результате данного курса знания в образовательной практике.

3. Инновационность курса

Инновация курса – в содержании. Разработана учебная программа курса, которая не имеет аналогов в системе российского высшего образования.

Программа предназначена для реализации дополнительной образовательной подготовки врачей-гастроэнтерологов, терапевтов и инфекционистов, сотрудников медицинских факультетов высших учебных заведений и образовательных учреждений, как в Российской Федерации, так и зарубежных стран.

4. Объём дисциплины и виды учебной работы

Структура курса: курс состоит из 144 часов/4 кредитных единиц (18 дней). Из них лекций – 36 часов (1 кредитная единица), семинары – 72 часа (2 кредитных единицы), практических занятий – 36 часов (1 кредитная единица).

Темы лекций, семинарских и практических занятий соответствуют прилагаемому учебно-тематическому плану. В курс обучения входят разборы сложных для диагностики и лечения случаев патологии, участие в консилиумах и клинических конференциях.

НАИМЕНОВАНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ	Всего часов	В том числе (виды учебной работы)			Форма контроля (всего часов / зачетных единиц)
		лекции	семинары	практич. занятия	
Курс клинической гепатологии	144	36	72	36	Зачет (144 часа / 4 кредитных единицы)

5. Учебный тематический план

НАИМЕНОВАНИЕ РАЗДЕЛА ДИСЦИПЛИНЫ	Всего часов	В том числе			Форма контроля
		лекции	семинары	Практич. занятия	
1. Анатомия и физиология печени	1	1	-	-	
2. Биохимические маркеры поражения печени: оценка активности, холестаза, синтетической функции, неинвазивная диагностика фиброза .	4	2	2	-	Тест
3. Инструментальные методы обследования печени: возможности и диагностическая ценность эндоскопических, лучевых, ультразвуковых, радиоизотопных методов. Фибросканирование печени.	16	2	6	8	Тесты
4. Биопсия печени: показания, противопоказания, методики проведения. Шкалы оценки воспаления и фиброза.	6	2	-	4	Тесты
5. Клиническая картина заболеваний печени. Малые и большие печеночные знаки.	3	1	2	-	Тесты

Основные гепатологические синдромы.					
6. Печеночно-клеточная недостаточность	3	1	2	-	Тесты
7. Портальная гипертензия. Гиперспленизм.	3	1	2	-	Тесты
8. Печеночная энцефалопатия	3	1	2	-	Тесты
9. Асцит. Современная стратегия терапии. Спонтанный бактериальный перитонит.	3	1	2	-	Тесты
10. Синдром холестаза. Симптоматическая терапия при холестазахе.	3	1	2	-	Тесты
Острые вирусные гепатиты					
11. Гепатиты с энтеральным путем передачи (А, Е)	2	1	1	-	Тесты
12. Острый вирусный гепатит В. Коинфекция и суперинфекция В+Д	2	1	1	-	Тесты
13. Острый гепатит С.	2	1	1		Тесты
Хронические вирусные гепатиты					
14. Хронический гепатит С: клиника, естественное течение, системные проявления, противовирусная терапия.	12	2	6	6	Тесты
15. Хронический гепатит В: клиника, естественное течение, системные проявления, противовирусная терапия.	12	2	6	6	Тесты
16. Хронический гепатит В+Д. Особенности течения, лечение.	7	1	2	-	Тесты
16. Алкогольная болезнь печени	8	2	6	2	Тесты
17. Лекарственные поражения печени	5	2	3	-	Тесты
18. Аутоиммунные болезни печени: аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит.	4	1	2	1	
19. Гемохроматоз. Болезнь Вильсона-Коновалова. Гликогенозы.	6	2	2	2	Тесты
20. Неалкогольный стеатогепатит. Течение, прогноз, лечение	8	2	4	2	Тесты
21. Поражение печени при патологии сердечно-сосудистой системы: кардиальный фиброз печени, ишемический гепатит	8	1	4	1	Тесты
22. Печень и беременность	5	1	4	-	Тесты
23. Желчекаменная болезнь. Современное рекомендации по лечению. Показания и противопоказания к оперативным пособиям.	12	2	6	4	Тесты
24. Трансплантация печени	6	2	4	-	Тесты
Всего	144	36	72	36	

6. Система контроля знаний

6.1. Общие правила прохождения текущей аттестации

Распределение количества баллов по ниже перечисленным видам работ устанавливается преподавателем. Сумма баллов составляет **100**:

- посещение лекций, семинарских занятий;
- творческая работа на семинарских занятиях (сделанные научные сообщения с обсуждением и подтверждением в письменном виде (до 5 стр.), самостоятельное изучение и освещение дополнительных вопросов курса, и т. д.);
- активная работа на практических занятиях, разборах сложных для диагностики и лечения случаев патологии, участие в консилиумах и клинических конференциях;
- работа с первоисточниками (конспектирование, перевод, рецензирование).

Определение шкалы оценок:

«отлично» – 81-100 баллов;

«хорошо» – 71-80 баллов;

«удовлетворительно» – 55-70 баллов;

курсанты, набравшие менее 55 баллов, получают оценку «неудовлетворительно».

Для получения зачета по итогам работы необходимо набрать 60 баллов и более.

6.2. Система оценивания знаний обучаемых

Для проверки усвоения материала проводятся разборы больных, собеседования, тестовый контроль. По окончании обучения на цикле усовершенствования проводится зачёт.

Шкала оценок (методика выставления) – «зачёт»/«незачёт». Получившим «зачёт» врачам после окончания цикла выдаются сертификаты и свидетельства о прохождении тематического усовершенствования государственного образца.

Система оценивания знаний обучаемых по кредитно-модульной системе - синтетическая, соединяющая в себе элементы всех трех систем: традиционной, балльно-рейтинговой и ECTS. Шкала балльно-рейтинговой системы привязывается к кредитной оценке раздела курса, напрямую связанной с его учебной трудоемкостью. Каждый кредит соответствует 36 часам общего (аудиторного и внеаудиторного) учебного времени обучаемого, которое необходимо ему для успешного прохождения раздела учебного курса. Правила применения системы оценивания академической успеваемости изложены в «Положении об организации учебного процесса в рамках эксперимента по переходу на обучение по системе зачетных единиц (кредитов)» (РУДН, 2003г.). Соответствие систем оценок (используемых ранее оценок итоговой академической успеваемости, оценок ECTS и балльно-рейтинговой системы (БРС) оценок текущей успеваемости):

Баллы БРС	Традиционные оценки в РФ	Баллы для перевода оценок	Оценки	Оценки ECTS
86 - 100	5	95 - 100	5 +	A
		86 - 94	5	B
69 - 85	4	69 - 85	4	C
51 - 68	3	61 - 68	3+	D
		51 - 60	3	E
0 - 50	2	31 - 50	2+	FX
		0 - 30	2	F
51 – 100	Зачет		Зачет	Passed

Описание оценок ECTS

А	<p>“Отлично” - теоретическое содержание курса освоено полностью, без пробелов, необходимые практические навыки работы с освоенным материалом сформированы, все предусмотренные программой обучения учебные задания выполнены, качество их выполнения оценено числом баллов, близким к максимальному.</p>
В	<p>“Очень хорошо” - теоретическое содержание курса освоено полностью, без пробелов, необходимые практические навыки работы с освоенным материалом в основном сформированы, все предусмотренные программой обучения учебные задания выполнены, качество выполнения большинства из них оценено числом баллов, близким к максимальному.</p>
С	<p>“Хорошо” - теоретическое содержание курса освоено полностью, без пробелов, некоторые практические навыки работы с освоенным материалом сформированы недостаточно, все предусмотренные программой обучения учебные задания выполнены, качество выполнения ни одного из них не оценено минимальным числом баллов, некоторые виды заданий выполнены с ошибками.</p>
D	<p>“Удовлетворительно” - теоретическое содержание курса освоено частично, но пробелы не носят существенного характера, необходимые практические навыки работы с освоенным материалом в основном сформированы, большинство предусмотренных программой обучения учебных заданий выполнено, некоторые из выполненных заданий, возможно, содержат ошибки.</p>
Е	<p>“Посредственно” - теоретическое содержание курса освоено частично, некоторые практические навыки работы не сформированы, многие предусмотренные программой обучения учебные задания не выполнены, либо качество выполнения некоторых из них оценено числом баллов, близким к минимальному.</p>
FX	<p>“Условно неудовлетворительно” - теоретическое содержание курса освоено частично, необходимые практические навыки работы не сформированы, большинство предусмотренных программой обучения учебных заданий не выполнено, либо качество их выполнения оценено числом баллов, близким к минимальному; при дополнительной самостоятельной работе над материалом курса возможно повышение качества выполнения учебных заданий.</p>
F	<p>“Безусловно неудовлетворительно” - теоретическое содержание курса не освоено, необходимые практические навыки работы не сформированы, все выполненные учебные задания содержат грубые ошибки, дополнительная самостоятельная работа над материалом курса не приведет к какому-либо значимому повышению качества выполнения учебных заданий.</p>

Положительными оценками, при получении которых курс (курсовая работа) засчитывается обучаемому в качестве пройденного, являются оценки А, В, С, D и Е.

Обучаемый, получивший оценку **FX** по дисциплине (*курсовой работе*) образовательной программы, обязан после консультации с соответствующим преподавателем в установленные учебной частью сроки успешно выполнить требуемый минимальный объем учебных работ, предусмотренных программой обучения, и представить результаты этих работ этому преподавателю. Если качество работ будет признано удовлетворительным, то итоговая оценка **FX** повышается до **E** и обучаемый допускается к дальнейшему обучению.

В случае, если качество учебных работ осталось неудовлетворительным, итоговая оценка снижается до **F** и обучаемый представляется к отчислению. В случае получения оценки **F** или **FX** обучаемый представляется к отчислению независимо от того, имеет ли он какие-либо еще задолженности по другим дисциплинам.

7. Аннотированное содержание курса

ТЕМЫ	Часы
<p>1. Анатомия и физиология печени</p> <p>Общая информация о нормальной и патологической анатомии, нормальной и патологической физиологии печени.</p>	1
<p>2. Биохимические маркеры поражения печени: оценка активности, холестаза, синтетической функции, неинвазивная диагностика фиброза</p> <p>Обзор современных биохимических маркеров поражения печени: оценка активности, холестаза, синтетической функции, неинвазивная диагностика фиброза с помощью биохимических тестов. Чувствительность и специфичность тестов. Непеченочные причины изменения «печеночных» тестов.</p>	4
<p>3. Инструментальные методы обследования печени: возможности и диагностическая ценность эндоскопических, лучевых, ультразвуковых, радиоизотопных методов. Фибросканирование печени</p> <p>Возможности современных инструментальных неинвазивных методов обследования печени: состояние проблемы и диагностическая ценность эндоскопических, лучевых, ультразвуковых, радиоизотопных методов. Эхолокционный метод фибросканирование печени, как современный неинвазивный метод превентивной диагностики фиброза и цирроза печени.</p>	16

ТЕМЫ	Часы
<p>4. Биопсия печени: показания, противопоказания, методики проведения. Шкалы оценки воспаления и фиброза.</p> <p>Диагностическая ценность и медицинские риски инвазивной диагностики печени. Показания, противопоказания, методики проведения. Основные шкалы оценки воспаления и фиброза.</p>	6
<p>5. Клиническая картина заболеваний печени. Малые и большие печеночные знаки.</p> <p>Общая гепатология. Клиническая картина заболеваний печени, малые и большие печеночные симптомы и синдромы.</p>	3
<p>6. Печеночно-клеточная недостаточность</p> <p>Этиология печеночно-клеточной недостаточности. Острая печёночная недостаточность. Роль лекарств, токсинов, вирусов, алкоголя, наследственных заболеваний печени, состояния беременности, синдрома Бадда-Киари, Рейе. Патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение методами доказательной медицины, прогноз и его предикторы. Возможности экстракорпоральных методов лечения.</p>	3
<p>7. Портальная гипертензия. Гиперспленизм</p> <p>Определение. Основные причины портальной гипертензии и гиперспленизма. Осложнения (гепаторенальный и гепатопульмонарный синдромы, кровотечения из варикозных вен пищевода). Методы измерения портальной гипертензии. Классификация. Патогенез, диагностика, консервативное лечение (опыт доказательной медицины), хирургические пособия, прогноз.</p>	3
<p>8. Печеночная энцефалопатия</p> <p>Определение. Этиология печеночной энцефалопатии. Патогенез, клинические проявления и диагностика, лечение методами доказательной медицины, прогноз.</p>	3
<p>9. Асцит. Современная стратегия терапии. Спонтанный бактериальный перитонит.</p> <p>Определение. Причины асцита. Патогенез, клинические проявления и диагностика, классификация, осложнения (спонтанный бактериальный перитонит), лечение на основе данных доказательных клинических исследований, прогноз.</p>	3
<p>10. Синдром холестаза. Симптоматическая терапия при холестазах</p> <p>Этиологические факторы холестаза. Патогенез, диагностика, лечение с позиций доказательной медицины, прогноз. Симптоматическая терапия.</p>	3
<p>11. Гепатиты с энтеральным путем передачи (А, Е)</p> <p>Эпидемиология вирусных гепатитов А и Е, особенности течения, клиническое значение. Вопросы патогенеза, диагностики (в том числе серодиагностики), поддерживающего лечения. Прогноз. Возможность затяжного течения синдрома холестаза. Актуальность вакцинации от гепатита А в эндемичных регионах и группах риска. Опасность гепатита Е при беременности. Возможность фульминантного течения гепатита Е (трансплантация печени)</p>	2

ТЕМЫ	Часы
<p>12. Острый вирусный гепатит В. Коинфекция и суперинфекция В+Д</p> <p>История открытия вируса гепатита В. Особенности молекулярно-генетической структуры вируса гепатита В (ДНК). Пути передачи. Особенности ко-и суперинфекции гепатита D. Патогенез, диагностика, интерпретация серологических и вирусологических маркёров инфекции. Тактика ведения. Прогноз. Актуальность профилактики при помощи вакцинации.</p>	2
<p>13. Острый гепатит С</p> <p>Факторы риска инфекции. Особенности генома РНК-содержащего вируса. Клиника острого гепатита С. Серо и ПЦР – диагностика. Высокая частота хронизации, причины. Естественное течение и прогноз. Противовирусная терапия острого гепатита С.</p>	2
<p>14. Хронический гепатит С: клиника, естественное течение, системные проявления, противовирусная терапия</p> <p>Естественное течение и прогноз. Риск цирроза и рака печени, тяжёлых внепечёночных проявлений. Патогенез, диагностика (интерпретация серологических и ПЦР-маркёров). Принципы терапии: интерфероны, рибавирин, поддерживающее лечение и LADR-технология терапии. Перспективы лечения новыми препаратами. Индивидуализированное лечение методами доказательной медицины с учётом особенностей пациента и вируса для достижения максимальной вероятности излечения.</p>	12
<p>15. Хронический гепатит В: клиника, естественное течение, системные проявления, противовирусная терапия</p> <p>Особенности клиники, естественного течения, системных внепечёночных проявлений. Лечение методами доказательной медицины (возможности терапии интерферонами, аналогами нуклеоз(т)идов, новыми молекулами), прогноз.</p>	12
<p>16. Хронический гепатит В+Д. Особенности течения, лечение</p> <p>Естественное и клиническое течение. Патогенез, диагностика, интерпретация серологических и вирусологических маркёров инфекции. Тактика ведения. Высокодозная интерферонотерапия. Прогноз.</p>	7
<p>17. Алкогольная болезнь печени</p> <p>Определение. Классификация. Стадии. Факторы, способствующие развитию алкогольной болезни печени. Патогенез. Принципы диагностики: методика установления факта хронической алкогольной интоксикации, исключение других причин хронического поражения печени. Понятие об остром алкогольном гепатите. Лечение: важность прекращения состояния хронической алкогольной интоксикации, показания и возможности терапии кортикостероидами, пентоксифиллином. Клинико-лабораторные предикторы неблагоприятного прогноза и показаний к трансплантации печени.</p>	8

ТЕМЫ	Часы
<p>17. Лекарственные поражения печени</p> <p>Место лекарственного гепатита среди побочных действий лекарств, случаев острой печёночной недостаточности. Основные гепатотоксичные лекарства. Патогенез: дозо-зависимые и идиосинкразические реакции. Особенности естественного и клинического течения. Тактика лечения.</p>	5
<p>18. Аутоиммунные болезни печени: аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит.</p> <p>Проблема этиологии. Особенности клинико-лабораторных проявлений болезней. Характерные клинико-биохимические проявления, специфические аутоантительные маркёры заболеваний. Типы аутоиммунного гепатита. Синдром аутоиммунного перекреста. Внепечёночные проявления заболеваний. Диагностическое значение биопсии печени и холангиопанкреатографии. Лечение: возможности стероидных гормонов и цитостатиков, урсодезоксихолиевой кислоты. Новые препараты в лечении аутоиммунных заболеваний печени. Осложнения патогенетической терапии. Прогноз.</p>	4
<p>19. Гемохроматоз. Болезнь Вильсона-Коновалова. Гликогенозы.</p> <p>Генетические факторы риска. Особенности течения, клинических проявлений (в том числе внепечёночных), диагностики. Этиологические подходы к терапии: кровопускание, D-пеницилламин. Трансплантация печени.</p>	6
<p>20. Неалкогольный стеатогепатит. Течение, прогноз, лечение</p> <p>Факторы риска, эпидемиология. Естественное течение и прогноз. Клинические проявления, проблемы диагностики. Терапевтические подходы: снижение массы тела, нормализация уровня гликемии, липидного профиля, возможности метформина, сенситайзеров инсулина.</p>	8
<p>21. Поражение печени при патологии сердечно-сосудистой системы: кардиальный фиброз печени, ишемический гепатит</p> <p>Нарушения гемодинамики – как причина острого и хронического ишемического гепатита. Проблема диагностики. Этио-патогенетический подход к лечению (коррекция гемодинамических нарушений). Прогноз.</p>	8
<p>22. Печень и беременность</p> <p>Частота у беременных. Проблемы этиологии и патогенеза. Рецидивирование болезни при повторных беременностях. Клиническая манифестация, включая «острую жировую печень» беременных, HELLP-синдром. Холестаз беременных. Возможности терапии урсодезоксихолевой кислотой. Особенности диагностики. Лечение, включая экстренное родоразрешение.</p>	5
<p>23. Желчекаменная болезнь. Современные рекомендации по лечению. Показания и противопоказания к оперативным пособиям.</p> <p>Факторы риска. Современные рекомендации по лечению. Показания и противопоказания к оперативным пособиям.</p>	12

ТЕМЫ	Часы
24. Трансплантация печени Показания. Ведение пациентов в предтрансплантационном периоде. Ортопическая и близкородственная трансплантации. Поддерживающая и сопутствующая терапия. Выживаемость.	6
Всего часов/кредитных единиц	144/4

8. Темы рефератов

Рефераты, курсовые работы, эссе учебным планом не предусмотрены.

9. Рекомендуемая литература

Основная

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.
2. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. Для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и др.; Под общ.ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Литера, 2003. – 1046 с.
3. Иванников И.О., Сюткин В.Е. Общая гепатология (издание третье, перераб. и доп.) – М.: Медпрактика-М, 2003, 160 с.
4. Альтшулер В.Б. Клиника алкоголизма. В Руководстве по наркологии. Под редакцией Н.Н. Иванца – М.: Медпрактич – М., 2002. – С. 203-232.
5. Рохлина М.Л. Клиника наркоманий и токсикоманий. В Руководстве по наркологии. Под редакцией Н.Н. Иванца – М.: Медпрактич – М., 2002, С.269-366. В Руководстве по наркологии. Под редакцией Н.Н. Иванца – М.: Медпрактич – М., 2002, 444 с.

6. Огурцов П.П., Гармаш И.В., Мазурчик Н.В., Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Гепаторенальный синдром (перспективы лечения терлипрессинном). // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – т.14. - №1. – С. 31-34.
7. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В., Гармаш И.В. Гастроэнтерология и гепатология в вопросах и ответах. Методическое пособие. Под редакцией В.С. Моисеева. - М: Универсум Паблишинг, 2005. - 47 с.
8. Огурцов П.П. Алкогольный орнамент и алкогольная болезнь печени. // Гепатологический форум. – 2005. - №4. – С.12-16.
9. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Депрессия при интерферонотерапии гепатита С: патогенез, диагностика и ведение. Клиническая фармакология и терапия. - 2006. – т. 15, - №1. – С. 65 -68.
10. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Современные подходы к лечению вирусных циррозов печени перед трансплантацией печени. Гепатологический форум. – 2007. - №1.-С.12-19.
11. Огурцов П.П. Лечение хронического гепатита С у больных с избыточной массой тела. // Гепатологический форум. – 2006. - №3. – С.21-27.
12. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Интерферон-индуцированная депрессия. // Гепатологический форум. – 2006. - №2. – С.26-32.
13. Тарасова О.И., Огурцов П.П., Мазурчик Н.В., Моисеев В.С. Современные лабораторные маркёры употребления алкоголя. Клиническая фармакология и терапия. - 2007. – т. 16, - №1. – С. 45 -50.
14. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007 Feb;45(2):507-39.
15. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology*. 2006 Jan;130(1):225-30.
16. Czaja AJ, Freese DK. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002 Aug;36(2):479-97.

17. Tavill AS. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology*. 2001 May;33(5):1321-8.

18. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology*. 2000 Apr;31(4):1005-13.

19. Roberts EA, Schilsky ML A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology*. 2003 Jun;37(6):1475-92.

Дополнительная

1. Моисеев В.С., Огурцов П.П. Алкогольная болезнь: патогенетические, клинические, диагностические аспекты. *Терапевтический архив*.- 1997.-N12.-С. 5-12.

2. Пауков В.С., Попова И.В., Огурцов П.П., Зайцев В.Г., Алимова С.В. Морфологическая характеристика хронической гепатопатии при сочетании вирусного гепатита С и хронической алкогольной интоксикации. // *Архив патологии*. – 2001. - №2. – С.16-20.

3. Огурцов П.П., Нужный В.П. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2001. - №1. – с. 34 - 39.

4. Огурцов П.П., Жиров И.В. Неотложная алкогольная патология (Пособие для врачей многопрофильного стационара). - СПб.: «Невский Диалект», 2002. - 118 с.

5. Мазурчик Н.В., Огурцов П.П., Моисеев В.С. Естественная динамика аминотрансфераз в начальные сроки героиновой абстиненции // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2002. - №1. – С. 59 - 61.

6. Нужный В.П., Огурцов П.П. Механизмы развития, клинические формы и терапия соматической патологии при хронической алкогольной интоксикации. // В кн. «Руководство по наркологии» (под редакцией Н.Н. Иванца). – Москва: «Медпрактика-М», 2002. – С. 83-119. В Руководстве по

наркологии. Под редакцией Н.Н. Иванца – М.: Медпрактич – М., 2002, 444 с.

7. Огурцов П.П., Котов А.В., Гармаш И.В., Русакова О.С., Мазурчик Н.В., Тарасенко Е.В., Моисеев В.С. Генетический полиморфизм ангиотензиногена, алкоголизм и алкогольный цирроз печени у человека. // Вопросы наркологии. - 2006. - №5. – С.26-32.