

**Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное
Учреждение Высшего Образования «Северо-Осетинская
государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра внутренних болезней №4

Циррозы печени

учебное пособие

Владикавказ 2022г.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире заболевания печени занимают существенное место среди причин нетрудоспособности и смертности. Более того, отмечается тенденция к росту заболеваемости, в частности острым вирусным гепатитом ежегодно заболевает не менее одного миллиона жителей земного шара. Увеличивается число больных хроническими поражениями печени, которые распространены преимущественно у людей работоспособного возраста. Социальная значимость болезней печени обусловила их интенсивное изучение.

В последние десятилетия гепатология достигла значительных успехов. Это особенно относится к изучению тонкой структуры и метаболизма печени, экспериментальной и клинической разработке таких важнейших синдромов, как желтуха, холестаза, печеночная недостаточность, портальная гипертензия. Широкое внедрение новых методов исследования – радионуклидных, ангиографических, лапароскопии с прицельной биопсией, иммунологических, биохимических, энзимологических, прижизненного морфологического исследования – способствовало улучшению диагностики и лечения.

Наибольшим достижением в области гепатологии за последние два десятилетия является открытие маркеров вирусов гепатита, установление их взаимодействия с факторами гуморального и клеточного иммунитета.

В последние годы утвердилось представление об алкогольном поражении печени. Алкогольная болезнь печени объединяет такие нозологические формы, как жировая дистрофия печени, алкогольный гепатит, фиброз и цирроз с учетом их этиологической общности.

В данном руководстве представляются в современном освещении наиболее важные этио-патогенетические аспекты, особенности клиники, течения и терапии известных морфологических вариантов циррозов печени.

Цирроз печени – хроническое полиэтиологическое диффузное прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся значительным уменьшением количества функционирующих гепатоцитов, нарастающим

фиброзом, перестройкой нормальной структуры паренхимы и сосудистой системы печени, появлением узлов регенерации и развитием в последующем печеночной недостаточности и портальной гипертензии.

Согласно патологоанатомическим критериям, ЦП является необратимым диффузным процессом, для которого характерны резко выраженная фиброзирующая реакция, перестройка нормальной архитектоники печени, узелковая трансформация и внутripеченочные сосудистые анастомозы.

В экономически развитых странах цирроз печени входит в число шести основных причин смерти у лиц в возрасте 35-64 лет. В США цирроз печени по частоте занимает 4-е место среди причин смерти у лиц старше 40 лет, в Германии – 10-е место среди населения в целом. Смертность от цирроза печени имеет стойкую тенденцию к росту.

ЭТИОЛОГИЯ.

По этиологическому фактору циррозы печени можно разделить на три группы: а) циррозы с установленными этиологическими факторами; б) со спорными этиологическими факторами; в) циррозы неизвестной этиологии.

При циррозах с установленными этиологическими факторами доказана зависимость между этими факторами и заболеванием. Признается роль вирусного гепатита, алкоголизма, нарушений обмена веществ, застойной недостаточности сердца, болезней желчных путей, различных химических и лекарственных интоксикаций, саркоидоза, врожденной геморрагической телеангиэктазии.

Возможно, в развитии цирроза печени играют роль недостаточность питания, аутоиммунитет, микотоксины, инфекционные и паразитарные болезни.

Вирусный гепатит. Этиологическая роль вирусного гепатита В, С, Д в развитии цирроза печени убедительно доказана в работах отечественных и

зарубежных ученых. Е.М. Тареев (1970) отводил вирусному гепатиту в этиологии цирроза печени ту же роль, которую играет ревматизм в развитии пороков сердца. Главная роль в развитии вирусного цирроза печени принадлежит хроническому вирусному гепатиту с умеренной и выраженной активностью процесса.

Существует точка зрения, что ЦП вирусной этиологии свойственны более быстрые темпы прогрессирования и, следовательно, меньшая продолжительность жизни. С.Д. Подымова указывает, что при вирусных циррозах уже через 5 лет после установления диагноза летальность составляет 70%, а при алкогольном циррозе (при условии полного прекращения приема алкоголя) – 30%.

Алкоголизм считают одной из основных причин ЦП. Доказательством этого служит четкое увеличение смертности от цирроза печени на фоне возрастающего потребления алкоголя, а также установление степени токсического действия различных доз алкоголя на клетки печени. Заболевание развивается обычно через 10-15 лет после начала злоупотребления алкоголем. ЦП развивается у мужчин при ежедневном употреблении 60 г алкоголя, у женщин 20 г в течение указанного срока..

Аутоиммунный гепатит характеризуется тяжелым течением, частота перехода его в ЦП выше, а прогноз значительно серьезнее, чем при вирусном гепатите.

Генетически обусловленные нарушения обмена веществ. Дефицит α_1 – антитрипсина в крови и отложение его в гепатоцитах обуславливают гиперчувствительность печени к повреждающему влиянию алкоголя и других гепатотропных токсинов, нарушает синтез и транспортировку белков. Наиболее часто при дефиците α_1 – антитрипсина развивается первичный билиарный цирроз печени.

Галактоземия. Врожденный дефицит галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы приводит к развитию галактоземии. При этом

формируется ранний детский цирроз печени с асцитом и симптомами портальной гипертензии. Механизм развития этого цирроза неизвестен.

Болезни накопления гликогена. Врожденный дефицит фермента амило-1,6-гликозидазы приводит к развитию болезней накопления гликогена и циррозу печени.

К заболеваниям нарушения обмена веществ с генетической отягощенностью относятся гемохроматоз и болезнь Вильсона-Коновалова. К наследственным семейным циррозам неизвестной природы относится цирроз при врожденной геморрагической телеангиоэктазии (болезнь Рандю-Ослера-Вебера). При этом циррозе рубцовая ткань печени содержит расширенные сосуды.

Химические токсические вещества и лекарственные средства. ЦП может сформироваться под влиянием следующих токсических веществ:

- промышленные яды (четырёххлористый углерод, диметилнитрозамин, хлороформ, бензол, нитро- и аминосоединения и др.);
- соли тяжелых металлов (хроническая интоксикация ртутью и др.);
- грибные яды (фаллоидин, фаллоин, β -аманитин) вызывают массивный некроз печени с последующим формированием цирроза;
- афлатоксины (содержатся в перезимовавшем зерне, кукурузе, рисе).

Кроме того, некоторые лекарственные вещества при длительном их употреблении могут вызывать развитие цирроза печени:

- метилдофа;
- изониазид;
- парааминосалициловая кислота (ПАСК);
- ипразид;
- препараты, содержащие мышьяк;
- индерал в больших дозах;
- цитостатики;
- стероидные анаболические препараты и андрогены.

Обструкция внепеченочных и внутрипеченочных желчных путей.

Внутрипеченочная билиарная обструкция аутоиммунного генеза ведет к развитию первичного билиарного цирроза печени. Вторичный билиарный ЦП развивается вследствие длительного нарушения оттока желчи на уровне крупных внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков. Чаще вторичный билиарный цирроз развивается при желчнокаменной болезни, послеоперационных стриктурах внепеченочных желчных протоков, реже – при опухолях, кистах внутрипеченочных желчных протоков, первичном склерозирующем холангите, у детей – при врожденной билиарной атрезии и кисте общего желчного протока. Наиболее благоприятным фоном для развития цирроза печени является неполная обструкция желчного протока. Формирование цирроза печени происходит в среднем в течение 3-18 мес после нарушения проходимости.

Застойный цирроз. Длительный венозный застой в печени способствует развитию цирроза печени. Наиболее часто венозный застой обусловлен сердечной недостаточностью (особенно при недостаточности трехстворчатого клапана), реже – констриктивным перикардитом и эндофлебитом печеночных вен (болезнь Бадда-Киари).

В развитии сердечного цирроза играют роль и венозный ретроградный застой, и уменьшение сердечного выброса. Снижение сердечного выброса приводит к уменьшению перфузионного давления крови, поступающей в печень. Насыщение крови кислородом, наиболее выраженное в перипортальных областях, быстро падает при приближении к центральной части печеночной доли, которая является наиболее чувствительной к метаболическим нарушениям. Локализованная центральная гипоксия приводит к атрофии и некрозу печеночных клеток.

Циррозы неизвестной этиологии составляют от 12 до 40%. К ним относят аутоиммунный, криптогенный, первичный билиарный циррозы, цирроз печени у детей в Индии в возрасте от 6 мес до 5 лет и др.

ПАТОГЕНЕЗ

Пусковым фактором в морфогенезе циррозов является гибель печеночной паренхимы. При постнекротическом циррозе печени возникают массивные или субмассивные некрозы паренхимы. На месте погибших гепатоцитов спадается ретикулиновый остов, образуется органический рубец. Сосуды портального тракта приближаются к центральной вене. Создаются условия для перехода крови из печеночной артерии и воротной вены в центральную вену, минуя синусоиды расположенных рядом неповрежденных участков печени. В нормальных условиях портальная вена и печеночная артерия через терминальную пластинку отдают свою кровь в синусоиды, расположенные между балками гепатоцитов в дольке, а затем кровь попадает из синусоидов в центральную (печеночную) вену.

Ток крови в обход синусоидов неповрежденных участков печени приводит к их ишемизации, а затем и некрозу. При некрозе выделяются стимулирующие регенерацию печени вещества, развиваются узлы регенерации, которые сдавливают сосуды и способствуют дальнейшему нарушению кровотока в печени. Узелки цирротической печени не имеют нормальной дольковой структуры и окружены фиброзной тканью. Их часто называют «регенераторными», однако восстановления нормальной ткани печени в них не происходит. В развитии цирротических узлов принимают участие несколько механизмов: возобновление роста после некроза, расчленение долек в результате фиброза и изменение структуры вследствие перестройки. Темпы развития фиброза и цирротических узлов неодинаковы при различных хронических заболеваниях печени. Например, при длительной закупорке желчных протоков и гемохроматозе структура паренхимы изменяется незначительно и узлы формируются позднее. При алкогольном и вирусном циррозе структура долек нарушается уже на ранней стадии.

Воспалительный процесс при циррозе печени характеризуется интенсивным фиброобразованием. Формируются соединительнотканые септы. Они содержат сосудистые анастомозы, соединяют центральные вены и портальные тракты, долька фрагментируется на псевдодольки. В псевдодольках изменено взаимоотношение портальных сосудов и центральной вены, в центре псевдодольки не обнаруживается центральной вены, а по периферии нет портальных триад. Псевдодольки окружены соединительноткаными септами, содержащими сосуды, соединяющие центральные вены с ветвями печеночной вены (внутрипеченочные портокавальные шунты). Кровь поступает сразу в систему печеночной вены, минуя паренхиму псевдодольки, это вызывает ишемию и некроз. Этому также способствует механическое сдавление венных сосудов печени соединительной тканью.

Узлы регенерации имеют собственный новообразованный портальный тракт, развиваются анастомозы между воротной веной и печеночной артерией и печеночной веной.

В патогенезе всех видов цирроза печени большое значение имеет также активация перекисного окисления липидов, образование свободных радикалов и перекисей, которые повреждают гепатоциты и способствуют их некрозу.

В последние годы появились сообщения о роли кейлонов в патогенезе ЦП. Кейлоны – тканеспецифические, но невидоспецифические митотические ингибиторы, которые контролируют рост тканей, подавляя клеточное деление. Они обнаруживаются в клетках всех тканей. Кейлоны способствуют развитию узлов регенерации при ЦП.

МОРФОЛОГИЯ

Мелкоузловая (микронодулярная) форма – узлы одинакового размера, диаметром около 1-3 мм, расположенные регулярно и имеющие

почти одинаковую величину, разделенные тонкой регулярной сетью рубцовой ткани.

Печень при мелкоузловой форме цирроза часто нормальных размеров или даже увеличена, особенно при выраженной жировой дистрофии. Эта морфологическая форма цирроза часто наблюдается при алкоголизме, обструкции желчных протоков, нарушенном оттоке венозной крови, гемохроматозе, индийском детском циррозе. Мелкоузловая форма характерна для ранней стадии болезни, а крупные узлы появляются на более поздних стадиях.

Крупноузловая (макронодулярная) форма – узлы разной величины, намного больше 3 мм в диаметре. Некоторые узлы достигают 5 см. Неправильной формы перегородки варьируют по ширине, часто бывают широкими и выглядят как рубцы, они могут включать несколько участков портального тракта. Размеры печени могут быть нормальными, резко увеличенными, но бывают и уменьшенными, особенно при грубых рубцах.

Ширина фиброзных септ не коррелирует с размерами узелков. Мелкие узелки могут располагаться среди широких полей соединительной ткани, а крупные могут окружать сравнительно узкие септы. Ввиду этого термины «макронодулярный» и «микронодулярный» цирроз не являются синонимами «постнекротического» и «портального».

В дополнение к этим формам различают **неполный септальный цирроз**. При нем черты регенерации в узлах не очень видны, между крупными узлами имеется тонкая, иногда неполная, перегородка, связывающая участки портальных трактов, некоторые из них заканчиваются слепо, не соединяют центральный и портальный каналы и не образуют типичные псевдодольки. Эту форму рассматривают как один из вариантов крупноузлового цирроза.

Смешанный макро- микронодулярный цирроз печени диагностируют тогда, когда количество мелких и крупных узлов приблизительно одинаково

и большинстве случаев представляет собой промежуточную стадию перехода микронодулярного цирроза в макронодулярный.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ

Многолетние разногласия, касающиеся классификации циррозов, обусловлены частым несоответствием между этиологическими и морфологическими типами циррозов. Один и тот же морфологический тип цирроза может быть вызван разными причинными факторами, а одна и та же причина может привести к различным морфологическим изменениям.

Предложенные ранее классификации циррозов часто не содержали четко обоснованных морфологических критериев и надежных маркеров, позволяющих судить об этиологии и патогенезе болезни. Гаванская классификация, принятая V Панамериканским конгрессом гастроэнтерологов в 1956 г., не лишена этих недостатков.

Требованиям современной гепатологии не отвечают обозначения двух основных форм цирроза. Термин «постнекротический цирроз» подразумевает, что причиной цирроза служит некроз паренхимы, но известно, что этот процесс свойствен всем формам цирроза. Термин «портальный цирроз» также достаточно нечеткий, его чаще всего применяли для характеристики алкогольного цирроза. Между тем начальные изменения при алкогольном циррозе развиваются не в портальных трактах, а вблизи центральных вен, в этих участках возникает фиброз, завершающийся впоследствии формированием мелких узелков. Истинным портальным может считаться только первичный билиарный цирроз, при котором и начальные изменения, и патогенез связаны с деструкцией желчных протоков и фиброзом в портальных трактах.

В 1974 г. Всемирная ассоциация по изучению болезней печени (Акапулько), а в 1978 г. ВОЗ рекомендовали простую морфологическую классификацию, основанную на минимуме критериев, согласно которой

выделяют мелкоузловую (микронодулярную), крупноузловую (макронодулярную), неполную септальную и смешанную формы.

Основное требование новой классификации циррозов, изложенное в современной номенклатуре и диагностических критериях болезней печени, поддержанных Всемирным конгрессом гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе (1994), - это включение этиологической составляющей в диагноз цирроза во всех возможных случаях.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ
(А.С. Логинов, Ю.Е. Блок, 1987)

Этиологические варианты	Морфологические варианты	Стадия портальной гипертензии	Стадия печеночно-клеточной недостаточности	Активность и фаза	Течение
1. Вирусный 2. Алкогольный 3. Аутоиммунный 4. Токсический 5. Генетический 6. Кардиальный 7. Вследствие внутри- и внепеченочного холестаза 8. Криптогенный	1. Микронодулярный 2. Макронодулярный 3. Смешанный 4. Неполный септальный 5. Билиарный	1. Компенсированная 2. Стадия начальной декомпенсации 3. Стадия выраженной декомпенсации	1. Компенсированная (начальная) 2. Субкомпенсированная 3. Декомпенсированная	1. Обострение (активная фаза): – активность минимальная – умеренная – выраженная 2. Ремиссия (неактивная фаза)	1. Медленно прогрессирующее 2. Быстро прогрессирующее 3. Стабильное

Клиническая оценка стадии и степени тяжести цирроза основывается на критериях выраженности портальной гипертензии и печеночной недостаточности.

В зависимости от активности процесса, под которой подразумевают выраженность воспалительной реакции, все циррозы делят на активные и неактивные.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Цирроз печени характеризуется множеством специфических симптомов, они чрезвычайно разнообразны в зависимости от этиологии, стадии болезни и активности процесса. Яркая клиническая симптоматика свойственна большинству больных циррозом печени: до 60% из них обращаются к врачам по поводу симптомов болезни, требующих лечения. Однако у 20% больных цирроз протекает латентно и его обнаруживают случайно во время осмотра по поводу другого заболевания или профилактического обследования. Наконец, существует группа больных (до 20%), у которых диагноз цирроза устанавливают лишь после смерти.

Начальные клинические проявления. Сложность ранней диагностики циррозов печени в большей степени обусловлена неяркостью жалоб и объективных симптомов у ряда больных. Часто в начальной стадии компенсированного цирроза печени отмечают метеоризм, боль и чувство тяжести в верхней половине живота, похудание, астенизация, снижение работоспособности. При осмотре выявляют увеличение печени с уплотнением и деформацией ее поверхности (последняя часто не улавливается при мелкоузловой форме цирроза), край печени заострен. Портальная гипертензия на начальной стадии проявляется умеренной спленомегалией.

Симптоматика развернутой стадии. Плохое самочувствие, быстрая утомляемость, слабость, отсутствие аппетита, похудание, а также боль в животе отмечается у большинства больных.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ

1. Начальные клинические проявления заболевания	Неяркость жалоб и объективных данных – метеоризм, чувство тяжести в верхней половине живота, похудание, астенизация, снижение работоспособности, увеличенная печень с уплотнением и деформацией ее поверхности, край ее заострен. Портальная гипертензия проявляется умеренной спленомегалией.
2. Развернутая стадия	<ul style="list-style-type: none"> – Увеличенные болезненные печень и селезенка (это совпадает с появлением «сосудистых звездочек», «печеночных» ладоней, желтухи, гинекомастии), сопровождается гиперспленизмом; – Анемия; – Желтуха; – Повышение температуры тела; – Варикозное расширение вен пищевода, желудка, кишечника, в том числе и 12-перстной кишки; – Рефлюкс–эзофагит (из-за повышенного внутрибрюшного давления;) – Недостаточность кардии; – Хронический гастрит; – Язвы желудочно-кишечного тракта; – Гепато–панкреатический синдром; поражение кишечника; – Поражение кишечника; – Нарушения работы сердечно-сосудистой системы (МО, УО, ОЦК); – Нарушения со стороны эндокринной системы; – Нарушения со стороны ЦНС (токсическая энцефалопатия).

Осложнения	Печеночная кома, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, режее желудка, кишечника; тромбоз в системе воротной вены; гепаторенальный синдром; формирование рака печени; инфекционные осложнения – пневмония, «спонтанный» перитонит при асците, сепсис.
------------	--

Увеличение печени и селезенки сопровождается цирроз печени всех видов. Увеличение селезенки обусловлено выраженным венозным застоем, диффузным фиброзом красной пульпы, значительным количеством артериовенозных шунтов, способствующих еще большему нарушению портальной гемодинамики. Увеличение органов варьирует от небольшого до выраженной гепато- и спленомегалии. Консистенция обоих органов при циррозе достаточно плотная. В периоды обострений печень и селезенка становятся болезненными при пальпации, что совпадает с появлением «сосудистых звездочек», «печеночных» ладоней, гинекомастии, желтухи, преимущественно паренхиматозного типа.

Гепатолиенальный синдром при циррозе печени часто сопровождается **гиперспленизмом**, характеризующимся снижением в крови форменных элементов (лейкопенией, тромбоцитопенией, анемией) и увеличением клеточных элементов в костном мозге. Развитие гиперспленизма обусловлено поражением всей ретикулоэндотелиальной системы, спленогенным торможением костномозгового кроветворения, образованием антител к форменным элементам крови, повышенным разрушением эритроцитов в селезенке. Изменения лейкопоза характеризуются снижением как процентного, так и абсолютного числа миелоидных элементов костного мозга, особенно зрелых нейтрофилов.

У больных циррозом в периферической крови отмечается не только тромбоцитопения, но и низкая адгезивность тромбоцитов. Эти изменения являются одной из основных причин развития при циррозе геморрагического синдрома.

Анемия при циррозе печени наблюдается часто, патогенез ее может быть различным. Микроцитарная железодефицитная анемия бывает при желудочно-кишечных кровотечениях. Макроцитарная анемия может развиваться вследствие нарушения обмена витамина В₁₂ и фолиевой кислоты при поражении печени. Гемолитическая анемия наблюдается чаще, чем распознается. В ряде случаев активный селезеночный гемолиз компенсируется путем активного гемопоэза и не проявляется анемией, однако ретикулоцитоз, гипербилирубинемия с непрямой реакцией или повышенный уровень ЛДГ сыворотки указывают на активный гемолиз.

Один из основных симптомов цирроза – *желтуха*, обусловленная неспособностью печеночных клеток осуществлять метаболизм билирубина, уровень которого в сыворотке крови отражает степень повреждения клеток печени, а также может служить показателем гемолиза. Отмечаются и другие кожные симптомы. К ним относятся единичные или множественные телеангиоэктазии, представляющие собой кожные артериовенозные анастомозы, «печеночные» ладони и др.

Повышение температуры тела наблюдается при выраженной активности и декомпенсации цирроза от нескольких дней до нескольких недель. Повышение температуры тела связывают с прохождением через печень кишечных бактериальных пирогенов, которые она неспособна обезвредить. Лихорадка не поддается лечению антибиотиками и проходит только при улучшении функции печени.

Нередко при циррозе печени определяется ***рефлюкс-эзофагит***. Его основными симптомами являются отрыжка воздухом, желудочным содержимым, изжога, чувство жжения за грудиной. Рефлюкс-эзофагит обусловлен повышением внутрибрюшного давления за счет асцита и забросом содержимого желудка в пищевод. Эзофагит может сопровождаться эрозиями и изъязвлениями слизистой оболочки нижней трети пищевода и кардиального отдела желудка.

Одним из часто встречающихся симптомов при циррозе печени является *варикозное расширение вен пищевода, желудка, кишечника*, кровотечение из которых служит наиболее серьезным осложнением цирроза печени.

Хронический гастрит довольно часто наблюдается при циррозе печени и обусловлен воздействием токсичных продуктов и рядом факторов, возникающих при портальной гипертензии. Клинически поражение желудка проявляется тупой болью в эпигастральной области, усиливающейся при приеме пищи, и разнообразными диспепсическими расстройствами (анорексия, тошнота и др.), которые отмечаются у 13-68% больных. Наиболее часто при эндоскопическом исследовании определяют гипертрофический и поверхностный гастрит.

У 10-18% больных циррозом печени выявляются *язвы желудка и 12-перстной кишки*. Характерной особенностью этих язв является отсутствие или слабая выраженность болевого синдрома. Нередко эти язвы впервые проявляются симптоматикой кровотечения. Одной из причин развития язв является высокое содержание в крови гистамина. Гистамин минуя печень при развитии porto-кавальных анастомозов и, следовательно, не обезвреживается в ней. Он стимулирует избыточную секрецию соляной кислоты железами желудка, что способствует образованию язвы. Имеет также значение и гипергастринемия, нередко наблюдающаяся при циррозе печени.

Гепатопанкреатический синдром. Как правило, при циррозе печени поражается и поджелудочная железа, что можно объяснить общностью кровообращения, лимфообращения, гормональной регуляции, а также общими путями оттока желчи и сока поджелудочной железы. Поражение поджелудочной железы у больных циррозом печени часто протекает по типу панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью (стеаторея, слабость, похудание) и гипергликемией. В терминальной стадии цирроза печени

возможно развитие острого некроза поджелудочной железы с болью в верхней половине живота и шоком.

Поражение кишечника. Нарушение функциональной способности печени и портальная гипертензия у больных циррозом, а также сопутствующие изменения желудка и поджелудочной железы нарушают всасывание веществ кишечной стенкой. Синдром недостаточности всасывания обусловлен нарушением эмульгирования жиров из-за ограниченного поступления в кишечник желчных кислот и размножением патогенной микрофлоры в тонком кишечнике. Нарушение транспорта между кишечником и кровью приводит к пониженному всасыванию различных аминокислот, увеличению экскреции с калом энтерокиназы и щелочной фосфатазы, к повышению всасывания железа и меди. Клинически поражение кишечника проявляется вздутием, урчанием в животе, ноющей болью около пупка и в нижней части живота, в отдельных случаях болезненна пальпация поперечной ободочной кишки. У ряда больных отмечается диарея со стеатореей и нарушением всасывания жирорастворимых витаминов, похуданием. Функциональная недостаточность кишечника проявляется дефицитом витаминов С и группы В.

Сердечно-сосудистая система. При сформированном циррозе печени отмечается повышение минутного и ударного объемов сердца, сердечного индекса, объема циркулирующей крови. Клиническими проявлениями гиперкинетического типа кровообращения у больных циррозом служат быстрый полный пульс, увеличение пульсового давления, усиление верхушечного толчка, систолический шум над верхушкой, теплая сухая кожа. Давление в правом предсердии повышается, что ведет к развитию правожелудочковой недостаточности.

У больных циррозом печени наблюдаются изменения сократительной функции миокарда и гемодинамические нарушения, однако обычно без сердечной недостаточности. Только в отдельных случаях встречается ослабление функции самой сердечной мышцы, вследствие чего она не может

обеспечить высокий минутный объем в соответствии с условиями периферической гемодинамики, и начинается снижение минутного объема до «нормы». Это состояние уже можно назвать истинной сердечной недостаточностью.

Эндокринная система. У 50% больных обнаруживаются нарушения углеводного обмена в виде снижения толерантности к углеводам, что сопровождается повышенным содержанием в крови инсулина. Эти изменения свидетельствуют об относительной инсулиновой недостаточности, которая обусловлена гиперпродукцией контринсулярных гормонов и снижением чувствительности периферических тканей к инсулину. У 10-12% больных приблизительно через 5-7 лет после появления очевидных симптомов цирроза печени развивается клинически выраженный сахарный диабет.

Преимущественно при декомпенсированном циррозе печени нарушается функциональное состояние половых желез у мужчин, что проявляется в снижении содержания в крови тестостерона, повышении эстрогенов, пролактина, глобулина, связывающего половые гормоны. Гиперэстрогемия обусловлена сниженной деградацией эстрогенов в печени, а также усилением периферического превращения андрогенов в эстрогены. Клинически указанные изменения проявляются в гипогонадизме (атрофия яичек, полового члена, уменьшение выраженности вторичных половых признаков, половая слабость), гинекомастии, феминизации. У женщин патология половой системы выражается в нарушении менструального цикла, атрофии грудных желез, снижении полового влечения.

Нарушение функционального состояния надпочечников выражается в гиперальдостеронизме, что способствует развитию асцита у больных циррозом печени.

Центральная нервная система. При циррозе печени всегда отмечаются психические расстройства, обусловленные длительной

интоксикацией ЦНС и развитием токсической энцефалопатии. Чаще всего при циррозе печени наблюдается астения, которая может быть первым клиническим симптомом болезни. Особенностью астенического синдрома являются выраженные вегетативные расстройства в виде потливости, гиперемии кожи, приступов тахикардии. Типичны для цирроза печени нарушение сна, нередко с периодами сонливости днем, а также парестезии в руках и ногах, тремор пальцев рук, судороги икроножных мышц. Бессонница может усугубляться мучительным кожным зудом, усиливающимся в ночное время. При утяжелении состояния отмечаются адинамия, вялость, безразличие к окружающему, сонливость. В процессе болезни не только обостряются характерологические, но и появляются личностные особенности, такие как обидчивость, подозрительность, пунктуальность, требование к себе особого внимания, ворчливость, склонность к конфликтам и истерическим формам реагирования – дрожь в теле, «ком в горле», потливость, тахикардия. Крайнее проявление печеночной энцефалопатии – печеночная кома.

Гепаторенальный синдром. Развивается своеобразное нарушение функции почек: сохранность функций почечного эпителия и нарушение фильтрационной функции клубочков без выраженных анатомических изменений. Как правило, гепаторенальный синдром развивается на стадии декомпенсированного цирроза печени и тяжелой печеночной недостаточности.

Выделяют большие и малые критерии гепаторенального синдрома.

Большие критерии:

- острое или хроническое заболевание печени с развитием печеночной недостаточности и портальной гипертензии;
- снижение скорости клубочковой фильтрации – СКФ (клиренс креатинина – < 40 мл/мин или повышение уровня креатинина в сыворотке крови $> 1,5$ мг/дл);

- отсутствие шока, активной бактериальной инфекции, приема нефротоксичных препаратов, большой потери жидкости (в том числе через желудочно-кишечный тракт);
- отсутствие улучшения функции почек после внутривенного введения 1,5 л изотонического раствора;
- протеинурия $< 0,5$ г/сут;
- отсутствие при ультразвунографическом исследовании признаков поражения почек.

Малые критерии:

- объем мочи < 500 мл/сут;
- экскреция натрия с мочой < 10 ммоль/л;
- осмолярность мочи $<$ осмолярности плазмы;
- сывороточная концентрация натрия < 130 ммоль/л.

В патогенезе гепаторенального синдрома ключевую роль отводят нарушению кровоснабжения почек в результате выраженной почечной вазоконстрикции, механизмы которой остаются до конца неясными и, вероятно, обусловлены целым комплексом нарушений, прежде всего дисбалансом вазоактивных регуляторов в организме. Согласно основной теории «артериальной вазодилатации», высокое венозное давление в портальной системе, расширение висцеральных и периферических сосудов способствуют уменьшению наполнения центрального артериального русла. Это ведет к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем и выбросу мощных вазоконстрикторов в кровотоки, что вызывает сужение сосудов почек и падение скорости клубочковой фильтрации.

Если ранее диагностика гепаторенального синдрома основывалась на развитии у больного циррозом печени и асцитом прогрессирующей олигурии, то в настоящее время основным признаком гепаторенального синдрома является повышение уровня креатинина в сыворотке крови в сочетании с гипонатриемией и сниженной экскрецией натрия с мочой.

Таким образом, гепаторенальный синдром – одно из наиболее тяжелых и неблагоприятных по течению и прогнозу осложнений цирроза печени, который наблюдается, как правило, у больных с выраженным, часто рефрактерным к лечению, асцитом и гипонатриемией и характеризуется быстрым прогрессирующим или медленным нарастанием уровня креатинина в сыворотке крови в отсутствие других факторов, способных привести к развитию почечной недостаточности.

Больные ЦП предъявляют следующие основные **жалобы**:

- боли в правом подреберье и подложечной области, усиливающиеся после еды, физической нагрузки. Боли обусловлены увеличением печени и растяжением ее капсулы, сопутствующим хроническим гастритом, хроническим панкреатитом, холециститом, дискинезией желчевыводящих путей. При гиперкинетической дискинезии желчных путей боли в правом подреберье носят характер колики, при гипокинетической дискинезии они обычно неинтенсивные, тянущие, часто беспокоит чувство тяжести в правом подреберье;
- тошнота, иногда рвота (возможна кровавая рвота при кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода и желудка);
- чувство горечи и сухости во рту;
- зуд кожи (при холестазах и накоплении в крови большого количества желчных кислот);
 - утомляемость, раздражительность;
 - частый жидкий стул (особенно после приема жирной пищи);
 - вздутие живота;
 - похудание;
 - половая слабость (у мужчин), нарушение менструального цикла (у женщин).

Осмотр больных выявляет следующие характерные проявления цирроза печени:

- похудание, в тяжелых случаях даже истощение;

- выраженная атрофия мускулатуры и значительное снижение мышечного тонуса и силы;
- отставание в росте, физическом и половом развитии;
- сухая, шелушащаяся желтушно-бледная кожа. Интенсивная желтуха наблюдается в заключительной стадии цирроза печени, при билиарном циррозе, а также при присоединении острого гепатита. Желтуха раньше всего появляется на склерах, нижней поверхности языка, небе, затем – на лице, ладонях, подошвах и, наконец, окрашивается вся кожа.. Желтуха обусловлена нарушением способности гепатоцитов осуществлять метаболизм билирубина. В редких случаях при тяжелых некрозах печеночной паренхимы желтуха может отсутствовать;
- ксантелазмы (желтые липидные пятна в области верхних век) чаще выявляются при первичном билиарном циррозе печени;
- пальцы в виде барабанных палочек с гиперемией кожи у ногтевых лунок;
- припухлость суставов и прилегающих к ним костей (главным образом, при билиарном циррозе печени – «билиарный ревматизм»);
- расширение вен брюшной стенки вследствие затруднения кровотока в печени в связи с развитием в ней выраженного фиброза. В выраженных случаях эта коллатеральная венозная сеть напоминает голову медузы.

Чрезвычайно большое значение имеет выявление при осмотре *малых*

признаков цирроза:

- появление на коже верхней половины туловища «сосудистых звездочек» - телеангиэктазий в виде паучков. Характерно, что «сосудистые звездочки» никогда не располагаются ниже пупка, они наиболее выражены при обострении цирроза, в периоде ремиссии возможно их обратное развитие;
- ангиомы у края носа, в углу глаз (они могут кровоточить);
- эритема ладоней – ярко-красная брусничная окраска теплых ладоней разлитая в области thenar или hypothenar, а также в области подушечек

пальцев («печеночные ладони», «руки любителей пива»); реже подобная эритема бывает на ступнях;

- лакированный, отечный, необложенный язык бруснично-красного цвета;
- карминово-красная окраска слизистой оболочки полости рта и губ;
- гинекомастия у мужчин;
- атрофия половых органов;
- уменьшение выраженности вторичных половых признаков;
- в выраженных случаях цирроза печени характерно появление асцита.

Появление «малых признаков» цирроза большинство авторов объясняет гиперэстрогемией.

Все вышеизложенные признаки обуславливают чрезвычайно характерный вид больных циррозом печени: исхудавшее лицо, нездоровый субиктеричный цвет кожи, яркие губы, выдающиеся скуловые кости, эритема скуловой кости, расширение капилляров кожи лица; атрофия мускулатуры (конечности тонкие); увеличенный живот (за счет асцита); расширение вен брюшной и грудной стенок, отеки нижних конечностей; у многих больных обнаруживаются явления геморрагического диатеза, обусловленные поражением печени с нарушением выработки свертывающих факторов крови. На коже можно видеть геморрагические сыпи различного характера, часто бывают носовые кровотечения, а также кровотечения других локализаций.

Течение болезни обычно хроническое, прогрессирующее. Обострения чередуются с периодами улучшения состояния больных. Обострения могут быть вызваны интеркуррентными заболеваниями, злоупотреблением алкоголем, нарушением режима и др. В ряде случаев наблюдаются длительные ремиссии и стабилизация процесса.

Течение цирроза определяется активностью патологического процесса в печени, выраженностью печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии.

Активность цирроза – наиболее существенный фактор в определении качества жизни и выборе лечебных мероприятий. Важным показателем активности цирроза печени является интенсивность мезенхимально-воспалительного процесса, она свидетельствует о продолжающемся прогрессировании патологического процесса.

Мезенхимально-воспалительный синдром (синдром иммунного воспаления) является выражением процессов сенсибилизации клеток иммунокомпетентной системы и активации РЭС.

Основные проявления МВС:

- повышение температуры тела;
- увеличение селезенки;
- лейкоцитоз;
- ускорение СОЭ;
- эозинофилия;
- увеличение тимоловой пробы;
- уменьшение сулемовой пробы;
- гипер α_2 - и γ -глобулинемия;
- оксипролинурия;
- повышение содержания серотонина в тромбоцитах;
- появление С-реактивного белка;
- возможны иммунологические проявления: появление антител к тканям печени, LE-клеток и др.

При обострении цирроза заметно ухудшается состояние больных, уменьшаются адаптационные возможности, что находит отражение в комплексе астеновегетативных расстройств. Характерны боль в области печени, желтуха, кожный зуд, а также многочисленные «сосудистые звездочки» и другие внепеченочные знаки, повышение температуры тела.

Основные биохимические показатели воспалительно-некротической активности цирроза печени – конъюгированная гипербилирубинемия, повышение показателей тимоловой пробы и гипергаммаглобулинемия,

причем повышение показателей тимоловой пробы до 8 ед. и γ -глобулинов до 30% расценивается как умеренная, а выше этих границ – как резко выраженная активность. Для оценки активности в начальной и развернутой стадиях цирроза имеет значение резкое повышение активности АлАТ и АсАТ. Однако в терминальной стадии эти ферменты нельзя использовать как показатель активности процесса, поскольку их значения у большинства больных находятся в пределах нормы или нерезко повышены. Это связано с нарушением (снижением) синтеза этих ферментов в дистрофической стадии цирроза.

СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Показатели сыворотки крови	Умеренная степень активности цирроза печени	Выраженная активность цирроза печени
α_2 -Глобулины	↑ до 13%	↑ больше 13%
γ -Глобулины	↑ до 27-30%	↑ больше 27-30%
Тимоловая проба	↑ до 8-9%	↑ больше 8-9 ед
АлАТ	↑ в 1,5-2 раза	↑ в 3-4 и более раз
Сулемовая проба	↓ от 1,8 до 1,2 мл	↓ меньше 1,2 мл

Морфологические признаки активности циррозов выражаются в преобладании деструктивных процессов – появлении большого количества ступенчатых некрозов, больших участков некроза, резко выраженной гидропической дистрофии, фигур розеток, большого количества очаговых скоплений гистиолимфоидных инфильтратов в различных участках узлов регенератов. Сравнительная характеристика активной и неактивной фаз цирроза печени представлена в таблице.

АКТИВНАЯ И НЕАКТИВНАЯ ФАЗЫ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Показатели	Активная фаза	Неактивная фаза
Течение болезни	Прогрессирующее	Стабильное
Повышение температуры	Характерно	Нехарактерно
Желтуха	Обычно увеличивается	Отсутствует или стабильная

		(при билиарном циррозе)
Диспептические явления	Усиливаются	Отсутствуют или слабо выражены
Сосудистые звездочки	Проявляются или увеличиваются	Отсутствуют или уменьшаются
Асцит	Появляется или увеличивается	Отсутствует или стабилен
Геморрагии	Имеются	Отсутствуют
Похудание	Обычно прогрессирующее	Отсутствует
Общая слабость	Усильвается	Не прогрессирует
Кожный зуд	Появляется или усиливается	Отсутствует или стабилен
Расширение вен живота, геморроидальных, пищевода	Появляется или усиливается	Отсутствует или стабильно
Нервно-психические расстройства, астеновегетативные симптомы	Выражены значительно	Отсутствуют или слабо выражены
СОЭ	Значительно увеличена	Нормальная или слегка увеличена
Уровень гамма-глобулинов в крови	Повышен	Нормальный
Сенсибилизация Т-лимфоцитов к печеночному специфическому липопротеину	Выражена	Чаще отсутствует
Содержание в крови иммуноглобулинов	Выраженное увеличение иммуноглобулинов всех классов	Без изменений или незначительное увеличение IgA и IgM
СРП	+	-
Уровень аминотрансфераз в крови	Повышен	Нормальный
Уровень сиаловых кислот в крови	Увеличен	Нормальный
Проба на α-эмбрион-специфический белок	Положительна	Отрицательна
Гиперспленизм	Выражен	Отсутствует или слабо выражен
Пункционная биопсия печени	Очаги некрозов, выраженная регенерация гепатоцитов, появление многоядерных клеток, гиперхроматоз ядер, увеличение ДНК, РНК, дистрофия клеток, лимфоидная инфильтрация, пролиферация гистиоцитов, фибробластов	Различная картина в зависимости от формы цирроза, без признаков усиленной регенерации и воспалительной инфильтрации

Декомпенсация цирроза печени проявляется:

1. Печеночно-клеточной недостаточностью (печеночной энцефалопатией; кровотечениями и расстройствами, связанными с кровопотерей; внепеченочными кожными знаками – печеночные ладони, сосудистые звездочки и др.; нарушениями метаболизма лекарств; потерей массы тела).
2. Асцитом.
3. Портальной гипертензией.

Печеночно-клеточная недостаточность (паренхиматозная декомпенсация) является следствием уменьшения массы функционирующих клеток печени со снижением ее синтетической и обезвреживающей функции, нарушением микроциркуляции. В основе ПКТН всегда лежит повреждение гепатоцитов (дистрофия и некроз) и развитие цитолитического, холестатического, экскреторно-билиарного синдромов.

СТАДИИ ПЕЧЕНОЧНО–КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

1. Компенсированная (начальная) стадия – характеризуется следующими признаками:

- общее состояние удовлетворительное;
- умеренно выраженные боли в области печени и эпигастрии, горечь во рту, вздутие живота;
- снижение массы тела и желтухи нет;
- печень увеличена, плотна, поверхность ее неровная, край острый;
- может быть увеличена селезенка;
- показатели функционального состояния печени изменены незначительно;
- клинически выраженных проявлений печеночной недостаточности нет.

2. Субкомпенсированная стадия имеет следующую симптоматику:

- выраженные субъективные проявления заболевания (слабость, боли в правом подреберье, метеоризм, тошнота, рвота, горечь во рту, поносы, снижение аппетита, носовые кровотечения, кровоточивость десен, кожный зуд, головные боли, бессонница);
- снижение массы тела;
- желтуха;
- «малые признаки» цирроза печени;
- гепатомегалия, спленомегалия;
- начальные проявления гиперспленизма: умеренная анемия, лейкопения, тромбоцитопения;
- изменение показателей функциональной способности печени: уровень билирубина в крови повышен в 2,5 раза, аланиновой аминотрансферазы – в 1,5-2 раза по сравнению с нормой, тимоловая проба повышена до 10 ед., содержание альбумина в крови снижено до 40%, сулемовая проба – до 1,4 мл.

3. Стадия выраженной декомпенсации характеризуется следующими клиническими и лабораторными проявлениями:

- выраженная слабость;
- значительное падение массы тела;
- желтуха;
- кожный зуд;
- геморрагический синдром;
- отеки, асцит;
- печеночный запах изо рта;
- симптомы печеночной энцефалопатии;
- изменения показателей функциональной способности печени: содержание в крови билирубина повышено в 3 и более раз, аланиновой аминотрансферазы – более, чем в 2-3 раза по сравнению с нормой; уровень протромбина меньше 60%, общего

белка - меньше 65 г/л, альбумина ниже 40-30%, холестерина – меньше 2,9 ммоль/л.

Синдром портальной гипертензии является важным признаком цирроза и заключается в повышении давления в бассейне воротной вены, вызванное нарушением кровотока различного происхождения и локализации, - в портальных сосудах, печеночных венах и нижней полой вене.

Существует три больших группы причин портальной гипертензии: пресинусоидальная, печеночная (синусоидальная) и обструкция венозного оттока (постсинусоидальная).

К пресинусоидальным внепеченочным причинам ПГ относят тромбоз портальной и селезеночных вен, а печеночные причины обычно связаны с саркоидозом, цистосомозом, миелопролиферативными болезнями и первичным билиарным циррозом, причем для последнего является также характерным наличие постсинусоидальной облитерации.

Постсинусоидальными причинами ПГ сопровождаются синдром Бадда-Киари и веноокклюзионная болезнь, при которых обструкция кровотоку расположена дистальнее синусоидов, чаще в печеночных венах.

Печеночные причины ПГ: цирроз печени, хронический гепатит с высокой активностью и врожденный печеночный фиброз. Самой частой причиной ПГ является цирроз печени. Единая для всей печени синусоидальная сеть при циррозе печени расчленяется соединительно-тканными перегородками на множество изолированных фрагментов. Образующиеся вследствие регенерации и фиброза ложные дольки имеют свою синусоидальную сеть, значительно отличающуюся от нормальных печеночных долек. Синусоидальная сеть ложных долек во много раз больше, чем нормальных, она лишена сфинктерных механизмов, регулирующих приток крови. По имеющимся анастомозам соединяются ветви воротной вены и печеночной артерии непосредственно с ветвями печеночных вен, т.е. развиваются прямые портопеченочные шунты. Коллатеральное

кровоснабжение при циррозе осуществляется не только по внутрипеченочным шунтам, но и по внепеченочным порто-кавальным анастомозам. Кровообращение в обход функционирующей паренхимы значительно ухудшает метаболизм печеночных клеток, приводит к бактериемии, эндотоксинемии с лихорадочными эпизодами.

В результате сдавления и деформации узлами регенерирующей паренхимы разветвлений печеночных вен возрастает гидромеханическое сопротивление кровотоку и повышается давление в системе воротной вены.

Наиболее важными являются следующие порто-каральные анастомозы:

- в кардиальной части желудка и брюшной части пищевода, соединяющие сосуды воротной и верхней полрой вены через систему непарной вены;
- верхних геморроидальных вен со средними и нижними геморроидальными венами, соединяющие бассейны воротной и нижней полрой вен;
- между ветвями воротной вены и венами передней брюшной стенки и диафрагмы;
- между венами органов желудочно-кишечного тракта, забрюшинными и медиастинальными венами, эти анастомозы соединяют воротную и нижнюю полую вены.

Основные клинические проявления портальной гипертензии:

- упорные диспептические явления, особенно после еды;
- вздутие живота и чувство переполненного желудка после приема любой пищи («ветер перед дождем»);
- ощущение постоянно переполненного кишечника;
- прогрессирующее похудание и признаки полигиповитаминоза при достаточно полноценном питании;
- периодические поносы без болей и лихорадки, после чего самочувствие улучшается;
- спленомегалия;

- асцит;
- олигурия;
- caput medusae;
- варикозно расширенные вены пищевода и желудка, выявляемые при рентгеноскопии желудка и ФЭГДС;
- желудочные и геморроидальные кровотечения;
- повышение давления в селезеночной вене.

Различают следующие *стадии портальной гипертензии*:

1. Компенсированная стадия характеризуется следующими основными проявлениями:

- выраженный метеоризм;
- частый жидкий стул, после которого метеоризм не уменьшается;
- расширение вен передней брюшной стенки;
- увеличение диаметра воротной вены и недостаточное расширение ее во время вдоха (определяется с помощью ультразвукового исследования).

2. Начальная декомпенсация портальной гипертензии имеет следующую симптоматику:

- варикозное расширение вен нижней трети пищевода;
- нередко выраженный гиперспленизм;
- остальные симптомы те же, что в первой стадии.

3. Декомпенсированная (осложненная) стадия портальной гипертензии характеризуется значительным гиперспленизмом; геморрагическим синдромом; резко выраженным расширением вен нижней трети пищевода и желудка и кровотечениями из них, отеками и асцитом; порто-кавальной энцефалопатией.

Асцит – скопление свободной жидкости в брюшной полости, приводящее к увеличению объема живота, представляет обычное осложнение заболеваний печени, но наиболее часто асцит встречается при циррозе.

Патогенез асцита сложен и зависит от взаимодействия нескольких факторов: портальной гипертензии, гормонального и нервно-гуморального, обусловленных гемодинамическими сдвигами и нарушением водно-электролитного равновесия.

Портальная гипертензия и связанный с ней застой в воротной вене считаются серьезными факторами, предрасполагающими к развитию асцита. Повышение синусоидального гидростатического давления при внутрипеченочной портальной гипертензии вызывает повышенную трансудацию богатого белком фильтрата через стенки синусоидов в пространства Диссе.

Внутрипеченочный блок оттока приводит у больных циррозом печени к *повышенному лимфообразованию*. Усиленное функционирование лимфатической системы способствует разгрузке венозной сети, но в дальнейшем развивается динамическая недостаточность лимфообращения, приводящая к пропотеванию жидкости с поверхности печени в брюшную полость.

Гипоальбуминемия, возникающая в результате снижения синтеза белков, нарушения их усвоения, а также потери белков при удалении асцитической жидкости, наряду с повышенным лимфообразованием и увеличением объема интерстициальной жидкости способствует снижению онкотического давления. Следствием этих гидростатических и гипоонкотических нарушений являются пропотевание интерстициальной жидкости в полость брюшины и формирование асцита.

Накопление асцитической жидкости приводит к снижению эффективного, т.е. участвующего в циркуляции, объема плазмы, так как значительная ее часть депонирована в сосудах брюшной полости. Уменьшение эффективного объема плазмы стимулирует повышенную секрецию ренина в юкстагломерулярном аппарате почек. Ренин в свою очередь усиливает образование ангиотензина I из синтезируемого печенью ангиотензиногена. Ангиотензин I превращается в ангиотензин II. Ангиотензин II приводит не

только к снижению гломерулярной фильтрации и почечного кровотока, но и повышает секрецию антидиуретического гормона гипофиза и альдостерона надпочечников.

Под влиянием альдостерона у больных циррозом печени увеличиваются реабсорбция натрия и экскреция калия в дистальных отделах почечных канальцев и возрастает реабсорбция натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев со снижением толерантности к водной нагрузке.

Повышенная потеря калия и водорода на фоне гиперальдостеронизма приводит к снижению содержания калия, магния в сыворотке крови и метаболическому алкалозу. Несмотря на снижение экскреции натрия с мочой, у большинства больных развивается гипонатриемия, так как большая часть натрия переходит в интерстициальную и асцитическую жидкость.

Таким образом, согласно рассмотренной теории, вследствие гемодинамических нарушений – «недостаточного наполнения» центрального венозного и артериального русла – возникает активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Вторичная задержка почками ионов натрия приводит к накоплению в организме воды.

Асцит может возникнуть внезапно или развиваться постепенно, в течение нескольких месяцев, сопровождаясь ощущением распирающей тяжести и боли в животе, метеоризмом. При большом объеме асцита появляются затруднения при наклоне туловища, одышка при ходьбе, отеки ног.

Выявление значительного количества свободной жидкости в брюшной полости (более 1,5 л) не вызывает трудностей и производится обычными клиническими методами. При перкуссии у больных с асцитом обнаруживается тупость над боковыми областями живота, а посередине – кишечный тимпанит. Перемещение больного на левый бок вызывает смещение тупого звука книзу, и он определяется над левой половиной брюшной полости, а в области правого фланга выявляется тимпанический звук. При наличии осумкованной жидкости, обусловленной слипчивым

перитонитом туберкулезной этиологии или кисты яичника, тимпанит не изменяется при перемене положения больного.

При большом количестве асцитической жидкости появляются такие дополнительные симптомы, как пупочная и паховая грыжи, варикозное расширение вен голени, геморроидальных вен, смещение диафрагмы вверх, смещение сердца и повышение давления в яремной вене. Механическими факторами объясняются также часто встречающиеся у больных асцитом диафрагмальная грыжа и пищеводный рефлюкс, которые способствуют эрозиям и кровотечениям из вен пищевода. Присоединение бактериального перитонита сопровождается болью в животе, ознобом, лихорадкой, увеличением асцита, напряжением мышц передней брюшной стенки, ослаблением кишечных шумов, лейкоцитозом, нередко энцефалопатией и даже комой.

Для выявления небольших количеств жидкости применяется перкуссия в положении больного стоя: при асците появляется тупой или притупленный звук в нижних отделах живота, исчезающий при переходе больного в горизонтальное положение. С этой же целью используется такой пальпаторный прием, как флюктуация жидкости: врач правой рукой наносит отрывочные толчки по поверхности живота, а ладонь его левой руки ощущает волну, передающуюся на противоположную стенку живота.

Небольшие количества жидкости в брюшной полости (субклинический асцит) определяются с помощью УЗИ и компьютерной томографии.

Плевральный выпот, обычно на правой стороне, имеется приблизительно у 10% больных асцитом, обусловленным циррозом. Одним из основных механизмов образования плеврального выпота является движение перитонеальной жидкости вверх через диафрагмальные лимфатические сосуды; известную роль могут играть приобретенные дефекты диафрагмы и повышенное портальное давление. Ликвидация или уменьшение асцита приводят к исчезновению плеврального выпота.

Асцит при алкогольном поражении печени и поджелудочной железы может быть связан с развившейся печеночной декомпенсацией на фоне цирроза печени или панкреатитом. Высокое содержание амилазы в асцитической жидкости более характерно для панкреатического асцита.

Тяжелую застойную сердечную недостаточность (правожелудочковую), констриктивный перикардит или синдром Бадда-Киари трудно отдифференцировать от цирроза печени, так как эти заболевания имеют ряд одинаковых симптомов (гепатомегалия, повышение венозного давления и асцит). Однако при застойной сердечной недостаточности в отличие от цирроза печени имеется симптом Плеша, отсутствуют «печеночные знаки» (сосудистые звездочки, печеночные ладони и др.), спленомегалия, варикозно-расширенные вены пищевода, гипоальбуминемия, лабораторные синдромы цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления и др.

Печеночная энцефалопатия – весь комплекс церебральных нарушений, развивающихся вследствие острого или хронического поражения печени.

Патогенез печеночной энцефалопатии. Существует несколько теорий патогенеза печеночной энцефалопатии. Снижение печеночного клиренса образующихся в кишечнике веществ в результате печеночно-клеточной недостаточности и шунтирования крови, нарушение метаболизма аминокислот приводит к дисфункции некоторых нейромедиаторных систем под действием разнообразных нейротоксинов, особенно аммиака.

Аммиакогенная теория на сегодняшний день является наиболее доказанной. В физиологических условиях образование и элиминация аммония находятся в равновесии. Аммиак образуется при расщеплении белков, аминокислот, пуринов и пиримидинов. Около половины аммония, поступающего из кишечника, синтезируется бактериями, оставшаяся часть образуется из белков пищи и глутамина. В норме аммиак обезвреживается путем синтеза мочевины и глутамина. Нарушение цикла мочевины ведут к

развитию энцефалопатии. При хронических диффузных заболеваниях печени элиминация аммиака угнетается, что приводит к гипераммониемии. Предполагают, что действие высоких концентраций аммиака при ПЭ заключается в прямом воздействии на мембраны нейронов в результате влияния на глутаматергическую систему. В условиях избытка аммиака запасы глутамата истощаются и происходит накопление глутамина.

При заболеваниях печени в плазме крови накапливается триптофан – ароматическая аминокислота, предшественник серотонина. Серотонин – нейромедиатор, участвующий в регуляции уровня возбуждения коры головного мозга, состояния сознания и цикла сон-бодрствование. Нарушение метаболизма этого медиатора – важный фактор в патогенезе печеночной энцефалопатии.

Другой фактор – подавление передачи импульсов в катехоламиновых и допаминовых синапсах головного мозга аминами, образующихся под действием бактерий в кишечнике при нарушении метаболизма предшественников нейромедиаторов.

Изучение ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса привело к формированию предположения о том, что в организме больных с ПЭ имеются эндогенные бензодиазепины, которые могут взаимодействовать с этим рецепторным комплексом и вызывать торможение.

Острая ПЭ в большинстве случаев возникает под влиянием провоцирующих факторов. Эти факторы могут способствовать увеличению содержания азотсодержащих продуктов в кишечнике или повышению кровотока через портальные анастомозы, а также угнетению сознания или подавлению функций клеток печени. Часто развитие ПЭ провоцируют нарушения электролитного баланса, возникающие после потери большого количества электролитов и воды в результате массивной диуретической терапии, диареи, рвоты, быстрого удаления асцитической жидкости при парацентезе. Увеличение аммиакогенного субстрата при употреблении богатой белком пищи или при длительных запорах также нередко

способствует возникновению ПЭ. Подобная ситуация при желудочно-кишечном кровотечении усугубляется анемией и снижением печеночного кровотока. Опиаты, бензодиазепины и барбитураты, алкоголь подавляют деятельность мозга и способствуют нарастанию энцефалопатии. Из-за замедления процессов детоксикации в печени удлиняется продолжительность их действия, увеличивается риск передозировки. Развитию ПЭ могут способствовать инфекционные заболевания, особенно в тех случаях, когда они осложняются бактериемией и спонтанным бактериальным перитонитом. При инфекции мочевого тракта деградация мочевины в очаге воспаления приводит к высвобождению аммиака, вызывающего интоксикацию. Больные с ПЭ плохо переносят хирургические операции. Усугубление нарушений функции печени происходит вследствие анестезии, кровопотери, шока.

Клиническая картина печеночной энцефалопатии. ПЭ включает пять основных симптомов, четыре из которых не являются специфическими:

- нарушение психического состояния
- нервно-мышечные расстройства (астериксис)
- нарушения электроэнцефалограммы
- гипераммониемия
- печеночный запах и гипервентиляция.

Клинические компоненты – расстройства психики и нервно-мышечная патология – представляют собой обратимые изменения у больных циррозом печени и с портосистемным шунтированием. Клинические симптомы дополняются изменениями ЭЭГ, не являющимися специфическими, а также повышением концентрации аммония в крови, что придает синдрому специфичность и большое клиническое значение. Несколько менее важных по значению компонентов этого синдрома - печеночный запах и гипервентиляция – могут присутствовать или отсутствовать. Печеночный запах при дыхании является непостоянным признаком и обусловлен присутствием в выдыхаемом воздухе меркаптанов – летучих веществ,

которые в норме образуются в кале бактериями, а при поражениях печени экскретируются легкими. Гипервентиляция при ПЭ не может быть отдифференцирована от метаболического ацидоза или других причин без исследования газов крови.

При ПЭ поражаются все отделы головного мозга, поэтому клиническая картина данной патологии представляет собой комплекс различных симптомов – расстройства сознания, личности, интеллекта и речи.

СТАДИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус	Поведение	Нейромышечные функции
0 (латентная)	Не изменено	Концентрация ↓ Память ↓ (выявляются при целенаправленном исследовании)	Не изменено	Время выполнения психометрических тестов ↑
I	Дезориентация Нарушение ритма сна и бодрствования	Логическое мышление ↓ Внимание ↓ Способность к счету ↓	Депрессия, раздражительность, эйфория, беспокойство	Тремор, гиперрефлексия, дизартрия (+)
II	Сомноленция	Дезориентация во времени Способность к счету ↓	Апатия, агрессия, неадекватная реакция на внешние раздражители	Астериксис (+), выраженная дизартрия (++) гипертонус
III	Сопор	Дезориентация в пространстве Амнезия	Делирий, примитивные реакции	Астериксис (++) нистагм, ригидность
IV	Кома	-	-	Атония, арефлексия, отсутствие реакции на боль

Ранние признаки нарушения сознания могут быть настолько незначительными, что не замечаются больным, врачом или даже членами семьи. Сонливость может быть первым симптомом. Больные могут спать в течение большей части дня, могут быть сонливы целый день, засыпать за обеденным столом или даже за рулем машины. В дальнейшем развивается инверсия нормального ритма сна и бодрствования. Часто наблюдается замедление мышления и реакции. К ранним признакам расстройства

сознания относятся уменьшение числа спонтанных движений, фиксированный взгляд, заторможенность и апатия, краткость ответов. Дальнейшее ухудшение состояния ведет к тому, что пациент реагирует только на интенсивные стимулы. Кома на начальной стадии напоминает нормальный сон, однако, по мере ее утяжеления больной полностью перестает реагировать на внешние раздражители. Эти нарушения могут быть приостановлены на любом уровне. Быстрое изменение уровня сознания может сопровождаться развитием делирия (рис. 1.).

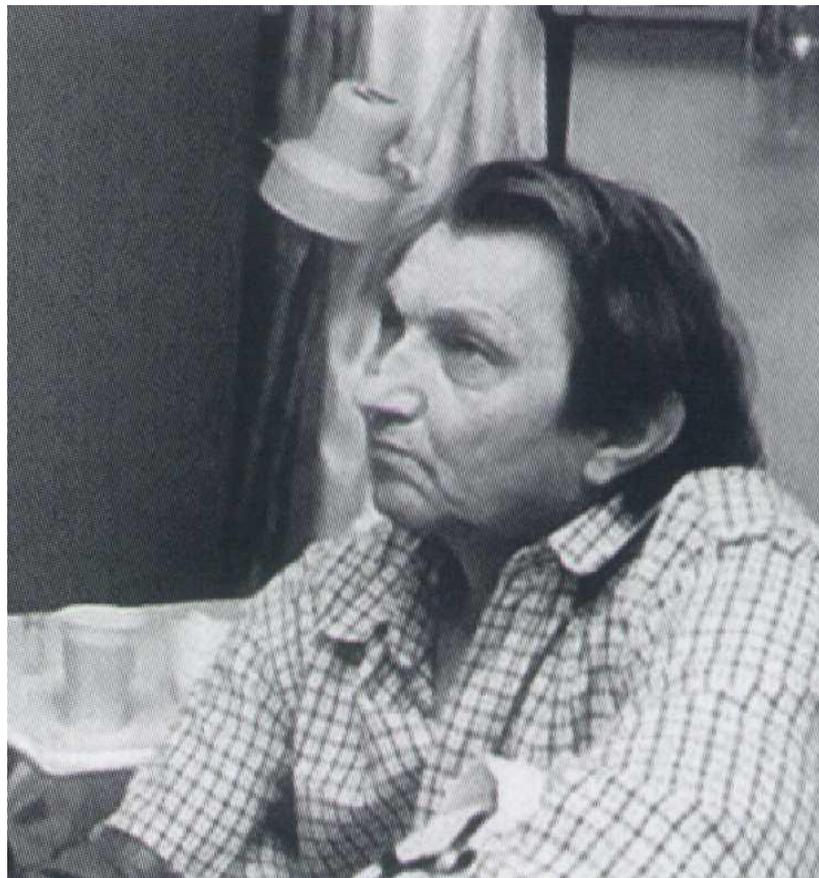


Рис. 1. Фото больного с печеночной энцефалопатией I стадии. У пациента растерянный вопрошающий взгляд, отмечается дезориентация во времени и пространстве.

Изменения личности наиболее заметны у больных с хроническими заболеваниями печени. Они включают ребячливость, раздражительность, потерю интереса к семье. Подобные изменения личности могут

обнаруживаться даже у больных в состоянии ремиссии, что предполагает вовлечение в патологический процесс лобных долей головного мозга.

Латентная ПЭ имеет большое клиническое значение, так как встречается у 50-70% пациентов с компенсированным циррозом печени. Большая часть этих пациентов считается неспособной управлять транспортом и может причинить вред, работая по специальности, требующей концентрации внимания (диспетчерская служба, работа с движущимися механизмами, интеллектуальный труд и т.п.). Латентная ПЭ сопровождается неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях. Для диагностики латентной ПЭ и оценки прогрессирования заболевания можно обследовать больных с помощью психометрических тестов: на соединение чисел (тест «выхода из лабиринта»; trans-maze-test (ТМТ)), линии, почерка, арифметический, пересказка и др. (рис. 2.).

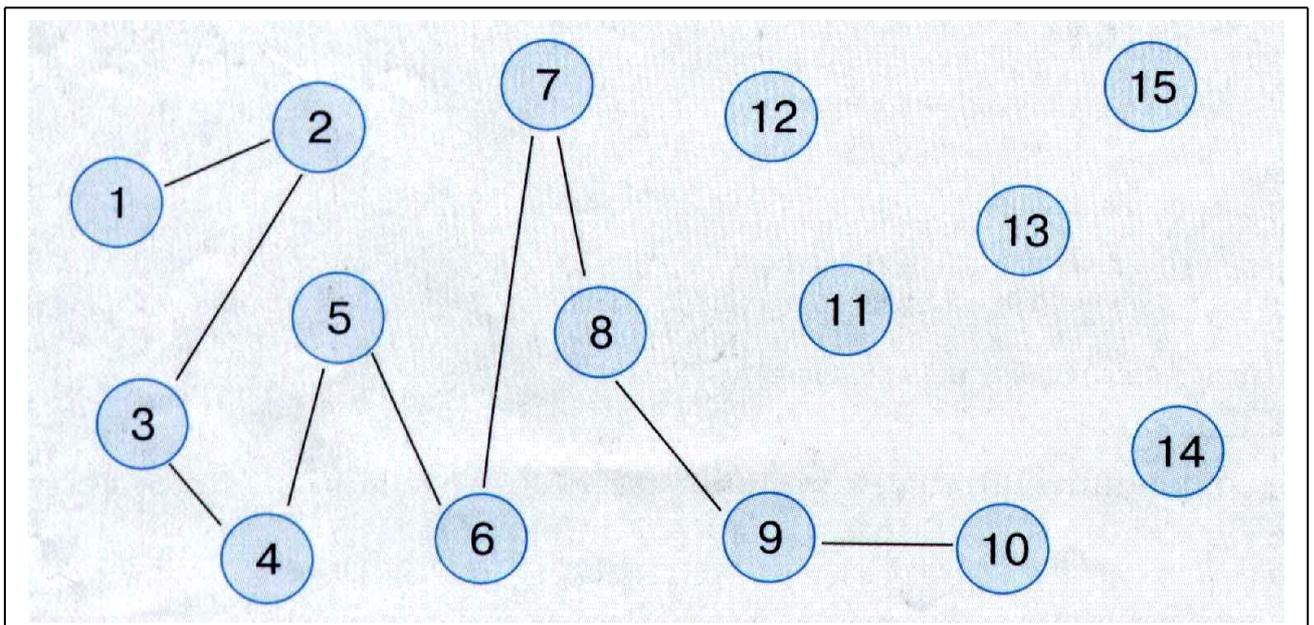


Рис. 2. Тест связи чисел.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТА СВЯЗИ ЧИСЕЛ

Время, с	Баллы	Стадия ПЭ
< 40	0	Нет

41 – 60	1	0, I
61 – 90	2	I, I-II
91 – 120	3	II
> 120	4	II-III

Расстройства письма проявляются в виде нарушения начертания букв, поэтому ежедневные записи больного хорошо отражают развитие заболевания. Речь у больных становится замедленной, невнятной, а голос – монотонным. В глубоком сопоре становится заметна дисфазия, которая всегда сочетается с персеверациями.

. Наиболее характерным неврологическим признаком при печеночной энцефалопатии является «хлопающий» тремор (астериксис). «Хлопающий»

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ

Признаки	Циррозы печени		
	Портальный микронодулярный	Постнекротический макронодулярный	Билиарный
Анамнез	Алкоголизм, нарушение питания	Гепатит, острые отравления	Заболевание желчных путей
Желтуха	Поздно	Периодически при обострениях, паренхиматозная	Рано, стойкая, с зудом, механическая
Печень	Небольшая, острый край	Большая, бугристая	Большая, гладкая
Портальная гипертензия	Опережает функциональную недостаточность	Одновременно	Появляется позднее
Печеночная недостаточность	Возникает в позднюю стадию	Возникает рано и при обострении нарастает	Возникает в позднюю стадию
Кожа	Сосудистые эритемные ладони	Звездочки	Ксантомы
Костные изменения	Нет	Могут быть артралгии	«Барабанные палочки», изменения окраски ногтей
Гинекомастия	Часто	Редко	Отсутствует

Лапароскопия	Поверхность печени мелкозернистая, край острый, тонкий	Поверхность крупно-бугристая, печень деформирована	Печень увеличена, поверхность гладкая или зернистая, зеленоватая
Лабораторные симптомы	Гипопротеинемия	Синдромы цитолиза и воспаления. Антиген HBs	Синдром холестаза, щелочная фосфатаза

тремор демонстрируют на вытянутых руках с расставленными пальцами или максимальном разгибании кисти больного с фиксированным предплечьем. При этом наблюдаются быстрые сгибательно-разгибательные движения в пястно-фаланговых и лучезапястных суставах, часто сопровождаемые латеральными движениями пальцев. Иногда гиперкинез захватывает всю руку, шею, челюсть, высунутый язык, плотно сомкнутые веки, появляется атаксия при ходьбе. Обычно тремор двусторонний, но не синхронный. Во время комы тремор исчезает.

Помимо типичной психоневрологической симптоматики, обнаруживаются постепенно проявляющиеся признаки миелопатии: атаксия, хореотетоз, параплегия, колющие или сверлящие боли. Нарушения обычно необратимы и ведут к церебральной атрофии и деменции.

Печеночная энцефалопатия – один из важнейших факторов, определяющих прогноз заболевания печени.

ДИАГНОЗ

Задачи диагностики заключаются не только в выявлении цирроза печени, но и в определении выраженности печеночно-клеточной недостаточности, активности процесса, степени портальной гипертензии, а также установлении этиологической формы болезни.

Компенсированный цирроз печени характеризуется гепатомегалией и обычно выявляется случайно при обследовании больных по поводу других

заболеваний или на вскрытии. В связи с этим ряд исследователей предлагают называть эту форму цирроза печени «латентной». Для верификации диагноза при компенсированных циррозах всегда необходимо инструментальное исследование – лапароскопия, прицельная пункционная биопсия печени, т.к. изменения показателей функциональных проб печени в этой стадии неспецифичны.

На стадии субкомпенсации процесса из клинических симптомов ведущее значение при постановке диагноза имеют гепато- и спленомегалия, «сосудистые звездочки» (очень характерны для цирроза, особенно в сочетании с пальмарной эритемой), незначительные носовые кровотечения, метеоризм, повышенная СОЭ.

1. **Общий анализ крови:** анемия, при развитии синдрома гиперспленизма – панцитопения; в периоде обострения цирроза – лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
2. **Общий анализ мочи:** в активной фазе болезни – протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия.
3. **Биохимический анализ крови:** изменения более выражены в активной и декомпенсированной фазах цирроза печени, а также при развитии печеночно-клеточной недостаточности. Отмечаются гипербилирубинемия с увеличением как конъюгированной, так и неконъюгированной фракций билирубина; гипоальбуминемия, гипер α_2 - и γ -глобулинемия; высокие показатели тимоловой и низкие сулемовой проб; гипопротромбинемия; снижение содержания мочевины, холестерина; высокая активность аланиновой аминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы и органоспецифических ферментов печени: фруктозо-1-фосфатаальдолазы, аргиназы, нуклеотидазы, орнитинкарбамоилтрансферазы; при активном циррозе печени выражены биохимические проявления воспалительного процесса – увеличивается содержание в крови гаптоглобина, фибрина, сиаловых кислот, серомукоида; повышено содержание проколлаген-III-пептида – предшественника коллагена, что свидетельствует о выраженности образования соединительной ткани в печени.

4. **УЗИ печени:** на ранних стадиях цирроза печени обнаруживается гепатомегалия, паренхима печени гомогенна, иногда гиперэхогенна. По мере прогрессирования заболевания при микронодулярном циррозе печени появляется однородное повышение эхогенности паренхимы. При макронодулярном циррозе паренхима печени неоднородна, выявляются узлы регенерации повышенной плотности, обычно менее 2 см в диаметре, возможна неправильность контуров печени за счет узлов регенерации. В терминальной стадии цирроза печени может быть значительно уменьшена в размерах. Обнаруживается также увеличение селезенки и проявления портальной гипертензии.
5. **Лапароскопия.** Макронодулярный цирроз печени имеет следующую характерную картину – определяются крупные узлы округлой или неправильной формы; глубокие рубцовые соединительнотканые серовато-белые втяжения между узлами; вновь образованные узлы ярко-красного, а сформировавшиеся ранее – коричневатого цвета. Микронодулярный цирроз печени характеризуется незначительной деформацией печени. Печень имеет ярко-красную или серовато-розовую окраску, определяются узелки не более 0,3 см в диаметре. В ряде случаев узелки регенерации не видны, отмечается лишь утолщение капсулы печени.
6. **Пункционная биопсия печени.** Для микронодулярного цирроза печени характерны тонкие, одинаковой ширины соединительнотканые септы, рассекающие печеночную дольку на отдельные псевдодольки, приблизительно равные по величине. Псевдодольки лишь изредка содержат портальные тракты и печеночные вены. В процесс вовлечена каждая долька или большинство из них. Узелки регенерации не превышают 3 мм. Макронодулярный цирроз печени характеризуется псевдодольками различной величины, нерегулярной сетью соединительной ткани в виде тяжелой различной ширины, которые часто содержат сближенные портальные триады и центральные вены.

Смешанный макронодулярный цирроз печени сочетает в себе черты микро- и макронодулярного циррозов.

7. **Радиоизотопное сканирование** выявляет гепатомегалию, диффузный характер изменений печени, спленомегалию. При радиоизотопной гепатографии обнаруживается снижение секреторно-экскреторной функции печени.
8. **ИФА крови** – при вирусном циррозе печени в сыворотке крови выявляются маркеры вируса гепатита В, С, Д.
9. **ФЭГДС и рентгеноскопия пищевода и желудка** выявляют варикозно расширенные вены пищевода и желудка, хронический гастрит, а у ряда больных – язву желудка или 12-перстной кишки.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

В начальной стадии от цирроза печени необходимо отграничивать хронический активный гепатит, фиброз печени. Ввиду того что цирроз развивается постепенно, четкое разграничение с хроническим активным гепатитом в ряде случаев невозможно. О переходе патологического процесса в цирротический свидетельствует наличие признаков портальной гипертензии.

Фиброз печени характеризуется избыточным образованием коллагеновой ткани. Как самостоятельное заболевание обычно не сопровождается клинической симптоматикой и функциональными нарушениями. В ряде случаев при врожденном и алкогольном фиброзе печени, шистосомозе, саркоидозе развивается портальная гипертензия, которая приводит к диагностическим трудностям.

Критерий достоверной диагностики – морфологические данные (в отличие от цирроза при фиброзе дольковая архитектоника печени сохраняется).

В развернутой стадии болезни цирроз печени дифференцируют от **рака печени**. Для рака печени характерны более острое развитие болезни,

выраженное прогрессирующее течение, истощение, лихорадка, болевой синдром, лейкоцитоз, анемия, резко повышенная СОЭ. Патогномичным признаком первичного рака печени и цирроза-рака является положительная реакция Абелева-Татарина – Выявление эмбриональных сывороточных глобулинов (α -фетопротеинов) с помощью реакции преципитации в агаре. Диагноз подтверждают данные прицельной биопсии, ангиография при холангиоме.

При **альвеолярном эхинококкозе** диагноз ставят на основании реакции латекс-агглютинации, при которой выявляют специфические антитела, в ряде случаев используют лапароскопию.

Констриктивный перикардит – один из видов адгезивных перикардитов, представляет собой результат медленного зарастания перикардиальной области фиброзной тканью, что ограничивает диастолическое наполнение сердца и сердечный выброс. Заболевание развивается вследствие хронического туберкулезного поражения сердечной сорочки, травм и ранений в области сердца, гнойных перикардитов. Первые признаки сдавления сердца возникают среди более или менее длительного благополучия и характеризуются ощущением тяжести в правом подреберье, увеличением и уплотнением печени, преимущественно левой доли, чаще безболезненной при пальпации.

Одышка возникает только при физической нагрузке, пульс мягкий, малого наполнения. Типично повышение венозного давления без увеличения сердца.

Для распознавания болезни важно учитывать анамнез и помнить, что при констриктивном перикардите застой в печени предшествует декомпенсации кровообращения. Критерием достоверного диагноза служат данные рентгенокимографии или эхокардиографии.

Кардиальный цирроз – поражение печени, обусловленное застоем в ней крови в связи с высоким давлением в правом предсердии. «Застойная печень» является одним из основных симптомов застойной сердечной

недостаточности. Основными механизмами развития «застойной печени» являются:

- переполнение кровью центральных вен, центральной части печеночных долек;
- развитие локальной центральной гипоксии в печеночных дольках;
- дистрофические, атрофические изменения и некроз гепатоцитов;
- активный синтез коллагена, развитие фиброза.

По мере прогрессирования застойных явлений в печени происходит дальнейшее развитие соединительной ткани, соединительнотканые тяжи соединяют центральные вены соседних долек, нарушается архитектоника печени, развивается кардиальный цирроз печени.

Характерными особенностями «застойной печени» являются:

- гепатомегалия, поверхность печени гладкая. В начальной стадии недостаточности кровообращения консистенция печени мягкая, край ее закруглен, в дальнейшем печень становится плотной, а край ее острым;
- болезненность печени при пальпации;
- положительный симптом Плеша или гепатоюгулярный «рефлекс» - надавливание на область увеличенной печени усиливает набухание шейных вен;
- изменчивость размеров печени в зависимости от состояния центральной гемодинамики и эффективности лечения;
- незначительная выраженность желтухи и ее уменьшение или даже исчезновение при успешной терапии застойной сердечной недостаточности.

При тяжелой форме застойной сердечной недостаточности развивается отечно-асцитический синдром, в этом случае возникает необходимость дифференциальной диагностики с циррозом печени с асцитом.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ И «ЗАСТОЙНОЙ ПЕЧЕНИ» ПРИ НАЛИЧИИ АСЦИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Признаки	Цирроз печени	«Застойная печень»
Боли и ощущение тяжести в правом подреберье	Имеются	Выражены весьма значительно
Метеоризм	Имеется	Выражен значительно
Тошнота, рвота	Могут быть	Наблюдается часто
Геморрагический синдром	Очень характерен	Нехарактерен
Желтуха	Бывает часто	Может быть выражена незначительно
Край печени	Острый, плотный, малоблезненный	Закругленный, плотноэластичный, болезненный
Симптом Плеша (гепатоюгулярный «рефлекс»)	Отсутствует	Имеется
Спленомегалия	Выражена значительно, наблюдается почти у всех больных	Иногда бывает
«Сосудистые звездочки», «печеночные ладони»	Очень характерны	Нехарактерны
Признаки коллатерального кровотока (варикозно расширенные вены пищевода, желудка и др.)	Характерны	Нехарактерны
Эффект диуретической терапии	Уменьшение асцита	Уменьшение отеков, размеров печени
Синдром цитолиза	Характерен, в активной стадии выражен значительно	Менее выражен и наблюдается преимущественно при тяжелой стадии недостаточности кровообращения
Гипоальбуминемия	Чрезвычайно характерна	Менее характерна
Гипохолестеринемия	Очень характерна	Мало характерна
Мезенхимально-воспалительный синдром	Выражен	Нехарактерен
Гипербилирубинемия	Выражена и характерна	Менее характерна и невелика

Амилоидоз печени – проявление системного заболевания, в патогенезе которого большую роль играют иммунные нарушения в изменении белкового обмена. Несмотря на возможность белковых сдвигов, особенно α_2 -глобулинемии и нарушения факторов клеточного иммунитета, единственным критерием достоверного диагноза остаются данные пункционной биопсии печени.

Болезнь Вильсона-Коновалова – наследственно обусловленная ферментопатия, связанная с нарушением биосинтеза церулоплазмينا, ответственного за транспорт меди в организме. При абдоминальной форме болезни гепатолиенальный синдром с быстрым прогрессированием симптомов поражения печени становится ведущим. Критерии достоверной диагностики – снижение уровня сывороточного церулоплазмينا, обнаружение кольца Кайзера-Флейшера.

Гемохроматоз – генетически обусловленное заболевание с усиленным всасыванием железа в кишечнике, повышенным содержанием в сыворотке крови и чрезмерным отложением его в печени, поджелудочной железе, ретикулоэндотелии, коже и других тканях. При цирротическом варианте отмечаются гепатолиенальный синдром, диспротеинемия, значительно повышен уровень железа сыворотки крови, но достоверная диагностика основывается на данных пункционной биопсии печени.

При **сублейкемическом миелозе** с доброкачественным течением наблюдается диссоциация между резко выраженной спленомегалией и малоизмененной картиной крови (умеренный нейтрофильный лейкоцитоз с преобладанием зрелых форм). Развитие фиброза печени может приводить к портальной гипертензии, а она традиционно расценивается как «несомненный» признак цирроза. Достоверными диагностическими критериями служат данные, полученные при трепанобиопсии, - выраженная клеточная гиперплазия, обилие мегакариоцитов, разрастание соединительной ткани.

БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Билиарный цирроз печени – особая форма цирроза печени, развивающаяся в связи с длительным поражением желчных путей и холестазом.

Различают первичный и вторичный билиарный цирроз печени.

ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Первичный билиарный цирроз печени – хроническое медленно прогрессирующее холестатическое заболевание печени аутоиммунной природы, характеризующееся хроническим негнойным деструктивным гранулематозным холангитом с поражением междольковых и септальных желчных протоков на различных этапах его эволюции в билиарный цирроз.

Этиология и патогенез.

Этиология ПБЦ неизвестна. В качестве возможных этиологических факторов рассматриваются бактериальная и вирусная инфекции. Не исключается полностью роль ряда лекарств (в первую очередь – хлорпромазина) в развитии ПБЦ.

Определенную роль играют генетические факторы, однако в отличие от других аутоиммунных заболеваний при ПБЦ нет четкой ассоциации между болезнью и генотипом HLA-системы. При ПБЦ описаны случаи семейных заболеваний (их частота – 1-7%). Заболеваемость среди родственников первой линии родства в 500 раз выше, чем в общей популяции.

В качестве возможных факторов патогенеза рассматриваются аутоиммунные реакции, характеризующиеся нарушением как клеточного, так и гуморального иммунитета. В спектр гуморальных изменений входит образование специфических антимитохондриальных антител (АМА). АМА являются серологическим маркером ПБЦ. В качестве основной антигенной

детерминанты для АМА выступает липоамидный домен E₂- субъединицы пируватдегидрогеназы 2-оксоглутаратдегидрогеназного комплекса.

Центральной мишенью для развития иммунного ответа и последующей воспалительной реакции являются междольковые и септальные желчные протоки, на эпителии которых показана экспрессия ПДГ-E₂-подобных молекул. Причина экспрессии указанного эпитопа на поверхности билиарного эпителия неизвестна. АМА связываются с апикальной мембраной эпителиальных клеток желчных протоков в комплексе с белками главного комплекса гистосовместимости II класса, инициируя апоптоз эпителия внутрипеченочных желчных протоков Т-лимфоцитами, преимущественно CD4-положительными PDC-E₂-специфичными Th1-клетками. Основным механизмом гибели клеток желчного эпителия является апоптоз, который инициируют Th1-лимфоциты.

В настоящее время концепция патогенеза ПБЦ представляется следующим образом. На 1-м этапе имеет место генетически детерминированная предрасположенность к аутоиммунной агрессии против эпителия междольковых и септальных желчных протоков, которая, вероятнее всего, реализуется с участием АМА под действием факторов внешней среды, среди которых лекарства и инфекции занимают ведущие позиции. Дальнейшее прогрессирование заболевания протекает по универсальному для всех холестатических заболеваний механизму – имеет место билиарный цитолиз гепатоцитов вследствие детергентного действия желчных кислот, накапливающихся в повышенных концентрациях в печеночных клетках из-за механической блокады желчотока на фоне прогрессирующей деструкции мелких внепеченочных желчных протоков. Основной механизм деструкции гепатоцитов с распространением фиброза связан с повреждением мембран митохондрий токсичными желчными кислотами, что приводит к уменьшению синтеза АТФ с последующим неконтролируемым поступлением ионов кальция в цитоплазму гепатоцитов и активацией кальцийзависимых гидролаз (протеиназ, липаз),

осуществляющих лизис мембран органелл и клеточной стенки гепатоцитов. Результатом прогрессирования заболевания становится медленное формирование ПБЦ.

Клиническая картина.

Заболевание встречается преимущественно у женщин, чаще в возрасте старше 35 лет. Отличительная особенность ПБЦ – относительно редкая заболеваемость мужчин (10-15% в общей заболеваемости ПБЦ).

Начальная стадия.

Кожный зуд – наиболее характерный начальный симптом ПБЦ, наблюдающийся у большинства больных. Вначале он имеет перемежающийся характер, затем становится постоянным, усиливается после теплой ванны и ночью. Кожный зуд сочетается с желтушным окрашиванием кожи и склер, но часто он предшествует желтухе, иногда за несколько месяцев и даже лет.

Темно-коричневая *пигментация кожи* вначале в области лопаток, а затем диффузная у большинства больных наблюдается на начальных стадиях болезни. Ее связывают с отложением меланина.

Желтуха холестатического типа, медленно нарастающая, выявляется как ранний симптом заболевания у 47-59% больных. Четкого параллелизма между окрашиванием кожных покровов и зудом почти нет. Желтуха, появляющаяся в момент установления диагноза и быстро нарастающая, может рассматриваться как прогностически неблагоприятный симптом, указывающий на быстрое прогрессирование болезни.

Ксантелазмы на ранних стадиях определяются у 20-30% больных. Их образование прямо зависит от уровня и длительности гиперхолестеринемии. Снижение уровня холестерина у ряда больных сопровождается исчезновением ксантелазм.

Внепеченочные знаки – «печеночные» ладони, сосудистые звездочки имеются лишь у отдельных больных; они всегда единичные. У большинства наблюдавшихся мужчин выявляли гинекомастию.

Гепатомегалия обычно незначительная, выявляется у большинства больных. Печень выступает на 1,5-3 см из-под реберной дуги, плотная, с гладким краем.

Спленомегалия наблюдается у половины больных, у некоторых она преходящая и зависит от фазы обострения или ремиссии, не сочетается с явлениями гиперспленизма. На ранних стадиях деминерализация костей проявляется болью в пояснице, ребрах, суставах.

Развернутая стадия.

В развернутой стадии ПБЦ *неспецифические симптомы* заболевания резко выражены. Больных беспокоит резко выраженная общая слабость, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, значительное снижение массы тела, отсутствие аппетита.

В этой стадии продолжается мучительный *кожный зуд*. Пигментированная кожа утолщается, грубеет, особенно в области ладоней и на подошвах, в далеко зашедшей стадии появляется плотный отек кожи (напоминающий склеродермию, сходство еще более усиливает пигментация). Видны следы многочисленных расчесов, которые могут инфицироваться. Возможна пигментация ногтей и утолщение их в виде часовых стеклышек, концевые фаланги пальцев кистей утолщаются в виде барабанных палочек. Характерны ксантелазмы, появление «печеночных ладоней» и «сосудистых звездочек».

Увеличение печени и селезенки. В развернутой стадии ПБЦ печень резко увеличивается, становится плотной, край ее заостряется. Значительно увеличиваются размеры селезенки, у некоторых больных развивается синдром гиперспленизма.

В развернутой стадии ПБЦ характерно развитие *синдрома портальной гипертензии*, в частности, определяются варикозно расширенные вены пищевода и желудка, возможны кровотечения из них.

Синдром мальабсорбции жирорастворимых витаминов. Нарушение секреции и экскреции желчи приводит к атрофии ворсинок тонкого

кишечника и развитию синдрома мальабсорбции жирорастворимых витаминов D, A, K. Дефицит витамина D проявляется следующей симптоматикой:

- развивается остеопороз, для которого характерны боли в суставах («билиарный ревматизм»), костях, ребрах, позвонках; патологические переломы; кифозы; обнаружение зон разрежения костной ткани на рентгенограммах костей;
- разрушается твердая пластина зубов, расшатываются и выпадают зубы.

Уменьшение всасывания витамина A способствует трофическим нарушениям кожи, увеличению ее сухости, а также нарушениям зрения.

Нарушение всасывания витамина K способствует развитию геморрагического синдрома, что усугубляется также нарушением синтеза в печени протромбина и других прокоагулянтов.

Системные проявления. Под системными поражениями при хронических диффузных заболеваниях печени, в том числе ПБЦ, понимают внепеченочные поражения, обусловленные иммунными механизмами.

В последние десятилетия установлен широкий спектр патологии, сопутствующей ПБЦ. В современной гепатологии внепеченочные системные проявления рассматриваются как характерные признаки ПБЦ.

Для общей характеристики внепеченочных поражений при ПБЦ достаточно полноценной представляется их классификация по патогенетическому механизму развития. С определенной условностью можно выделить 2 группы системных проявлений ПБЦ. 1-я представлена патологией, обусловленной реакциями гиперчувствительности замедленного типа, сочетающимися с иммунокомплексными реакциями. Это поражение суставов, скелетных мышц; миокардит, перикардит; поражение легких (фиброзирующий альвеолит, васкулиты, гранулематоз); панкреатит, гастрит; синдром Шегрена, тубулоинтерстициальный нефрит. 2-я группа объединяет патологию преимущественно иммунокомплексного генеза, которая является чрезвычайно полиморфной. Она обусловлена главным образом васкулитами,

развивающимися вследствие повреждающего воздействия иммунных комплексов,, содержащих антигены вируса и антитела к ним. В зависимости от калибра вовлеченных в процесс сосудов (венулы, капилляры, артериолы, мелкие и средние артерии) возникают различные поражения – кожные васкулиты, синдром Рейно, хронический гломерулонефрит.

Частое сочетание ПБЦ с заболеваниями ревматического круга - диффузными заболеваниями соединительной ткани – позволило ряду авторов отнести ПБЦ к «коллагеновым болезням» и считать ПБЦ системным заболеванием, в основе которого лежит единый генерализованный аутоиммунный процесс. До настоящего времени учение о ПБЦ как о многосистемном страдании развивалось в основном в направлении изучения *синдрома Шегрена*; по образному выражению одного из авторов, ПБЦ является «родственником» диффузных болезней соединительной ткани, представляя собой синдром «сухих желез» - генерализованного поражения секреторного эпителия экзокринных желез (билиарного, слезного, слюнного, панкреатического, кишечного). Вовлечение слезных и слюнных желез при синдроме Шегрена наиболее часто клинически проявляется сухим кератоконъюнктивитом, ксеростомией, снижением слезоотделения при пробе Ширмера, рецидивирующим паротитом и сухостью кожи. Генерализация процесса сопровождается вовлечением слизистых оболочек носа, глотки, гортани, трахеи и бронхов, желудочно-кишечного и мочеполового трактов.

Эндокринные нарушения проявляются нарушением функции яичников у женщин (аминорея, дисменорея), нарушением функции яичек у мужчин (снижение *libido sexualis*, половая слабость, редукция вторичных половых признаков, атрофия яичек, уменьшение размеров полового члена); развитием гипопункции коры надпочечников; гипоталамуса; недостаточностью инкреторной функции поджелудочной железы в виде нарушенной толерантности к глюкозе или манифестного сахарного диабета.

Терминальная стадия.

Клинические проявления в терминальной стадии значительно более выраженные и неуклонно прогрессирующие. Характерны выраженные явления декомпенсированной портальной гипертензии (отеки, асцит, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, желудка, геморроидальных вен), истощение больных, тяжело протекающий синдром мальабсорбции, поражение почек. Прогрессирует печеночная, гепаторенальная недостаточность, развивается тяжелая печеночная энцефалопатия, которая заканчивается печеночной комой.

Основными причинами смерти больных ПБЦ являются печеночная кома, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, желудка.

Лабораторные и инструментальные данные.

1. *Общий анализ крови:* анемия, увеличение СОЭ, в активном периоде заболевания возможен лейкоцитоз, при развитии синдрома гиперспленизма – панцитопения.
2. *Общий анализ мочи:* протеинурия, билирубиносурия, отсутствие уробилина. Анализ кала на стеркобилин слабо положительный или отрицательный, кал слабо окрашен или обесцвечен (ахолия).
3. *Биохимический анализ крови:* характерен синдром холестаза - гипербилирубинемия за счет прямой фракции; увеличение содержания в крови щелочной фосфатазы, 5-нуклеотидазы, γ -глутамилтранспептидазы, желчных кислот, меди, холестерина, β -липопротеинов, фосфолипидов, неэстерифицированных жирных кислот; уменьшение содержания в крови железа; повышается активность аминотрансфераз в сыворотке крови, увеличивается содержание γ - и β -глобулинов, снижается уровень альбуминов.
4. *Иммунологический анализ крови:* снижено общее количество Т-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов. Характерно повышение количества циркулирующих иммунных комплексов. Увеличено содержание в крови IgM, нередко также IgA и IgG.

Чрезвычайно характерно обнаружение антимитохондриальных антител (АМА). Титр АМА коррелируют со степенью активности, стадией и гистологическими проявлениями ПБЦ.

5. *УЗИ печени и желчевыводящих путей*: увеличение печени, неизмененные крупные желчные протоки. Возможно обнаружение камней в желчевыводящих путях.
6. *УЗИ селезенки*: спленомегалия.
7. *ФЭГДС*: в стадии сформировавшегося цирроза печени обнаруживаются варикозно расширенные вены пищевода и желудка.
8. *Пункционная биопсия печени*: расширение, инфильтрация и фиброз портальных полей, внутридольковые септы, небольшие псевдодольки, уменьшение количества междольковых желчных протоков, холестаза. Характерно значительное увеличение содержания меди в тканях печени.
9. *Радиоизотопная гепатография* с бенгальской розовой, меченной I^{131} , выявляет резкое нарушение экскреторной функции печени.
10. *Инфузионная холангиография* (выполняется при гипербилирубинемии, не превышающей норму в 3-4 раза): выявляет неизмененные внепеченочные желчные ходы.

Диагностические критерии ПБЦ

1. Интенсивный кожный зуд, клиническое подозрение на основании наличия внепеченочных проявлений (сухой синдром, ревматоидный артрит и др.).
2. Повышение уровня ферментов холестаза в 2-3 раза по сравнению с нормой.
3. Нормальные внепеченочные желчные ходы при УЗИ.
4. Обнаружение антимитохондриальных антител в титре выше 1:40.
5. Повышение уровня IgM в сыворотке крови.
6. Характерные изменения в пунктате печени.

Диагноз ПБЦ ставят при наличии 4-го и 6-го критериев или трех – четырех указанных признаков.

Дифференциальный диагноз

Наиболее часто ПБЦ печени приходится дифференцировать со вторичным билиарным циррозом, первичным склерозирующим холангитом, хроническим активным гепатитом с холестатическим синдромом, раком печени и желчевыводящих путей, холестазом, обусловленным приемом лекарственных средств.

Наиболее важна дифференциация ПБЦ от *обструкции внепеченочных желчных ходов*, так как нередко больные ПБЦ подвергаются неоправданной лапаротомии по поводу предполагаемой подпеченочной желтухи, а правильный диагноз ставят лишь после операционной биопсии печени. Основой диагностики в этих случаях является использование УЗИ (обнаружение камня, опухоли, сдавления извне общего печеночного протока, холедоха), РПХГ, компьютерной томографии.

Для дифференциального диагноза ПБЦ с *первичным склерозирующим холангитом, перихолангитом, гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков, врожденным фиброзом печени* наряду с исследованием антимитохондриальных антител необходима прямая визуализация билиарного дерева.

Дифференциальная диагностика первичного билиарного цирроза печени и *активного гепатита с синдромом холестаза* представлена в табл.

В некоторых случаях ПБЦ приходится разграничивать с *хроническим холестазом*, вызванным лекарствами. В отличие от ПБЦ лекарственный холестатический гепатит протекает с менее выраженной деструкцией междольковых желчных ходов и нерезкой клеточной инфильтрацией портальных трактов, антимитохондриальные антитела отсутствуют, отмена лекарств (стероидные анаболические средства, аминазин, оральные контрацептивы, метилтестостерон, хлорпропамил, бутамид, сульфаниламиды и др.) чаще всего приводит к обратному развитию процесса.

ВТОРИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Вторичный билиарный цирроз печени – это цирроз, развивающийся вследствие длительного нарушения оттока желчи на уровне крупных внутрипеченочных желчных протоков. Причиной ВБЦ служат желчнокаменная болезнь, воспалительные и рубцовые сужения желчевыводящих путей, первичные и метастатические опухоли гепатопанкреатодуоденальной зоны, врожденные пороки развития внепеченочных желчных путей.

К развитию вторичного билиарного цирроза печени приводят частичные, часто рецидивирующие затруднения оттока желчи. Полная обтурация желчных протоков либо ликвидируется оперативным путем, либо (если операция не произведена или невозможна) приводит к смерти до развития билиарного цирроза печени.

Основными патогенетическими факторами вторичного билиарного цирроза печени являются: инициальный холестаз; поступление компонентов желчи в перидуктальные пространства в связи с желчной гипертензией из-за механической обструкции желчевыводящих путей; перилобулярный фиброз. Полная гистологическая картина цирроза печени развивается не всегда. Аутоимунные механизмы участия в развитии вторичного билиарного цирроза печени не принимают.

Клиническая картина

1. Интенсивный *кожный зуд* – часто является первым клиническим проявлением.
2. Достаточно рано развивается интенсивная *желтуха*, постепенно еще более нарастающая. Она сопровождается проявлением темной мочи (за счет билирубинемии) и обесцвечиванием кала (ахолия).
3. У большинства больных появлению желтухи предшествует интенсивный *болевой синдром*.

4. Довольно часто имеется инфекционный холангит, сопровождающийся *повышением температуры тела* до 39-40°C, ознобами и потливостью.
5. *Печень* увеличена, плотна, значительно болезненна при пальпации (при обострении желчнокаменной болезни, наличии инфекционного холангита).
6. *Селезенка* увеличена в ранние сроки заболевания при наличии инфекционного холангита, в остальных случаях спленомегалия отмечается на стадии сформировавшегося цирроза печени.
7. На поздних стадиях формируются классические признаки цирроза печени – проявления *печеночно-клеточной недостаточности* и *портальной гипертензии*.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: анемия, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (особенно выражен при инфекционном холангите).
2. ОАМ: протеинурия, появление в моче билирубина, что обуславливает темный цвет мочи.
3. БАК: гипербилирубинемия за счет конъюгированной фракции, снижение содержания альбумина, увеличение – α_2 - и β -глобулинов, реже γ -глобулинов, повышение тимоловой и снижение сулемовой пробы. Биохимический синдром холестаза.
4. ИФА крови: без существенных изменений.
5. УЗИ печени и желчевыводящих путей: увеличение печени, наличие препятствия для оттока желчи в крупных желчевыводящих путях (печеночные протоки, общий печеночный проток, холедох) в виде камня, опухоли и др.
6. РПХГ: наличие препятствия для оттока желчи в желчевыводящих путях.
7. Пункционная биопсия печени: пролиферация холангиол, воспалительная инфильтрация портальных трактов. Дольковое строение печени может оставаться нормальным, регенерация выражена мало, развивается перидуктальный фиброз.

ЛЕЧЕНИЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Цирроз печени под влиянием адекватного лечения не должен прогрессировать, даже, если он необратим. В лечении больных большая роль отводится базисной терапии, купированию симптомов болезни, предупреждению осложнений.

При компенсированном циррозе печени ограничения в питании не предусматриваются (рациональная диета, нормализация процессов пищеварения и всасывания, устранение кишечного дисбактериоза). Больные могут выполнять работы, не связанные с вынужденным положением тела, длительной ходьбой или стоянием, воздействием высокой или низкой температуры, значительными ее колебаниями.

При портальной гипертензии следует избегать физических усилий, вызывающих повышение внутрибрюшного давления.

При выраженной активности и декомпенсации процесса показаны постельный режим и стационарное лечение.

При малейших проявлениях печеночной энцефалопатии уменьшается белковое питание (до 40,0 г в день с равномерным распределением), а при наличии асцита предписывается бессолевая диета.

Недостаточность питания, диспептические явления устраняются не только с помощью рационального питания, но и с помощью назначения ферментных препаратов, не содержащих желчные кислоты (панкреатин, креон, панцитрат, мезим-форте и др.). По показаниям назначают эубиотики (энтеро-седив, интестопан, интетрикс), бактисубтил, бификол и др.

Запрещается проведение нагрузочных исследований, бальнео- и физиопроцедур, инсоляций, вакцинаций, прием гепатотоксичных медикаментозных препаратов, в том числе нестероидных противовоспалительных средств, психотропных, седативных, опиатов. Максимальное ограничение медикаментов относится также и к лекарственным травам. Из лекарственного арсенала исключают средства с желчегонным эффектом, которые повреждают паренхиму печени.

Большое значение имеют профилактика и раннее энергичное лечение сопутствующих заболеваний, в том числе интеркуррентных инфекций. В связи с этим рекомендуется профилактически назначать антибиотики при проведении любых инструментальных манипуляций, при легких инфекционных процессах.

Больные в неактивной компенсированной стадии цирроза в медикаментозной терапии не нуждаются.

Препараты, улучшающие обмен печеночных клеток.

Витаминотерапия – рекомендуется в виде сбалансированных поливитаминных комплексов: *ундевит*, *декамевит*, *эревит* по 1-2 таблетки 3 раза в день, *олиговит* по 1 таблетке в день. Лечение поливитаминными препаратами проводится в течение 1-2 месяцев с повторением курса 2-3 раза в год.

Лечение рибоксином – препарат улучшает синтез белка в тканях, в том числе и в гепатоцитах, принимается по 1-2 таблетки 3 раза в день в течение 1-2 месяцев.

Лечение липоевой кислотой и эссенциале. *Липоевая кислота* - кофермент, участвующий в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α -кетокислот, играет важную роль в процессе образования энергии, улучшает метаболизм липидов и углеводов и функциональное состояние гепатоцитов.

Эссенциале – комплексный препарат в капсулах, содержит фосфолипиды, линолевую кислоту, витамины В₁, В₂, В₁₂, Е, РР, натрия пантотенат. Стабилизирует мембраны гепатоцитов, подавляет перекисное окисление липидов, значительно улучшает функциональную способность печени.

Дозы липоевой кислоты и эссенциале зависят от выраженности печеночно-клеточной недостаточности. В субкомпенсированной стадии ЦП липоевую кислоту (липамид) назначают внутрь после еды по 0,025 г

(1таблетка) 4 раза в день. Курс лечения – 45-60 дней Эссенциале назначают по 1-2 капсулы 3 раза в день перед едой или во время еды в течение 30-40 дней.

В декомпенсированной стадии ЦП при энцефалопатии, асците или выраженном геморрагическом синдроме дозу липоевой кислоты увеличивают до 2-3 г в сутки. Курс лечения составляет 60-90 дней. Прием внутрь сочетают с внутримышечным или внутривенными вливаниями 2-4 мл 2% раствора липоевой кислоты в течение 10-20 дней. В активной и декомпенсированной стадиях ЦП лечение эссенциале нужно начинать и комбинированного парентерального введения препарата и назначения капсул внутрь. Эссенциале принимают по 2-3 капсулы 3 раза в день одновременно с внутривенным капельным введением 10-20 мл 2-3 раза в сутки на 5% растворе глюкозы. Курс комбинированного лечения составляет от 3 недель до 2 месяцев. По мере исчезновения явлений печеночно-клеточной недостаточности переходят к приему только капсул. Общая продолжительность курса лечения составляет 3-6 месяцев. Лечение эссенциале оказывает положительное влияние на функциональное состояние гепатоцитов, внутрипеченочное кровообращение и динамику асцита. Может наблюдаться усиление проявлений холестатического синдрома. При холестазах лечение эссенциале не проводится.

Кокарбоксилаза – коферментная форма витамина В₁, участвует в процессах углеводного обмена, в карбоксилировании и декарбоксилировании α-кетокислот. Вводится внутримышечно по 50-100 мг 1 раз в день в течение 15-30 дней.

Флавинад – кофермент, который образуется в организме из рибофлавина, участвует в окислительно-восстановительных процессах, обмене аминокислот, липидов, углеводов. Вводят внутримышечно по 0,002 г 1-3 раза в день в течение 10-30 дней. Курсы лечения можно повторять 2-3 раза в год.

Витамин E – природное антиоксидантное средство, активно ингибирует свободнорадикальное окисление липидов, уменьшает накопление продуктов перекисного окисления липидов и тем самым снижает повреждающее влияние их на печень. Принимается внутрь в капсулах по 0,2 мл 50% раствора (по 1 капсуле) 2-3 раза в день в течение 1 месяца или вводится внутримышечно по 1-2 мл 10% раствора 1 раз в день.

В субкомпенсированной и декомпенсированной стадиях цирроза, особенно алкогольной этиологии, хороший эффект оказывает *легалон* в дозе 210-420 мг в сутки, курсами 3-6 мес.

Трансфузионная терапия. При развитии гепатоцеллюлярной недостаточности, выраженном холестатическом синдроме, прекоматозном состоянии проводится дезинтоксикационная терапия с помощью внутривенных капельных вливаний 300-400 мл *гемодеза* (на курс 5-12 трансфузий), 500 мл 5% *глюкозы* в день (вместе с 50-100 мг кокарбоксилазы). При выраженной гипоальбуминемии переливаются растворы *альбумина* (по 150 мл 10% раствора внутривенно капельно 1 раз в 2-3 дня, 4-5 вливаний). При недостаточности белковообразовательной функции печени, выраженном похудании, симптомах интоксикации показано внутривенное капельное вливание растворов аминокислот – *полиамина, инфезола, неоальвезина* и др. Однако при тяжелой печеночной недостаточности многие гепатологи считают противопоказанным введение этих препаратов. Это обусловлено тем, что в них содержатся ароматические аминокислоты фенилаланин, тирозин, триптофан, уровень которых в крови при печеночной недостаточности значительно повышается. Накопление избытка этих аминокислот способствует накоплению в ЦНС ложных нейротрансмиттеров: октопамина, фенилэтиламина, тирамина, фенилэтиноламина и серотонина, которые приводят к угнетению нервной системы, развитию энцефалопатии.

С дезинтоксикационной целью больным ЦП показано также внутривенное капельное вливание *изотонического раствора натрия хлорида, раствора Рингера*.

Патогенетическое лечение

Для патогенетического лечения применяются глюкокортикоиды и негормональные иммунодепрессанты. Они обладают противовоспалительным действием и подавляют аутоиммунные реакции. Больным компенсированным или субкомпенсированным неактивным или с минимальной активностью ЦП не показаны глюкокортикоиды и иммунодепрессанты.

Лечение цирроза печени глюкокортикоидами. При активных компенсированных и субкомпенсированных ЦП глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное, антиоксидантное и иммунодепрессантное действие на специфические рецепторы иммунокомпетентных клеток. Это сопровождается торможением синтеза простагландинов и других медиаторов воспаления, а также фактора активации Т-лимфоцитов, вырабатываемого моноцитами. Наиболее целесообразно использование *преднизолона, урбазона, метипреда*.

Начальная суточная доза *преднизолона* при циррозах с умеренной активностью составляет 15-20 мг, при резко выраженной активности – 20-25 мг. Максимальную дозу назначают в течение 3-4 недель до уменьшения желтухи и снижения активности aminотрансфераз в 2 раза. Всю суточную дозу рекомендуется принимать после завтрака, так как пик суточной секреции глюкокортикоидов приходится на утренние часы.

Доза *преднизолона* снижается медленно, не более чем на 2,5 мг каждые 10-14 дней под контролем тимоловой пробы, уровня γ -глобулинов и иммуноглобулинов сыворотки крови. Только через 1-2 месяца переходят на поддерживающие дозы (7,5-10 мг). Длительность курса лечения составляет от 3 месяцев до нескольких лет.

Короткие курсы *преднизолонотерапии* (20-40 дней) показаны при гиперспленизме.

При декомпенсированном циррозе печени любой этиологии лечение глюкокортикоидами не показано, особенно в терминальной стадии. Глюкокортикоиды в этой ситуации способствуют присоединению инфекционных осложнений и сепсиса, изъязвлению желудочно-кишечного тракта, остеопороза, а также уменьшению продолжительности жизни больных.

Противопоказания к назначению глюкокортикоидов: сахарный диабет, обострение язвенной болезни, желудочно-кишечные кровотечения, активные формы туберкулеза легких, гипертоническая болезнь с высоким уровнем артериального давления, склонность к инфекционным, септическим заболеваниям, хронические бактериальные, вирусные и паразитарные инфекции, системные микозы, злокачественные опухоли в анамнезе, катаракта, эндогенные психозы.

Лечение цирроза печени делагиллом. Делагил показан при умеренно выраженной активности цирроза, а также при резко выраженной активности, если имеются противопоказания к назначению глюкокортикоидов. Назначают делагил в дозе 0,37-0,5 в сутки (1^{1/2}-2 таблетки).

Оправдана комбинированная терапия преднизолоном (5-15 мг) и делагиллом (0,25-0,5 г). Такая терапия оказывает более благоприятное действие на биохимические показатели и позволяет проводить многолетнюю поддерживающую терапию без риска осложнений.

Лечение азатиоприном. Негормональный иммунодепрессант азатиоприн (имуран) обладает противовоспалительным и иммунодепрессантным эффектом. Азатиоприн применяется только на ранней стадии активного цирроза в комбинации с преднизолоном. Азатиоприн является гепатотоксичным и угнетающим костномозговое кроветворение препаратом и его целесообразно использовать лишь при необходимости снизить дозу преднизолона.

Лечение асцита при циррозе печени

Лечение асцита прежде всего должно быть направлено на устранение причин, его вызвавших, если это возможно.

Основные данные, с помощью которых оцениваются результаты лечения:

1. Ежедневное взвешивание.
2. Ежедневное измерение окружности живота.
3. Тщательное сопоставление количества выпитой жидкости и выделенной мочи.
4. Регулярный контроль за электролитами, мочевиной и креатинином крови.
5. Повторные физикальные осмотры с целью выявления возможных осложнений основного заболевания и оценки эффективности проводимой терапии.

Основу лечения асцита составляет соблюдение постельного режима и диеты. Поскольку у больных с синдромом портальной гипертензии (СПГ), в рамках которой и формируется асцит, отмечается выраженная активация ренин-ангиотензиновой системы и симпатической нервной системы со снижением эффективного почечного кровотока и задержкой натрия и воды, то принципиальной представляется рекомендация соблюдения строгого постельного режима, тем более что доказано: физическая активность при асците усугубляет снижение почечной функции. Вторым шагом в лечении больных с СПГ являются бессолевая диета и коррекция водного баланса, поскольку баланс натрия и воды в организме поддерживается почками, а в условиях неадекватной их функции регуляция может осуществляться с помощью контроля поступления соли и воды в организм. У больных с минимальным и умеренным асцитом необходимо ограничить прием поваренной соли до 1-1,5 г/сут, при напряженном асците – до 0,5-1 г/сут, а также потребление жидкости до 1,5 л/сут.

Основу фармакологического лечения асцита составляют диуретические препараты. Назначают *верошпирон* в возрастающих дозах (от 50 до 400 мг/сут), который конкурирует с альдостероном за связывание с минералокортикоидным рецептором в эпителии собирательных трубочек. Антагонистам альдостерона присуще медленно нарастающее действие (2-4 дня) с длительным эффектом даже после отмены (48-72 ч). При малой эффективности монотерапии верошпироном могут быть добавлены натрийуретики (*фуросемид* – 20-160 мг/сут, *урегит* – 50-100 мг/сут), характеризующиеся быстрым (0,5-1 ч), но коротким (4-8 ч) действием. Рациональна комбинация альдактона с *гипотиазидом*, так как она обеспечивает блокаду реабсорбции натрия в проксимальных и дистальных отделах канальцев почек. Гипотиазид назначают в дозе 50-100 мг в день 2-3 дня в неделю с последующим перерывом.

Критерием эффективности проводимой терапии служит положительный водный баланс, составляющий 200-400 мл/сут при малом объеме асцита и 500-800 мл/сут – при отечно-асцитическом синдроме. Диуретическую терапию, особенно при присоединении петлевых диуретиков, необходимо проводить под тщательным контролем электролитного состава сыворотки крови и мочи. Положительный водный баланс, превышающий 1000 мл/сут (форсированный диурез), сопровождается риском возникновения электролитных нарушений с развитием мышечной слабости, судорог, а нередко и провоцированием или усугублением проявлений печеночной энцефалопатии и гепаторенального синдрома (контроль уровня креатинина).

Падение веса более 1 кг/сут свидетельствует об адекватности лечения, которое следует продолжить без изменения.

При купировании асцита целесообразно продолжить гипонатриевую диету и диуретическую терапию минимально поддерживающими дозами верошпирона, однако нередко при длительном его приеме развивается

болезненная гинекомастия. В такой ситуации альтернативой верошпирону может быть *амилорид*.

При упорном асците можно рекомендовать на 1-2 дня следующие комбинации мочегонных средств (указаны суточные дозы):

1. фуросемид 80 мг+гипотиазид 100 мг+альдактон 200 мг;
2. фуросемид 80 мг+бринальдикс 40 мг+альдактон 200 мг;
3. фуросемид 80 мг+оксодолин 100 мг+альдактон 200 мг.

При неэффективности комбинированной терапии и у больных с напряженным асцитом методом выбора становится депривация (ограничение приема жидкости до 0,8-1,2 л/сут, особенно при наличии гипонатриемии) в сочетании с дозированным парацентезом с удалением 4-6 л асцитической жидкости и обязательным внутривенным введением плазмозаменителей (*раствор альбумина* из расчета 6-8 г на 1 л удаленного асцита) для предотвращения значимых циркуляторных нарушений, ведущих к усугублению или развитию печеночной энцефалопатии или гепаторенального синдрома. При неудаче данной терапии и сохранении гипонатриемии можно попытаться использовать ультрафильтрацию.

В настоящее время для лечения рефрактерного асцита все шире используется трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт (ТВПШ), позволяющий контролировать сброс портальной крови в нижнюю полую вену путем создания искусственного портокавального анастомоза, что в значительной степени снижает давление в портальной системе. ТВПШ чаще является своеобразным «мостом» к трансплантации печени как наиболее адекватному методу лечения собственно заболевания печени в терминальной его стадии.

Лечение печеночной энцефалопатии

1. Элиминация этиологического фактора заболевания печени – тогда, когда это возможно (например, в случае алкогольного цирроза). При

циррозах вирусной этиологии назначение α -интерферона нередко вызывает усиление ПЭ, что ограничивает его применение. Однако для успешного исхода HBV-инфекции может использоваться нуклеотидный аналог ламивудин, подавляющий активность вируса и, как следствие, улучшающий функциональное состояние печени.

2. Элиминация триггерных и отягощающих факторов ПЭ – остановка кровотечения, коррекция гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного и электролитного баланса, ликвидация инфекции и т.д.

3. Санация кишечника. Очищение толстой кишки преследует цель удаления азотсодержащих субстанций, что особенно важно при желудочно-кишечных кровотечениях, пищевой перегрузке белком и запорах.

Эффективно применение высоких клизм, позволяющих очистить толстую кишку на максимальном протяжении, вплоть до слепой. Это может быть достигнуто путем перемены положения тела пациента: вводить раствор начинают в положении на левом боку, затем продолжают в позиции на спине с приподнятым тазом и завершают в положении на правом боку. Общий объем вводимого раствора должен быть не менее 1000 мл дважды в день. В качестве растворов используются натриево-ацетатный буфер (рН 4,5) или лактулоза (300 мл на 700 мл воды).

Пероральные слабительные при выраженной ПЭ лучше вводить через назогастральный зонд. Инфузия 1000 мл 10% раствора *маннитола* в течение 60-90 мин, вызывая осмотическую диарею, обеспечивает практически полную элиминацию кишечного содержимого на протяжении последующих 3-4 ч. В случае желудочно-кишечного кровотечения маннитол следует вводить через зонд до выделения из прямой кишки чистого раствора. Помимо маннитола может применяться 20-30% *сульфат магния* (50-100 мл), а также комплексный раствор, состоящий из гидрокарбоната натрия, хлорида натрия, хлорида калия, сульфата натрия и полиэтиленгликоля.

4. Диета. У больных с любой стадией ПЭ целесообразно ограничение поступления белка с пищей: при латентной форме – приблизительно до 40

г/сут (0,6 г/кг массы тела), на I-II стадиях – до 30 г/сут (0,4 г/кг), на III-IV стадиях оптимален перевод на зондовое и парентеральное питание с содержанием белка около 20 г/сут. В рационе больного ПЭ белок должен быть представлен преимущественно протеинами растительного происхождения и лактальбумином ввиду их лучшей переносимости. Растительные белки более богаты орнитином и аргинином и содержат меньше метионина и ароматических аминокислот. В отдельных случаях из рациона должны быть полностью исключены мясо, рыба, яйца и сыры. В то же время длительное и резкое ограничение поступления белка способствует распаду эндогенных протеинов, что ведет к повышению концентрации азотсодержащих соединений в крови, поэтому после улучшения состояния содержания белка в пище следует увеличить в среднем на 10 г в 3 дня. После ликвидации признаков ПЭ (в том числе по результатам психометрических тестов) суточное количество белка может быть доведено до 80-100 г/сут (1-1,5 г/кг). Необходимо учитывать, что у каждого больного циррозом свой порог переносимости пищевого белка и при белковой интолерантности его дефицит нужно восполнять парентеральными инфузиями.

Калорийность пищи (1800-2500 ккал/сут) обеспечивается адекватным поступлением жиров (70-140 г) и углеводов (280-325 г). Углеводы способствуют уменьшению концентрации аммиака и триптофана в плазме, однако следует помнить, что больным циррозом свойственно нарушение толерантности к глюкозе, что иногда требует назначения инсулина. Применение фруктозы, сорбитола и ксилитола нецелесообразно вследствие повышенного риска лактат-ацидоза.

Пища больного циррозом должна содержать также адекватные количества витаминов и микроэлементов; при нарушении всасывания жирорастворимых витаминов показано их парентеральное введение.

5. Медикаментозная терапия. Другим путем подавления образования аммиака является ингибция ферментов, освобождающих его, и подавление бактерий, продуцирующих эти ферменты. Целью лечения является

подавление бактерий, продуцирующих уреазу, аминокислотную оксидазу, дезаминазы аминокислот и ферменты, превращающие метионин в токсичные меркаптаны. Для выполнения этой задачи в терапии ПЭ могут быть использованы любые угнетающие кишечную флору антибиотики широкого спектра действия, выделяющиеся с желчью или транспортируемые в просвет кишечника в необходимой концентрации. С этой целью с давних пор применяется *неомицин*. Несмотря на то, что только небольшое количество этого препарата всасывается из кишечника, его можно обнаружить в крови больных, поэтому длительное применение неомицина может привести к снижению слуха или глухоте. Его назначают в дозе 4-6 г/сут не более 5-7 дней. Не менее эффективны в лечении ПЭ *ампициллин* в дозе 2-4 г/сут, *амоксициллин* в дозе 2 г/сут или *метронидазол* в дозе 800 мг/сут. Однако последний не следует применять в течение длительного времени из-за дозозависимого токсического действия на ЦНС.

Слизистая оболочка кишечника человека не содержит ферменты, расщепляющие синтетические дисахариды, такие как лактулоза или лактиол. Принимаемая перорально *лактuloза* достигает слепой кишки, в которой она расщепляется бактериями с образованием преимущественно молочной кислоты, в результате чего понижается рН каловых масс. Это способствует росту бактерий, расщепляющих лактозу, при этом рост аммониегенных микроорганизмов, в частности бактериоидов, подавляется. Лактулоза может «детоксицировать» жирные кислоты с короткой цепью, образующиеся при наличии крови и белков. В присутствии лактулозы и крови бактерии толстой кишки в основном расщепляют лактулозу. Это имеет особое значение при печеночной энцефалопатии, вызванной кровотечением. Кислая реакция каловых масс может уменьшить ионизацию и, следовательно, абсорбцию аммиака, а также аминов и других токсичных азотсодержащих соединений. В толстой кишке лактулоза более чем в 2 раза увеличивает образование растворимых соединений азота.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

I. Выявление и устранение факторов, способствующих развитию острой печеночной энцефалопатии

II. Уменьшение содержания аммиака.

A. Уменьшение аммиакогенного субстрата

1. Очищение желудочно-кишечного тракта: клизмы; слабительные
2. Уменьшение потребления белка
3. Уменьшение содержания мочевины
 - а) Улучшение функции почек
 - б) Диализ: гемодиализ; перитонеальный диализ

Б. Биохимическое превращение аммиака в менее токсичные формы

1. L–орнитин–L–аспартат

В. Подавление образования аммиака

1. Антибиотики
 - а) Невсасывающиеся антибиотики: неомицин, парамономицин
 - б) Адсорбируемые антибиотики: ампициллин, амоксициллин, метронидазол
2. Ацидификация кишечного содержимого: лактулоза, ацидифицирующие клизмы

Г. Препараты, модифицирующие соотношение нейромедиаторов: бромкриптин, флумазенил; аминокислоты с разветвленной цепью

Д. Поддерживающая терапия

1. Лечение инфекции: антибактериальное; хирургическое
2. Коррекция анемии и гипоксии
3. Коррекция нарушения электролитного баланса и pH
4. Исключение индуцирующих кому лекарств и манипуляций

В результате азот не абсорбируется в виде аммиака и уменьшается образование мочевины. При назначении лактулозы нужно стремиться к образованию у больного кислого кала без диареи. Препарат назначают в дозе 10-30 мл 3 раза в сутки, что приводит к двух- трехкратной дефекации полужидким калом. Побочные эффекты включают в себя метеоризм, диарею и боли в кишечнике. Диарея может быть настолько сильной, что уровень натрия в сыворотке крови превышает 145 ммоль/л, уровень калия снижается и развивается алкалоз. ОЦК уменьшается, в результате чего нарушается

функция почек. Такие осложнения развиваются особенно часто, если суточная доза препарата превышает 100 мл. Некоторые побочные эффекты могут быть связаны с примесью в сиропе лактулозы других сахаров.

В качестве дополнительного воздействия на патогенетические механизмы ПЭ применяются препараты, модифицирующие соотношение нейромедиаторов прямым (*бромокриптин, флумазенил*) или непрямым (аминокислоты с разветвленной цепью) путем. Бромокриптин представляет собой специфический агонист дофаминовых рецепторов с пролангированным действием. В сочетании с малобелковой диетой и лактулозой он приводит к улучшению клинического состояния, а также психометрических и электроэнцефалографических данных у больных с ПЭ. Флумазенил является антогонистом бензодиазепиновых рецепторов и вызывает временное, неустойчивое, но отчетливое улучшение состояния приблизительно у 70% больных с ПЭ на фоне цирроза печени. Рандомизированные исследования подтвердили этот факт и показали, что флумазенил может препятствовать действию лигандов, агонистов бензодиазепиновых рецепторов, которые образуются *in situ* в головном мозге при ПЭ. Развитие ПЭ сопровождается изменением соотношения между аминокислотами с разветвленной цепью и ароматическими аминокислотами. Для лечения острой и хронической ПЭ применяются инфузии растворов, содержащих большую концентрацию аминокислот с разветвленной цепью. Несмотря на отдельные исследования, показывающие, что указанные препараты, назначаемые внутрь, с успехом применяются при печеночной энцефалопатии, эффективность этого дорогостоящего метода остается спорной.

Долгое время воздействовать на уровень аммиака в крови, а, следовательно, и на выраженность энцефалопатии, можно было лишь опосредованно. Однако теперь в арсенале гепатологов появился препарат, эффективно контролирующей гипераммониемию за счет прямого взаимодействия с аммоний-ионом. Этот L-орнитин-L-аспартат (препарат

Гепат-Мерц фирмы Merz), который состоит из комбинации естественных для организма аминокислот L-орнитина и L-аспартата. Он способствует обезвреживанию аммиака в печени путем стимуляции нарушенного синтеза мочевины и глутамина. В норме аммиак обезвреживается, превращаясь в глутамин и далее в мочевины. Орнитин активирует необходимые для этого процесса ферменты карбамилфосфатсинтетазу и орнитинкарбамилтрансферазу, а сам, кроме того, участвует в синтезе мочевины в качестве необходимого компонента. При поражениях печени ферментные системы гепатоцитов угнетаются, детоксикация аммиака замедляется, растет гипераммониемия. Введение дополнительных количеств орнитина восстанавливает ферментную систему и поставляет необходимый субстрат для дальнейшего превращения аммиака в мочевины. Аспартат, также входящий в состав *Гепат-Мерц*, активирует синтез глутамина, нехватка которого является одним из звеньев патогенеза ПЭ. Эффективность препарата подтверждается работами многих ученых.

Препарат производится в виде гранулята (3 г активного вещества в одном порошке), а так же в ампулах для инфузий (5 г активного вещества). Это позволяет применять *Гепат-Мерц* per os или парентерально на любой стадии печеночной энцефалопатии, от латентной до коматозной.

Клинические исследования и многолетний опыт лечения печеночных заболеваний показали, что L-орнитин-L-аспартат достаточно хорошо переносится пациентами. Иногда при внутривенном введении наблюдается тошнота и редко рвота, которые имеют преходящий характер и исчезают при уменьшении скорости инфузий.

Поскольку образующаяся из излишков аммиака мочевины выводится почками, при применении *Гепат-Мерц* у больных с признаками почечной недостаточности (уровень креатинина сыворотки крови больше 3 мг%) противопоказано.

Новый подход в лечении печеночной энцефалопатии

В лечении печеночной энцефалопатии широко применяются выше упомянутое лекарственное средство *лактолоза*. Кроме достаточно выраженного клинического эффекта, следует отметить также невысокую стоимость. Однако побочные эффекты, в частности, диарея, метеоризм (до 20% случаев) делает применение лактулозы не всегда возможным, особенно у больных с сопутствующими поражениями кишечника.

Препарат *Гепат-Мерц* лишен свойственных лактулозе побочных действий, не уступая ей по эффективности, а при парентеральном применении даже превосходя по скорости достижения положительного результата. При этом Гепат-Мерц хорошо переносится, не вызывает привыкания и может применяться как угодно долго. Вместе с тем необходимо принимать во внимание тот факт, что Гепат-Мерц относится к категории недешевых препаратов, что делает его длительное применение весьма проблематичным для недостаточно обеспеченных слоев населения. Именно с целью достижения оптимального фармакоэкономического эффекта предлагается следующая ориентировочная схема комбинированного применения препаратов *Гепат-Мерц* и *лактолозы*. Суть ее состоит в назначении препарата Гепат-Мерц в начале лечения при более выраженных симптомах печеночной энцефалопатии, когда необходимо более быстрый клинический эффект. Одновременно с этим следует добавлять лактулозу небольшими дозами (по 3-5 г в день). В течение 2-3 недель лечения больного препаратом Гепат-Мерц постепенно повысить дозировку лактулозы до 30-50 г в день. При достижении объективного улучшения состояния больного возможно снижение дозы препарата Гепат-Мерц до минимальной поддерживающей (по 1 порошку в сутки) при продолжении применения лактулозы в указанных или даже меньших количествах.

Лечение синдрома гиперспленизма.

Гиперспленизм – снижение в крови форменных элементов (лейкопения, анемия, тромбоцитопения) у больных циррозом печени с гепатоспленомегалией. Развитие гиперспленизма обусловлено поражением ретикулоэндотелиальной системы, спленогенным торможением костно-мозгового кроветворения, образованием антител к форменным элементам крови, повышенным разрушением эритроцитов в селезенке.

Для повышения числа лейкоцитов в крови применяются стимуляторы лейкопоэза – *нуклеиновокислый натрий* по 0,3 г 3-4 раза в день от 2 недель до 3 месяцев; *пентоксил* по 0,2 г 3 раза в день в течение 2-3 недель.

При отсутствии эффекта от применения стимуляторов лейкопоэза, а также при выраженной панцитопении назначается *преднизолон* в суточной дозе 20-40 мг в течение 2-3 месяцев с постепенным последующим снижением дозы. При критическом снижении числа эритроцитов и тромбоцитов (уровень гемоглобина ниже 50 г/л, число тромбоцитов $50 \cdot 10^9/\text{л}$ и ниже) производится *переливание эритроцитарной и тромбоцитарной массы*. При отсутствии эффекта от вышеизложенных методов лечения при резко выраженном гиперспленизме, геморрагическом и гемолитическом синдромах производится *спленэктомия* или *эмболизация селезеночной артерии*.

Лечение кожного зуда и холестатического синдрома.

Кожный зуд – важнейший клинический симптом желтухи, обусловлен высоким уровнем в крови желчных кислот. Соли желчных кислот, особенно дигидроксилированных и неконъюгированных, накапливаются в коже и вызывают раздражение окончаний кожных нервов. Согласно другой гипотезе, мембраны гепатоцитов повреждаются накапливающимися в печени желчными кислотами, вследствие чего из гепатоцитов выходят неидентифицированные соединения, которые обуславливают зуд.

При кожном зуде используют следующие средства.

Холестирамин, колестипол – ионообменная смола, принятая внутрь, связывает желчные кислоты в виде прочного комплекса в кишечнике, далее этот комплекс выводится с фекалиями. Суточная доза препарата составляет 10-16 г (по 1 чайной ложке на стакан воды или сока 3 раза в день), его принимают за 40 минут до завтрака и за 40 минут до обеда, т.е. в те часы, когда в кишечник поступает наибольшее количество желчных кислот. Длительность курса лечения индивидуальная и колеблется от 1 месяца до нескольких лет. Зуд кожи ослабевает на 6–30-й день после начала лечения и исчезает спустя 10 дней – 2 месяца. При нормализации уровня желчных кислот в крови зуд полностью исчезает. При выраженных явлениях печеночно-клеточной недостаточности лечение холестирамином нецелесообразно. Длительное применение холестирамина может способствовать развитию остеопороза, так как повышается экскреция кальция с мочой.

Билигнин – отечественный препарат, получаемый из древесины, тормозящий реабсорбцию желчных кислот в кишечнике и оказывающий противозудный эффект, иногда более выраженный, чем у холестирамина. Доза препарата составляет 5-10 г на прием. Назначается 3 раза в сутки за 30-40 минут до еды. Длительность курса лечения – 1-3 месяца.

При отсутствии этих препаратов можно применять *активированный уголь* до 10-20 г в сутки (адсорбирует желчные кислоты в кишечнике).

Холестирамин, билигнин уменьшают также проявления холестатического синдрома.

Рифампицин – стали применять для лечения кожного зуда в последние годы. Этот препарат повышает активность печеночных микросомальных ферментов, способствуя тем самым ускорению сульфоксидации ди- и моногидроксилированных желчных кислот с их последующей элиминацией с мочой и усилению метаболизма нежелчнокислотных пруритогенных субстанций. Для длительного применения рекомендуется суточная доза 10

мг/кг. Зуд исчезает у 80 % больных в течение 7-14 дней, у остальных интенсивность его значительно снижается. В дальнейшем на фоне проводимой терапии зуд не возобновляется. У 10 % больных отмечаются побочные действия: токсический гепатит с повышением активности трансаминаз, разрешающийся после отмены рифампицина; аллергические реакции (эозинофилия, кожные сыпи, отек Квинке и др.).

Метронидазол – установлено, что пульс-терапия метронидазолом (трихополом) по 250 мг 3 раза в день в течение недели приводит к быстрому исчезновению зуда у больных желтухой, ранее рефрактерных как к урсодезоксихолевой кислоте, так и к холестирамину.

Антипруритозный эффект метронидазола связывают также с изменением бактериального метаболизма желчных кислот в кишечнике у больных с холестазом. Зуд возобновляется через 4-6 недель после отмены метронидазола, что, по-видимому, совпадает с бактериальной реколонизацией тонкой кишки. Повторный короткий курс лечения метронидазолом приводит к ликвидации зуда.

Урсодезоксихолевая кислота – используется в качестве базисного (патогенетического) средства, но также для лечения кожного зуда. Препарат назначается в дозе 12-15 мг/кг в сутки. Под влиянием 6-месячной терапии у большинства больных уменьшается кожный зуд, снижается уровень билирубина, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, аминотрансфераз в крови.

Антигистаминные средства (димедрол, диазолин, тавегил, супрастин, пипольфен) – вызывают слабый антипруритозный эффект у больных желтухой.

Антагонисты наркотических анальгетиков (налоксон и др.) – способны ликвидировать кожный зуд у больных желтухой. Механизм этого действия не ясен.

Фенобарбитал – в комплексной терапии может использоваться в дозе 0,05-0,06 г 3-4 раза в день как средство, уменьшающее кожный зуд, но эффект препарата невысок.

Зиксорин – как и фенобарбитал, является индуктором ферментов гепатоцитов, иногда может уменьшить кожный зуд. Назначается в суточной дозе 300-400 мг (1 капсула со 100 мг препарата утром и 2-3 капсулы вечером за 30 минут до еды). Курс лечения – 3-7 недель.

В последние годы появились сообщения о применении препарата *гептрал* для лечения внутрипеченочного холестаза при прецирротических и цирротических состояниях. Гептрал применяется также для лечения депрессивных состояний и алкогольного абстинентного синдрома. Активным веществом препарата является адеметионин 1,4-бутандисульфонат (SD-4). Это соединение встречается во всех тканях и жидких средах организма. Его молекула включается в большинство биологических реакций и является донором метиловой группы и предшественником физиологических тиоловых соединений (цистеин, таурин, глутатион, коэнзим-А и др.). Препарат вводится внутривенно или внутримышечно в дозе 800 мг в сутки после предварительного растворения в прилагаемом растворителе в течение первых 2-3 недель лечения, а затем применяется внутрь по 1 таблетке 4 раза в день в течение 2 недель. Побочных явлений у препарата нет.

При рефрактерном зуде используют плазмаферез, фототерапию (ультрафиолетовое облучение).

Лечение первичного билиарного цирроза печени

Диета при ПБЦ предусматривает уменьшение доли животных жиров в рационе при наличии стеатореи. Рекомендуется потребление маргаринов, содержащих триглицериды со средней длиной цепи, которые в другие

пищевые продукты не входят и всасывание которых происходит без участия желчных кислот.

Поливитамиотерапия. Широко применяются сбалансированные поливитаминовые комплексы – *дуовит* (11 витаминов, 8 микроэлементов), *фортевит*, *олиговит*, *декамевит* и др. Кроме того, при ЦБП назначают витамины, всасывание которых нарушается в связи с недостаточным поступлением желчи в кишечник.

Витамин А (ретинол) участвует в окислительно-восстановительных реакциях и способствует накоплению гликогена в печени, в миокарде, скелетной мускулатуре, участвует в синтезе гликокола и кортикостероидов. Назначается внутрь по 50,000 МЕ 2 раза в день в течение 20-30 дней. Курсы повторяют 3-4 раза в год. Можно вводить витамин А внутримышечно в дозе 100,000 МЕ 1 раз в месяц.

Витамин D в виде *эргокальциферола* назначают внутрь по 3000 МЕ в сутки (6 капель масляного раствора при содержании в 1 мл 25,000 МЕ), курс лечения – 30-60 дней. Витамин D регулирует обмен фосфора и кальция, способствует всасыванию кальция в кишечнике. Его дефицит при ПБЦ обуславливает развитие остеопороза, остеомаляции, периостальных новообразований кости.

Витамин E (токоферол) назначается внутрь в дозе 30 мг в сутки в течение 10-20 дней или внутримышечно 1 мл 5% раствора (50 мг) 1 раз в день. Витамин E угнетает свободнорадикальное окисление липидов и уменьшает его повреждающее влияние на печень.

Витамин K (викасол) назначается внутримышечно по 1 мл 1% раствора 1-2 раза в день до ликвидации геморрагического синдрома. Курс повторяют после 5-7 дневного перерыва. Витамин K участвует в синтезе протромбина и способствует восстановлению свертывающих свойств крови.

Базисная (патогенетическая) терапия

Препаратом выбора при ПБЦ является *урсодезоксихолевая кислота (УДХК)*, которая представляет собой третичную желчную кислоту, образующуюся в кишечнике и печени; на ее долю приходится 0,1-5% от общего пула желчных кислот; вследствие гидрофильности молекулы она нетоксична. При лечении УДХК происходит изменение соотношения составных частей желчи в сторону резкого преобладания УДХК над остальными желчными кислотами. Положительное влияние УДХК связывают с вытеснением токсичных желчных кислот из энтерогепатической циркуляции (путем конкурентного ингибирования всасывания в подвздошной кишке) и предупреждением их повреждающего действия на мембраны. Кроме того, УДХК способна непосредственно встраиваться в мембраны гепатоцитов (цитопротективное действие), снижать продукцию на поверхности гепатоцитов антигенов НЛА классов I и II на эпителии желчных протоков, предотвращая тем самым развитие аутоиммунных реакций (иммуномодулирующее действие). Кроме того, УДХК оказывает желчегонное действие вследствие холегепатического шунта УДХК.

Прием УДХК (*урсофальк*) в терапевтических дозах (13-15 мг/кг/сут) ослабляет выраженность симптомов, некоторых гистологических изменений, улучшает биохимические показатели. Доказано положительное влияние УДХК на выживаемость; УДХК тормозит скорость развития цирроза печени, варикозного расширения вен пищевода. Препарат принимается пожизненно.

Урсодезоксихолевая кислота наиболее эффективна при лечении больных ПБЦ в прецирротической стадии и в этом случае рассматривается как препарат выбора. Если лечение УДХК начинается в стадии уже сформировавшегося ПБЦ, то клинический, биохимический и морфологический положительный эффект значительно менее выражен.

Лечение метотрексатом. Интенсивно изучается лечение метотрексатом ПБЦ в прецирротической стадии. Применение метотрексата в дозе 15 мг в неделю приводит к быстрой ликвидации зуда, уменьшению функциональной способности печени, регрессии морфологических

изменений в печени. Лечение продолжается несколько месяцев, в ходе лечения следует внимательно наблюдать больных и своевременно диагностировать побочные эффекты: гепатотоксический, миелотоксический, развитие панцитопении, интерстициального пневмонита.

Механизм положительного действия метотрексата при ПБЦ заключается в противовоспалительном, иммунодепрессантном эффектах. Применение метотрексата приводит к внутриклеточному образованию очень активных метотрексатполиглютаматов, остающихся внутри клеток длительное время. Именно этим объясняется эффективность приема внутрь малодозовой пульсирующей терапии (5-15 мг) препарата 1 раз в неделю. Эта доза делится на 3 части, между приемами препарата должно пройти 12 часов. Препарат выделяется в основном с мочой, его нельзя применять при нарушениях функции почек. Метотрексат рекомендуется применять при ранних гистологических стадиях болезни (I и II стадии).

Лечение азатиоприном (имураном). За рубежом считается достаточно эффективным лечение ПБЦ азатиоприном. В начале лечения азатиоприн улучшает клинические и лабораторные показатели, однако может вызвать серьезные осложнения (гепатотоксическое воздействие, панцитопению и др.). Кроме того, у азатиоприна отсутствует положительное влияние на прогноз, поэтому, применение азатиоприна при ПБЦ не оправдано.

В то же время, В.П. Салупере (1987) считает, что методом выбора при лечении ПБЦ является длительное применение *преднизолона* в дозе 10 мг в сутки в сочетании с *имураном* в дозе 100 мг в день.

Лечение колхицином. Колхицин обладает противовоспалительным и противофиброзным эффектом, оказывает иммунодепрессантное действие. Колхицин назначается в дозе 1-1,2 мг в сутки в течение 1,5-2 лет. Однако установлено, что при лечении колхицином улучшение функционального состояния печени часто не сопровождается уменьшением выраженности клинической симптоматики, регрессией морфологических изменений в

печени, увеличением продолжительности жизни больных или устранением необходимости трансплантации печени. Таким образом, колхицин не влияет на исход болезни.

Лечение D-пеницилламином. D-пеницилламин тормозит синтез коллагена и обладает иммунодепрессантным действием, усиливает выведение с мочой избытка меди, стимулирующей развитие фиброза в печени.

Суточная доза препарата колеблется от 300-600 до 900 мг, увеличение доз производят постепенно, при достижении эффекта переходят на поддерживающие дозы (150-250 мг в сутки). Одновременно с D-пеницилламином принимают витамин В₆. Курс лечения – 3-6-12 месяцев. Возможные осложнения: угнетение миелопоэза, развитие панцитопении, нефропатия (нефротоксический синдром), лихорадка, артралгии, миалгии. Сообщения об эффективности лечения D-пеницилламином противоречивы. Существенного влияния на продолжительность жизни больных D-пеницилламин не оказывает.

Большинство зарубежных гепатологов считает, что лечение D-пеницилламином дает лишь частичный эффект, а побочные реакции бывают нередко и весьма выражены. Поэтому при ПБЦ D-пеницилламин практически не применяется.

Лечение глюкокортикоидами. По мнению большинства исследователей, глюкокортикоиды при ПБЦ не эффективны, так как они не предотвращают прогрессирования болезни, не улучшают прогноз и не увеличивают продолжительность жизни больных. Кроме того, длительное их применение опасно усугублением остеопороза и остеомалации. Тем не менее лечение преднизолоном приводит к заметному субъективному улучшению, уменьшает зуд, снижает лабораторные показатели холестаза.

С.Д. Подымова (1993) указывает, что преднизолон в дозе 10-15 мг в виде коротких курсов иногда назначают при мучительном зуде, не уменьшающемся при других методах.

П.Я. Григорьев и Э.П. Яковенко (1993) рекомендует максимальную суточную дозу преднизолона 25-30 мг. При снижении уровня билирубина, холестерина, γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы до нормальных величин дозу преднизолона постепенно снижают до 5-10 мг в сутки. Лечение продолжают в течение 3-4 месяцев.

Лечение хлорамбуцилом. Хлорамбуцил способствует снижению уровня трансаминаз, билирубина и иммуноглобулинов в крови и вызывает положительную морфологическую динамику в биоптатах печени. Считается, что хлорамбуцил способен замедлить прогрессирование ПБЦ. Назначаются суточные дозы от 0,5 до 4 г в течение нескольких месяцев. Длительное лечение хлорамбуцилом опасно угнетением костного мозга и развитием панцитопении.

Дезинтоксикационная терапия. Применяются внутривенные капельные инфузии *раствора Рингера, 5% раствора глюкозы, гемодеза*. В качестве эфферентных методов лечения используют *гемо- и лимфосорбцию*. Эти методы применяют с паллиативной целью (для уменьшения кожного зуда и интоксикации), а также как патогенетический метод лечения для связывания иммунных комплексов.

Пересадка печени является основным радикальным методом лечения ПБЦ.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какие препараты обладают иммунодепрессивным действием (иммуносупрессоры)?

- а) метацин
- б) преднизолон
- в) сирепар
- г) витогепат
- д) имуран (азатиоприн)

2. Иммуносупрессоры показаны при:

- а) хронический холецистит
- б) хронический активный гепатит
- в) хронический персистирующий гепатит
- г) хронический панкреатит
- д) постнекротический цирроз печени

3. Назовите препараты базисной терапии при циррозах печени:

- а) желчегонные
- б) белковые гидролизаты
- в) мочегонные
- г) печеночные гидролизаты
- д) гепатоцитопротекторы

4. При зуде кожи показаны:

- а) эссенциале
- б) холестирамин
- в) легалон
- г) сирепар
- д) билигнин

5. Для синдрома цитолиза, развивающегося при вирусном гепатите и других острых повреждениях печени, характерно:

- а) повышение активности АСТ, АЛТ, ЛДГ
- б) повышение уровня ЩФ, g-глютаматтранспептидазы, повышение b-липопротеидов, гиперхолестеринемия, гипербилирубинемия
- в) снижение уровня холинэстеразы, протромбина, общего белка, и особенно альбуминов, холестерина, гипербилирубинемия
- г) повышение уровня g-глобулинов, изменение белково-осадочных проб, повышение уровня иммуноглобулинов
- д) повышение уровня щелочной фосфатазы, снижение уровня холинэстеразы, повышение уровня g-глобулинов, гипербилирубинемия

6. Признак, позволяющий отличить цирроз печени от первичного рака печени:

- а) желтуха
- б) бугристая печень
- в) повышение уровня аминотрансфераз
- г) отсутствие в крови α -фетопротеина
- д) повышение уровня билирубина

7. У больного имеется портальный цирроз печени со спленомегалией В анализе крови: НВ – 90 г/л, эритроциты – 2,5 млн, лейкоциты – 3,5 тыс, тромбоциты – 74 тыс. Формула без особенностей. Чем объяснить изменения в крови?

- а) гемолизом
- б) кровопотерей из расширенных вен пищевода
- в) гиперспленизмом
- г) нарушением всасывания железа

д) синдромом холестаза

8. Для хронического персистирующего гепатита характерны все признаки, кроме:

- а) болевой синдром
- б) диспептический синдром
- в) астеновегетативный синдром
- г) выраженный синдром печеночно-клеточной недостаточности
- д) увеличение печени

9. Гепатомегалия, спленомегалия и мелена вызывают подозрение:

- а) на кровоточащую язву 12-перстной кишки
- б) на кровоточащие вены пищевода при циррозе печени
- в) на тромбоз мезентериальной артерии
- г) на неспецифический язвенный колит
- д) на кровоточащие язвы желудка

10. При каком заболевании синдром цитолиза выражен в наибольшей степени?

- а) наследственный сфероцитоз
- б) синдром Жильбера
- в) хронический активный гепатит
- г) желчно-каменная болезнь
- д) цирроз печени

11. При хронических заболеваниях печени классическим показанием для иммунодепрессивной терапии является:

- а) вторичный билиарный цирроз
- б) хронический активный гепатит
- в) хронический персистирующий гепатит
- г) новообразование печени

д) ни одно из перечисленных состояний

12. У больного с активным первичным билиарным циррозом печени ухудшилось состояние: появилась сонливость, спутанное сознание, усилилась желтуха, уменьшилась в размерах печень, изо рта сладковатый запах. Через некоторое время больной потерял сознание. Какое осложнение развилось у больного?

- а) холестаза
- б) печеночная кома
- в) желудочно-кишечное кровотечение
- г) портальная гипертензия
- д) гепато-ренальный синдром

13. Подберите характерные признаки алкогольного цирроза печени:

- а) раннее развитие желтухи и позднее портальной гипертензии
- б) раннее поражение ЦНС
- в) раннее развитие портальной гипертензии и позднее желтухи и печеночной недостаточности
- г) наличие антимитохондриальных антител и увеличение активности ЩФ
- д) пигментация кожи и увеличение уровня железа в крови

14. Для какого вида желтухи характерна только прямая (конъюгированная) гипербилирубинемия?

- а) гемолитическая
- б) печеночно-клеточная
- в) при внепеченочном холестазае
- г) при внутрипеченочном холестазае
- д) при нарушении захвата и связывания билирубина

15. Из перечисленных показателей о внутрипеченочном холестазах свидетельствует увеличение:

- а) бромсульфалеиновой пробы
- б) уровня γ -глобулинов
- в) уровня аминотрансфераз
- г) уровня ЩФ
- д) уровня кислой фосфатазы

16. Цирроз печени от хронического гепатита отличается:

- а) наличием цитолитического синдрома
- б) наличием холестатического синдрома
- в) наличием портокавальных и кава-кавальных анастомозов
- г) наличием синдрома холемии
- д) наличием паренхиматозной желтухи

17. При угрозе печеночной комы следует ограничить в диете:

- а) углеводы
- б) белки
- в) жиры
- г) жидкость
- д) минеральные соли

18. Все признаки характерны для микронодулярного цирроза печени, кроме:

- а) набухание шейных вен
- б) спленомегалия
- в) телеангиоэктазии
- г) гинекомастия
- д) асцит

19. При каком заболевании не может быть значительной гепатомегалии?

- а) рак печени
- б) застойная сердечная недостаточность
- в) острый вирусный гепатит
- г) крупноузловой цирроз печени
- д) гемохроматоз

20. Для цирроза печени характерны все признаки, кроме:

- а) сосудистые звездочки, гинекомастия, увеличение печени
- б) главным признаком является спленомегалия, обычно вызванная портальной гипертензией
- в) может быть макроцитарная анемия в связи с дефицитом витамина В₁₂
- г) в 33% случаев имеется невысокая лихорадка, не связанная с инфекцией

21. Причиной печеночной комы у больного циррозом печени может быть:

- а) кровотечение из варикозных вен пищевода
- б) прием тиазидовых диуретиков
- в) длительный прием барбитуратов
- г) ни одна из перечисленных причин
- д) все перечисленное

22. Для синдрома цитолиза, развивающегося при острых повреждениях печени, характерно:

- а) повышение активности АСТ, АЛТ, ЛДГ
- б) повышение уровня ЩФ
- в) снижение уровня протромбина

- г) изменение белково-осадочных проб
- д) положительная реакция Кумбса

23. В диагностике цирроза печени решающим является:

- а) уровень альбуминов
- б) уровень билирубина
- в) тимоловая проба
- г) уровень трансаминаз
- д) ни один из перечисленных тестов

24. Какой из перечисленных симптомов наиболее рано появляется при билиарном циррозе печени?

- а) кровоточивость десен
- б) увеличение селезенки
- в) кожный зуд
- г) повышение АСТ, АЛТ
- д) снижение уровня холинэстеразы

25. Асцит при циррозе печени образуется вследствие:

- а) вторичного гиперальдостеронизма
- б) гипоальбуминемии
- в) портальной гипертензии
- г) всего перечисленного
- д) ничего из перечисленного

26. Какой из перечисленных синдромов наиболее рано появляется при билиарном циррозе печени?

- а) диспептический
- б) астенический
- в) портальная гипертензия
- г) холестаза
- д) печеночная недостаточность

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

1 – б, д 2 – б, д 3 – б, г, д 4 – б, д 5 – а 6 – г 7 – в 8 – г 9 – б
10 – в 11 – б 12 – б 13 – в 14 – в 15 – г 16 – в 17 – б 18 – а
19 – в 20 – г 21 – д 22 – а 23 – д 24 – в 25 – г 26 – г

ЛИТЕРАТУРА

1. П.Я. Григорьев, Э.Г. Яковенко. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. Санкт-Петербург, 1997.
2. А.Л. Гребнев, А.А. Шептулин. Руководство по гастроэнтерологии. Москва, 1995.
3. П.Я. Григорьев, Э.Г. Яковенко. Поликлиническая гастроэнтерология. Москва, 2001.
4. С.Д. Подымова. Болезни печени. Москва, 1998.
5. В.Т. Ивашкин, С.И. Рапопорт. Справочник по гастроэнтерологии. Москва, 1998.
6. И.М. Менджерицкий. Секреты гастроэнтерологии. Ростов-на-Дону, 1998.
7. В.И. Маколкин, С.И. Овчаренко. Внутренние болезни. Москва, 1999.
8. Питер Р. Мак Нелли. Секреты гастроэнтерологии. Санкт-Петербург, 1999.
9. А.Н. Окороков. Диагностика болезней внутренних органов. Москва, 1999.
10. А.Н. Окороков. Лечение болезней внутренних органов. Москва, 1999.
11. А.В. Виноградов. Дифференциальный диагноз внутренних болезней. Москва, 2002.
12. А.А. Шептулин. Дифференциальная диагностика органов пищеварения. Москва, 2000.
13. И. Мадьяр. Дифференциальная диагностика заболеваний внутренних органов. Будапешт, 2000.
14. П.Я. Григорьев, А.В. Яковенко. Клиническая гастроэнтерология. М., 2004 г.