

№ОРД-СМП-19  
№ОРД-ТЕР-20



ФГБОУ ВО «СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ №5

**Пособие для самоподготовки клинических  
ординаторов и слушателей системы послевузовского  
образования, обучающихся по специальности  
«Терапия» «Скорая медицинская помощь» «Общая  
врачебная практика» «Гастроэнтерология»  
на тему:**

# "Циррозы печени"

Утверждено ЦКУМС СОГМА (протокол №1 от 28.08.2020 г.)

**Тема занятия: «ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ».**

**Продолжительность занятия:** 4 часа (2 часа семинар)

Место проведения занятия: учебная комната, гастроэнтерологическое отделение.

**Мотивация.**

Циррозы печени (ЦП) - довольно распространенное заболевание, особенно у мужчин 30-65 лет. По материалам Всемирной организации здравоохранения за 1994 г., показатели смертности (на 100 000 человек) от ЦП у мужчин были следующими: Ирландия - 3,5; Норвегия - 6,4; Великобритания -7,5; Финляндия - 14,1; Польша - 16,7; Франция - 22,6; Германия - 32,7; Италия - 33,0; Португалия- 34,6; Австрия-37,1; Румыния - 50,1; Венгрия -127,4.

В последние годы в ряде стран (Франция, Португалия, Австрия, США) отмечено снижение показателей смертности, а в отдельных странах (Венгрия) - повышение. В мире ежегодно от вирусных циррозов (преимущественно HBV и HCV) умирают около 2 млн человек. Показатели смертности от алкогольных ЦП в развитых странах близки к таковым от вирусных ЦП.

**Порядок самостоятельной работы интерна (клинического ординатора, слушателя) по самоподготовке к практическому и семинарскому занятию:**

1. Ознакомление с целями и содержанием семинарского и практического занятия.
2. Проверка и восстановление исходного уровня знаний.
3. Теоретическое освоение ориентировочной основы деятельности (ООД).
4. Проверка усвоения знаний и умений для решения клинических задач.
5. Подготовка неясных вопросов и положений для выяснения их на практическом и семинарском занятии.

**Задание 1.**

**ОЗНАКОМЛЕНИЕ С ЦЕЛЬЮ И СОДЕРЖАНИЕМ ЗАНЯТИЯ**

**Цель занятия:** Углубление и приобретение новых знаний, умений и навыков диагностики, освоение принципов дифференциальной диагностики, умение формулировать клинический диагноз, разработка адекватного лечения циррозов печени.

**Оснащение занятия:**

**Технические средства:** мультимедийный аппарат; негатоскоп;

**Демонстрационный материал:** тематические больные; истории болезни; методические пособия; журнальные статьи; слайды; таблицы; эзофагогастроуденоскопии, УЗИ, сканограммы печени, рентгенограммы; наборы анализов (общих и биохимических анализов крови, общих анализов мочи).

**План и организационная структура занятия «Циррозы печени»**

Этапы занятия	Время в мин.	Уровень усвоения	Место проведения занятия	Оснащение занятия
Организационные мероприятия	5	-	уч. комната	Журнал
Контроль исходного уровня знаний слушателей	15	II	уч. комната	Контрольные вопросы и задачи
Клинический разбор больных (2-3 человека)	50	II	палата	Больные, истории болезни
Анализ полученных данных, характерных симптомов, выделение заболеваний для диф. диагноза	20	III	уч. комната	Таблицы, слайды, истории болезни
Дифференциальный диагноз	30	III	уч. комната	Таблицы, слайды, истории болезни

Предварительный диагноз	5	III	уч. комната	Таблицы, слайды, истории болезни
Анализ лабораторных и инструментальных методов исследования	15	III	уч. комната	Истории болезни, анализы
Клинический диагноз по современной классификации	5	III	уч. комната	Таблицы, истории болезни
Тактика врача при циррозе печени	10	III	уч. комната	Таблицы, истории болезни
Прогноз, экспертиза трудоспособности	5	III	уч. комната	Истории болезни
Контроль конечного уровня усвоения материала	15	-	уч. комната	Тесты-задачи, задание по НИРС
Задание на дом	5	-	уч. комната	Список литературы, контрольные вопросы по теме, тематические больные

**В соответствии с государственным стандартом послевузовской профессиональной подготовки специалистов с высшим медицинским образованием по специальности «Терапия».**

<p><b>Обучающийся должен знать:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Особенности этиологии и патогенеза, классификацию циррозов печени.</li> <li>• Особенности клинического течения циррозов печени.</li> <li>• Дифференциальную диагностику по ведущему синдрому.</li> <li>• Осложнения цирроза печени.</li> <li>• Методы обследования больных с циррозом печени.</li> <li>• Перечень и механизм действия лекарственных препаратов, применяемых для лечения больных циррозом печени.</li> <li>• Вопросы профилактики и диспансерного лечения.</li> </ul> <p><b>Обучающийся должен уметь</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тщательно и целенаправленно собрать анамнез.</li> <li>• Характеризовать клинические проявления циррозов печени.</li> <li>• Владеть методом дифференциальной диагностики.</li> <li>• Оценить объем и диагностическую ценность лабораторных и инструментальных методов исследования.</li> <li>• Правильно интерпретировать полученные клинические данные и данные дополнительных методов обследования.</li> </ul>	<p><b>Рекомендуемая литература</b></p> <p><b>Основная</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Золотаревский В.Б., ред. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. М-Вести, 2002.</li> <li>2. Клинические рекомендации для практических врачей, основанные на доказательной медицине. Под редакцией Шевченко Ю.Л., Денисова И.Н., Кулакова В.И., Хаитова Р.М. «ГЭОТАР-МЕД». 2003.- 1248С.</li> <li>3. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология. Под ред. Ивашкина В.Т. Гэотар-Медиа, 2009.- 208 с.</li> <li>4. Рациональная фармакотерапия в гепатологии. Под общ. ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова А.О. М.: Литтерра, 2009.- 296 с.</li> </ol> <p><b>Дополнительная</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Абдуллаев С.М. Асцит и его осложнения у больных циррозом печени от патогенеза к эффективному лечению. // Клиническая фармакология и терапия. - №1. – 2007. – С. 16-21.</li> <li>2. Арион А.Е., Игнатова Т.М., Некрасова Т.П. Первичный билиарный цирроз, сочетающийся с аутоиммунным гепатитом. // Гепатологический форум. -</li> </ol>
---	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Формулировать клинический диагноз.</li> <li>• Назначить комплексную терапию.</li> </ul>	<p>№2. – 2009. – 4-6.</p> <p>3. Лечение осложнений цирроза печени (методические рекомендации для врачей) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. №3. – 2009. – С. 82-92.</p> <p>4. М.Ю.Надинская. Печеночная энцефалопатия: патогенетические подходы к лечению. // Consilium Medicum №2 – 2004 – стр. 12–16.</p> <p>5. Массимо Пинцани. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. - №5. – С. 4-9.</p> <p>6. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов (пищеварения). Том 1. Москва «Медицинская литература». 2000. 548С.</p> <p>7. Яковенко А.В., Яковенко Э.П. Цирроз печени. Вопросы терапии. // consilium medicum, том 8. - № 7. – 2006.- С. 13-16.</p>
--	---

### Задание 2.

**Для того, чтобы овладеть умениями и навыками, приведенными выше, Вы должны воспроизвести и при необходимости восстановить Ваши знания, касающиеся данной темы.**

**В процессе самоподготовки обратите внимание на следующие контрольные вопросы:**

1. Дайте определение цирроза печени.
2. Каковы представления о патогенезе цирроза печени?
3. Классификация циррозов печени.
4. Каковы основные клинические синдромы при циррозе печени?
5. Каков патогенез и проявления портальной гипертензии при циррозе печени?
6. Каковы клинические особенности цирроза печени вирусной этиологии?
7. Характерные признаки алкогольного цирроза печени?
8. Какие лабораторные синдромы имеют место при циррозе печени?
9. Какие дополнительные методы исследования используются для диагностики цирроза печени?
10. Какие известны осложнения цирроза печени?
11. Основные принципы лечения цирроза печени.

**Соответствуют ли Ваши знания необходимым требованиям, Вы можете проверить по следующим контрольным тестовым заданиям**

*Выберите один или несколько правильных ответов*

**1. СРЕДИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ВЫДЕЛЯЮТСЯ**

- 1) микронодулярный
- 2) портальный
- 3) макронодулярный
- 4) постнекротический

5) правильные ответы 1) и 3)

## 2. ПЕРЕХОД ХРОНИЧЕСКОГО АКТИВНОГО ГЕПАТИТА В ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ ХАРАКТЕРИЗУЕТ

- 1) варикозное расширение вен пищевода
- 2) спленомегалия
- 3) желтуха
- 4) гипоальбуминемия
- 5) правильные ответы 1) и 2)

## 3. ДЛЯ ДИАГНОЗА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ХАРАКТЕРНЫ СЛЕДУЮЩИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

- 1) некроз
- 2) фиброз
- 3) жировая инфильтрация
- 4) регенерация
- 5) перестройка архитектоники

## 4. НАИБОЛЕЕ ЧАСТОЙ ЖАЛОБОЙ ПРИ ЦИРРОЗЕ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) слабость
- 2) отеки ног
- 3) кровавая рвота
- 4) абдоминальные боли

## 5. НАИБОЛЕЕ РЕДКИМ ФИЗИКАЛЬНЫМ ПРИЗНАКОМ ЦИРРОЗА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) пальпируемая печень
- 2) асцит
- 3) желтуха
- 4) пальпируемая селезенка
- 5) сосудистые звездочки (телеангиоэктазии)

## 6. ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ

- 1) обычно наблюдается у молодых женщин
- 2) характеризуется обструктивной желтухой
- 3) характеризуется зудом
- 4) правильные ответы 1) и 2)
- 5) правильные ответы 2) и 3)

## 7. ПРИ ПЕРВИЧНОМ БИЛИАРНОМ ЦИРРОЗЕ РЕКОМЕНДУЮТСЯ

- 1) кортикостероиды
- 2) D-пеницилламин
- 3) холестирамин
- 4) гепа-мерц
- 5) правильные ответы 2) и 3)

## 8. ДЛЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ЦИРРОЗА ХАРАКТЕРЕН СИМПТОМОКОМПЛЕКС

- 1) желтуха, зуд, ксантомы, гепатоспленомегалия, высокие щелочная фосфатаза и холестерин
- 2) желтуха, анорексия, тошнота, мягкая печень, высокие трансаминазы и нормальная щелочная фосфатаза
- 3) желтуха, гепатоспленомегалия, умеренно увеличенные трансаминазы, гипер-g-глобулинемия, положительная реакция на антитела к гладкой мускулатуре
- 4) гепатомегалия, гиперхолестеринемия, нормальные трансаминазы
- 5) желтуха, боль в правом верхнем квадранте живота, живот мягкий, лейкоцитоз

9. В РАЗВИТИИ АСЦИТА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ ИМЕЮТ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

- 1) портальная гипертензия
- 2) гипоальбуминемия
- 3) увеличение продукции печеночной лимфы
- 4) увеличение активности ренин-альдостероновой системы и продукции вазопрессина
- 5) воспаление брюшины

10. УПОРНЫЙ, НЕ ПОДДАЮЩИЙСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ДИУРЕТИКОВ АСЦИТ ЧАЩЕ ВСЕГО ВСТРЕЧАЕТСЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

- 1) гепатомы
- 2) болезни Бадда - Киари
- 3) хронического тромбоза воротной вены
- 4) констриктивного перикардита

11. У БОЛЬНЫХ АСЦИТОМ ПАРАЦЕНТЕЗ ПОКАЗАН

- 1) для диагностических целей
- 2) для компенсации дыхательных расстройств
- 3) для быстрого лечения асцита
- 4) ни для одной из перечисленных

12. ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИУРЕТИКАМИ АСЦИТА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ ОСЛОЖНЕНИЕМ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) гиповолемия
- 2) гипокалиемия
- 3) гиперкалиемия
- 4) азотемия
- 5) нарушение сердечной деятельности

13. РАЦИОНАЛЬНЫМ МЕРОПРИЯТИЕМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСТЦИРРОТИЧЕСКОГО АСЦИТА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) соблюдение диеты с содержанием поваренной соли от 5 до 10 г
- 2) ограничение суточного потребления жидкости до 1/2 литра, если содержание натрия в сыворотке больше 130 мэкв
- 3) довести суточный диурез до 2-3 литров
- 4) верошпирон внутрь от 100 до 400 мг с учетом суточного диуреза
- 5) начинать терапию салуретиками с максимальных терапевтических доз

14. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯМИ К ПРОВЕДЕНИЮ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПАРААБДОМИНОЦЕНТЕЗА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) лихорадка у больного циррозом печени с асцитом
- 2) нарастание симптомов печеночной энцефалопатии у больного циррозом печени с асцитом
- 3) синдром гиперспленизма
- 4) признаки перитонита

15. ДЛЯ СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА ПРИ ПОСТЦИРРОТИЧЕСКОМ АСЦИТЕ ХАРАКТЕРНЫМИ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) лихорадка
- 2) абдоминальные боли
- 3) нарастание асцита
- 4) углубление энцефалопатии

16. ПОКАЗАНИЕМ ДЛЯ СКЛЕРОЗИРОВАНИЯ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) цирроз печени субкомпенсированный
- 2) аутоиммунный гепатит
- 3) кровотечение из вен пищевода при циррозе
- 4) рецидивирующая желтуха
- 5) портальная энцефалопатия

## ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. 5
2. 5
3. 1, 2, 4, 5
4. 1
5. 3
6. 5
7. 5
8. 1
9. 1, 2, 3, 4
10. 2, 3, 4
11. 1, 2, 3, 4
12. 1, 2, 4, 5
13. 4
14. 1, 2, 4
15. 1, 2, 3, 4
16. 3

### Задание 3.

**Разберите основные положения по теме: «Циррозы печени».**

#### **Определение**

Цирроз печени (ЦП) – диффузный патологический процесс, протекающий с избыточным фиброзом и образованием структурно-аномальных регенераторных узлов. Обычно выделяют распространенные и редкие формы циррозов печени.

Клинические проявления разнообразны и определяются в основном активностью патологического процесса, снижением функции печени, а также развитием портальной гипертензии. Наиболее частые причины смерти больных распространенными формами ЦП – большая печеночная недостаточность, осложнения портальной гипертензии, первичный рак печени и присоединение бактериальной инфекции.

#### **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. 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 продолжитель-

ность жизни. 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.

Причиной развития цирроза печени могут стать генетически обусловленные нарушения обмена веществ:

Дефицит  $\alpha_1$  - 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  $\alpha_1$  - 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).

Цирроз печени может сформироваться в результате воздействия токсических веществ и лекарственных средств:

промышленные яды (четырёххлористый углерод, диметилнитрозамин, хлороформ, бензол, нитро- и аминсоединения и др.);

соли тяжелых металлов (хроническая интоксикация ртутью и др.);

грибные яды (фаллоидин, фаллоин,  $\beta$ -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 ЦП 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 ЦП. 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. Несмотря на возросшие в последние годы диагностические возможности от 12 до 40% всех случаев циррозов печени остаются этиологически неизвестными (криптогенными). У данных больных по анамнестическим, лабораторным и гистологическим данным не удается установить специфическую причину заболевания.

Значительно реже к циррозу могут привести недостаточность питания, микотоксины, инфекционные болезни (шистосомоз, бруцеллез, туберкулез, саркоидоз).

Однако истинной причиной большинства циррозов печени остается неидентифицированный вирус.

### **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 псевдодоек не обнаруживается центральной вены, а по периферии нет портальных триад. Псевдодольки окружены соединительноткаными септами, содержащими сосуды, соединяющие центральные вены с ветвями печеночной вены (внутри-печеночные портокавальные шунты). Кровь поступает сразу в систему печеночной вены, минуя паренхиму псевдодоек, это вызывает ишемию и некроз. Этому также способствует механическое сдавление венозных 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.

### **Классификация**

В 1974 г. на съезде гепатологов в Акапулько (Мексика) была принята выдержанная в едином морфологическом ключе классификация. Позже, в 1978 г., эта классификация была уточнена и несколько усовершенствована экспертами ВОЗ.

В соответствии с последней классификацией (Лос–Анджелес, 1994) циррозы различают по этиологии, степени активности, определяемой биохимическими тестами (активность АЛТ), морфологическими изменениями печени.

*В зависимости от этиологии различают цирроз печени:*

- Вирусный;
- Алкогольный;
- Лекарственный;
- Цирроз, связанный с метаболическими нарушениями:
  - ✓ наследственный гемохроматоз (перегрузка железом);
  - ✓ болезнь Вильсона-Коновалова (перегрузка медью);
  - ✓ недостаточность альфа-антитрипсина,
  - ✓ недостаточность гликогенозы, галактоземия, наследственная тирозинемия;
- Цирроз как следствие нарушения венозного оттока из печени:
  - ✓ синдром Бадда–Киари;
  - ✓ веноокклюзионная болезнь;
  - ✓ тяжелая правожелудочковая недостаточность;
- Обменно–алиментарный (наложение обходного тонкокишечного анастомоза при ожирении, ожирение, тяжелые формы сахарного диабета);
- Цирроз печени неясной этиологии (криптогенный).

*В зависимости от выраженности печеночно–клеточной недостаточности:*

- Компенсированный цирроз печени;
- Субкомпенсированный цирроз печени
- Декомпенсированный цирроз печени.

*В зависимости от активности процесса:*

- активный
- неактивный.

*По морфологии:*

- Мелкоузловой (микронодулярный);
- Крупноузловой (макронодулярный)
- Смешанный (микромикронодулярный).

**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».

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

**Печеночно–клеточная функция при циррозе печени оценивается по шкале Чайлда–Пью**, которая включает в себя оценку содержания в сыворотке билирубина, альбумина, протромбина, а также выраженности печеночной энцефалопатии и асцита (таблица ....)

Таблица

**Определение степени тяжести цирроза печени (индекс Чайлд–Пью)**

Показатель	Цифровой эквивалент (баллы)		
	1	2	3
Билирубин крови, мг/100 мл (мкмоль/л)	< 2 (< 34)	2 – 3 (34 - 51)	> 3 (>51)
Альбумин в сыворотке крови, г/100 мл (г/л)	> 3,5 (> 35)	2,8 – 3,5 (28 - 35)	< 2,8 (< 28)
Протромбиновое время, с (ПТИ, %)	1 – 4 (80 - 60)	4 – 6 (60 - 40)	> 6 (< 40)
Печеночная энцефалопатия	Нет	I - II	III - IV
Асцит	Нет	Мягкий, эпизодический	Тяжелый, рефрактерный

Примечание. По сумме баллов определяют класс цирроза:

Класс А – от 5 до 6 баллов – компенсированный цирроз печени;

Класс В – от 7 до 9 баллов – субкомпенсированный цирроз печени;

Класс С – от 10 до 15 баллов – декомпенсированный цирроз печени.

О степени активности процесса судят по комплексу клинико-лабораторных показателей и гистологических изменений печени. В определении степени активности цирроза наибольшее диагностическое значение придают уровню активности аминотрансфераз, содержанию гамма-глобулинов, альбумина, билирубина, показателям осадочных проб, морфологическим данным. Важным показателем активности цирроза печени является высокая интенсивность мезенхимально-воспалительного процесса, которая свидетельствует о продолжающемся прогрессировании патологического процесса в печени. Достоверным методом определения степени активности становится гистологическая оценка, основывающаяся на тяжести некроза и воспалительного процесса в печени.

Степень активности хронического гепатита чаще всего оценивают полуколичественным гистологическим индексом активности (МГА), известным также как система Кноделля (балльная оценка разных компонентов повреждения).

#### Индекс гистологической активности

Компоненты	Диапазон цифровой оценки
1. Перипортальный некроз с наличием мостовидных некрозов или без них	0—10
2. Интралобулярная дегенерация и фокальный некроз	0—4
3. Портальное воспаление	0—4
4. Фиброз	0—4

Комбинация этих трёх маркеров указывает на степень воспаления печени:

0 -отсутствие воспаления;

1- 4 - минимальное воспаление;

5- 8 - небольшое воспаление;

9-12 - умеренное воспаление;

13-18 - значительное воспаление.

**Стадии гистологической активности оцениваются также по шкале METAVIR с присвоением индекса гистологической активности (ИГА)**

Ступенчатые некрозы	Лобулярное воспаление	ИГА
0 (нет)	0 (нет или мягкое)	A0
	1 (умеренное)	A1
	2 (выраженное)	A2
1 (мягкие)	0, 1	A1
	2	A2
2 (умеренные)	0, 1	A2
	2	A3
3 (выраженные)	0, 1, 2	A3

#### Клиническая картина

Клинические проявления цирроза варьируют в зависимости от этиологии, стадии развития цирротического процесса, активности воспаления, степени нарушения функции печени, выраженности и характера портальной гипертензии, а также наличия осложнений

Основные клинические проявления цирроза связаны с отложением фиброзной ткани в паренхиме и строме по ходу синусоидов, что нарушает диффузию питательных веществ из сосудов в клетки печени. Вследствие этого вступает в действие «порочный круг»: нарушается питание гепатоцитов, на фоне которого фиброгенез еще больше нарушает трофику печеночной ткани.

Цирроз печени характеризуется множеством 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.

**Цирроз печени чаще является исходом хронического гепатита и проходит в своем развитии 3 стадии:**

1. *Начальная*, нередко протекающая латентно (компенсированная стадия), без признаков биохимической активности;
2. *Стадия сформировавшегося цирроза* с клиническими признаками портальной гипертензии и функциональных нарушений печени (субкомпенсированная стадия);
3. *Декомпенсированная стадия* с прогрессирующим нарастанием симптомов портальной гипертензии и выраженной печеночно-клеточной недостаточностью.

**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
- 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).

**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 отмечаются лишь 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.

Увеличение печени и селезенки сопровождает 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 ЦП 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 развиться вследствие нарушения обмена витамина В<sub>12</sub> 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 эпигастриальной 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 минует печень при развитии порто-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 болезненная 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 ЦП.

*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.

#### **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 hurothenar, 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 цирроза печени**

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. В соответствии с этим выделяют компенсированный, субкомпенсированный и декомпенсированный цирроз. Классификационные признаки стадии компенсации цирроза представлены в таблице.

#### Классификационные признаки стадии компенсации цирроза печени по системе Чайлда-Пью (Child-Pugh)

Признаки	Баллы		
	1	2	3
Протромбиновое время, с	1-4	>4-6	>6
Билирубин, мкмоль/л	<34	34-51	>51
Альбумин, г/л	>35	35-28	<28
Асцит	Нет	Мягкий	Напряженный
Энцефалопатия	Нет	Стадия 1-2	Стадия 3-4

Примечание. Стадия компенсации ЦП по Child-Pugh: ЦП класса А (компенсированный) до 6 баллов включительно, ЦП класса В (субкомпенсированный) - 7-9 баллов, ЦП класса С (декомпенсированный) - 10-15 баллов.

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 сенсibilизации 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  $\alpha_2$  и  $\gamma$ -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 у-

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.

Таблица

**Степени активности цирроза печени**

Показатели сыворотки крови	Умеренная степень активности цирроза печени	Выраженная активность цирроза печени
А <sub>2</sub> -глобулины	↑ до 13 %	↑ больше 13 %
Г - 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
Сулемова 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 гидropической 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.

#### **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 ПКН 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 (ПГ)* 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-тканевыми 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 внутripеченочным 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 полой вены через систему не парной вены;

верхних геморроидальных вен со средними и нижними геморроидальными венами, соединяющие бассейны воротной и нижней полой 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 полой 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 белей 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, 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.

### **Осложнения цирроза печени.**

Наиболее тяжелые осложнения ЦП: печеночная энцефалопатия, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода или реже желудка, кишечника, тромбоз в системе воротной вены, гепаторенальный синдром, формирование рака печени. Нередко, особенно при алкогольном циррозе, наблюдаются инфекционные осложнения – пневмония, «спонтанный» перитонит при асците, сепсис.

*Печеночная энцефалопатия (ПЭ)* - весь комплекс церебральных нарушений, развивающихся вследствие острого или хронического поражения печени.

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.

### **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.

## СТАДИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

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

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.

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.

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» 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.

Желудочно-кишечные кровотечения наряду с печеночной энцефалопатией – самое частое осложнение ЦП. Кровотечения исходят из варикозных вен пищевода или желудка, реже становятся следствием эрозивного гастрита и эзофагита, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. Существенное значение имеют нарушения свертывающей системы крови и резкие повышения давления в системе воротной вены.

В последнее десятилетие участилось развитие рака печени на фоне цирроза.

Инфекционные осложнения наблюдаются на фоне гиперспленизма с гранулоцитопенией и метаболических нарушений. Синдромы в течение инфекций атипичные. При появлении упорной лихорадки у больных ЦП следует помнить о возможности развития пневмонии, сепсиса, бактериального эндокардита или в редких случаях – туберкулеза.

**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:**

1. острое или хроническое заболевание печени с развитием печеночной недостаточности и портальной гипертензии;
2. снижение скорости клубочковой фильтрации - СКФ (клиренс креатинина -  $< 40$  мл/мин или повышение уровня креатинина в сыворотке крови  $> 1,5$  мг/дл);
3. отсутствие шока, активной бактериальной инфекции, приема нефротоксичных препаратов, большой потери жидкости (в том числе через желудочно-кишечный тракт);
4. отсутствие улучшения функции почек после внутривенного введения 1,5 л изотонического раствора;
5. протеинурия  $< 0,5$  г/сут;
6. отсутствие при ультрасонографическом исследовании признаков поражения почек.

**Малые критерии:**

1. объем мочи  $< 500$  мл/сут;
2. экскреция натрия с мочой  $< 10$  ммоль/л;
3. осмолярность мочи  $<$  осмолярности плазмы;
4. 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.

### **Диагностика**

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.

*Общий анализ крови:* анемия, при развитии синдрома гиперспленизма - панцитопения; в периоде обострения цирроза - лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

*Общий анализ мочи:* в активной фазе болезни - протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия.

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  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинемия; высокие показатели тимоловой и низкие сулемовой проб; гипопротромбинемия; снижение содержания мочевины, холестерина; высокая активность аланиновой аминотрансферазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и органоспецифических ферментов печени: фруктозо-1-фосфатацетальдегидазы, 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 и печени.

*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.

*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.

*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 тяжей различной ширины, которые часто содержат сближенные портальные триады и центральные вены. Смешанный макронодулярный цирроз печени сочетает в себе черты микро- и макронодулярного циррозов.

*Радиоизотопное сканирование* выявляет гелатомегалию, диффузный характер изменений печени, спленомегалию. При радиоизотопной гепатографии обнаруживается снижение секреторно-экскреторной функции печени.

*ИФА крови* - при вирусном циррозе печени в сыворотке крови выявляются маркеры вируса гепатита В, С, Д.

*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.

### **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 её 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 и др.

Запрещается проведение нагрузочных исследований, бальнео- и физиопроцедур, инсоляции, 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 ранее 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.**

Витамиотерапия - рекомендуется в виде сбалансированных поливитаминовых комплексов: ундевит, декамевит, эревит по 1-2 таблетки 3 раза в день, олиговит по 1 таблетке в день. Лечение поливитаминовыми препаратами проводится в течение 1-2 месяцев с повторением курса 2-3 раза в год.

Лечение липоевой кислотой и эссенциале. Липоевая кислота - кофермент, участвующий в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и  $\alpha$ -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 В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>12</sub>, 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 (1 таблетка) 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 с 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% раствора 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 В<sub>1</sub>, участвует в процессах углеводного обмена, в карбоксилировании и декарбоксилировании  $\alpha$ -кетокислот. Вводится внутримышечно по 50-100 мг 1 раз в день в течение 15-30 дней.

Флавианат - 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 Е - 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 I 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.

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.

При активных компенсированных и субкомпенсированных ЦП глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное, антитоксическое 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 преднизалона, урбазона, метипреда.

### **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:

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

*Соблюдение постельного режима и диеты* является одним из важным лечебных мероприятий при лечении асцита. 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 0,3-1 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 отеочно-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.

У определенного процента больных даже при соблюдении низкосолевой диеты, интенсивной диуретической терапии отмечается развитие резистентного асцита. При упорном асците можно рекомендовать на 1-2 дня следующие комбинации мочегонных средств (указаны суточные дозы):

- фуросемид 80 мг+гипотиазид 100 мг+альдактон 200 мг;
- фуросемид 80 мг+бринальдикс 40 мг+альдактон 200 мг;
- фуросемид 80 мг+оксодолин 100 мг+альдактон 200 мг.
- 

К резистентным асцитам относят и те случаи, когда возникающие осложнения диуретической терапии не позволяют назначать их в эффективных дозах.

*При неэффективности комбинированной терапии методом выбора становится лечебный парацентез.* Показанием для проведения абдоминального парацентеза в настоящее время служит асцит, рефрактерный к лечению диетой, альдактоном, салуретиками и комбинированной терапией с применением белковых препаратов. Кроме того, одним из показаний является напряженный асцит. В связи с потерей большого количества белков и электролитов, а также из-за резкого снижения внутрибрюшного давления при парацентезе возможно падение АД, развитие метаболических нарушений, снижение содержания белка в плазме крови, в связи с чем объем извлекаемой жидкости не должен превышать 3-5 л.

Процедура противопоказана больным с далеко зашедшими стадиями цирроза печени на фоне выраженного истощения, электролитных нарушений, с билирубином выше 150-170 мкмоль/л, протробиновым индексом ниже 40 %, числом тромбоцитов ниже 40000 1 мм<sup>3</sup>, уровнем креатинина выше 3 мг% и суточной экскрецией натрия менее 10 ммоль.

Не следует забывать, что полное удаление асцитической жидкости приводит к гиповолемии и гиперренинемии. Одновременная с парацентезом инфузия альбумина предупреждает развитие гиповолемии. Введение менее дорогих плазмозаменителей (плазма, декстран) оказывается менее эффективным. Важно учитывать, что удаление определенного количества асцитической жидкости приводит лишь к уменьшению объема и сопровождается субъективным улучшением, но не обеспечивает излечения. Парацентез должен обязательно проводиться на фоне адекватной бессолевой диеты и приема диуретиков.

Практические врачи могут столкнуться с резистентными асцитами. Последние не уменьшаются или быстро рецидивируют (например, после парацентеза), несмотря на низкосолевую диету (50 ммоль натрия в сутки и интенсивную диуретическую терапию (спиронолактон) по 400 мг в сутки и фуросемид по 160 мг/сутки в течение недели.

Важно, что при этом уменьшение массы тела на фоне лечения не превышает 200 г в сутки, а суточная экскреция натрия с мочой 50 ммоль/л.

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.

**Одним из наиболее частых и грозных осложнений у больных циррозом печени является спонтанный бактериальный перитонит.** Примерно в половине случаев признаки перитонита выявляют к моменту госпитализации, а в остальных случаях он развивается в стационаре. У большинства больных возникают симптомы перитонита в виде болей в животе, лихорадки и нарушений моторики желудочно-кишечного тракта. У части больных наблюдается только нарастание печеночной или почечной недостаточности, а также развитие энцефалопатии. В некоторых случаях перитонит протекает бессимптомно.

В 2000 году Международным клубом асцита были разработаны рекомендации по диагностике и лечению бактериального перитонита. Согласно этим рекомендациям, всем больным циррозом печени с асцитом следует проводить диагностический парацентез с целью исключения перитонита. У госпитализированных больных с асцитом это исследование показано:

1. при местных признаках перитонита (боль в животе или нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, рвота, диарея);
2. системных проявлениях инфекции (лихорадка, лейкоцитоз, септический шок) и/или
3. печеночной энцефалопатии или быстро нарастающей печеночной недостаточности без явных причин.

Спонтанный бактериальный перитонит диагностируется на основании повышения числа полиморфно-ядерных лейкоцитов в асцитической жидкости. Если оно превышает 250 в мм<sup>3</sup>, то показана эмпирическая антибиотикотерапия. Диагноз спонтанного бактериального перитонита не может быть установлен только на основании клинических симптомов.

Посев асцитической жидкости (минимум 10 мл) вместе с посевом крови следует проводить у постели больного во флаконы для культур крови, содержащие среды для выращивания как аэробных, так и анаэробных микробов. Эмпирическую терапию антибиотиками начинают, если число полиморфно-ядерных лейкоцитов в асцитической жидкости превышает 250 мм<sup>3</sup>. Рекомендуются цефалоспорины второго или третьего поколения (цефотаксим по 2 г каждые 12 часов в течение не менее 5 дней) или амоксициллин клавуланат в стандартных дозах. В более легких случаях могут быть использованы фторхинолоны (офлоксацин) внутрь. Аминогликозиды не рекомендуются. Эффективность лечения оценивается по динамике клинических и лабораторных показателей.

Для профилактики бактериального перитонита больным с осложнившимся желудочно-кишечным кровотечением рекомендуется проведение превентивного лечения норфлоксацином в дозе 400 мг каждые 12 ч в течение недели.

Критериями неэффективности лечения являются быстрое ухудшение состояния больного в течение первых часов лечения или отсутствие существенного снижения числа нейтрофилов в асцитической жидкости при повторном контрольном парацентезе (снижение менее 25%)

### **Лечение печеночной энцефалопатии**

Элиминация этиологического фактора заболевания печени — тогда, когда это возможно (например, в случае алкогольного цирроза). При циррозах вирусной этиологии назначение а-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.

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

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: вводят 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 попользуются 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.

**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 лактатацидоза.

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

**Медикаментозная терапия.** Другим путем подавления образования аммиака является ингибирование 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 лактулоза* 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. 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 применяются препараты, модифицирующие соотношение нейромедиаторов прямым (бромокриптин, флумазенил) или косвенным (аминокислоты с разветвленной цепью) путем. Бромокриптин представляет собой специфический агонист дофаминовых рецепторов с пролонгированным 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 антагонистом 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

внутри, 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 *Mezz*), 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 мочевину. Орнитин активирует необходимые для этого процесса ферменты карбамилфосфатсинтетазу и орнитин-карбамилтрансферазу, 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 мочевину. Аспартат, также входящий в состав *Гепат-Мерца*, активирует синтез глутамина, нехватка которого является одним из звеньев патогенеза ПЭ.

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.

### **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 разрушении 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  $5 \cdot 10^9$ /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 ди-гидроксилированных 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 индивидуальна 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 хо-лестирамином 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 (три-хонолом) по 250 мг 3 раза в день в течение недели приводит к быстрому исчезновению зуда у больных желтухой, ранее рефрактерных как к урсодезоксиксовой 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.

*Урсодезоксикалевая 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, у-глутамилтранспептидазы, аминотрансфераз в крови. Антигистаминные средства (димедрол, диазолин, тавегил, супрастин, пипольфен) - вызывают слабый антипруритозный эффект у больных желтухой.

*Антагонисты наркотических анальгетиков (налксон 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-бутандисульфат (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), форте-вит, олиговит, декамевшп 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)*. 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 печении 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.

*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 преднизодона 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.

*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) рекомендуют максимальную суточную дозу преднизолона 25-30 мг.

*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), и также как патогенетический метод лечения для связывания иммунных комплексов.

**Трансплантация печени** является основным радикальным методом лечения ПБЦ.

### **Прогноз цирроза печени**

Прогноз ЦП зависит от функционального состояния печени, осложнений, его этиологии.

В клиническом аспекте прогноз наилучшим образом определяется классификацией A. Child, R.H. Pugh, которая включает различную степень выраженности асцита, энцефалопатии, гипоальбуминемии, гипербилирубинемии и снижения протромбина.

При декомпенсированном ЦП через 3 года остаются в живых 11-40% больных. Продолжительность жизни больных с асцитом редко превышает 3-5 лет. Летальность при развитии печеночной комы 80-100%, при осложнении перитонитом – 50%.

Пятилетняя выживаемость при вирусном циррозе В составляет около 55%, а в случаях бессимптомного неактивного течения может превышать 70%.

Причинами смерти обычно являются печеночная недостаточность (80%) и/или гепатоцеллюлярная карцинома (40%).

Прогноз неопределенный при вирусном циррозе С. Прогрессирование происходит медленно. К прогностическим маркерам можно отнести различную степень прогрессирования при инфекции разными генотипами HCV.

Средний срок выживаемости после установления диагноза составляет 5 лет, абстиненция продлевает выживаемость на ранних стадиях у больных без кровотечения из варикозно-расширенных вен и резистентного асцита.

Трудоспособность больных ЦП на ранней стадии ограничена, при декомпенсированных и активных формах, присоединении осложнений в большинстве случаев утрачивается (инвалидность I и II группы).

### **Профилактика цирроза печени**

Состоит в устранении или ограничении действия этиологических факторов, своевременном распознавании и лечении острых и хронических заболеваний печени и поражений желчных путей. При циррозе важно задержать прогрессирование болезни и обеспечить профилактику осложнений.

Важнейшим лечебно-профилактическим мероприятием у больных ЦП является защита от повторной вирусной инфекции, алкогольной и лекарственной интоксикации.

### **Задание 4.**

#### **Проверить усвоение знаний и умений необходимо при решении следующих клинических задач.**

#### **Задача №1.**

Больной В., инвалид II группы, жалуется на кровавую рвоту, тяжесть в левом подреберье, отсутствие аппетита, слабость.

До перехода на инвалидность работал слесарем в ЖЭКе, злоупотреблял алкоголем.

Считает себя больным с 40 лет, когда впервые появилась желтуха. В течение 40 дней лечился в инфекционном, а затем в терапевтическом отделении. В последующие годы неоднократно лечился в стационаре по поводу желтухи, зуда, носовых кровотечений, похудания. Выписывался с кратковременным улучшением.

При осмотре: кожа и видимые слизистые оболочки желтушны. На коже под ключицей «сосудистые звездочки». Подкожно-жировой слой и мышечная система развиты недостаточно (рост 167 см, масса тела 54 кг). При аускультации тоны сердца ослаблены, систолический шум над всеми точками. Живот увеличен в объеме, видна «голова медузы», выпячивание пупка. Определяется асцит. Край печени острый, безболезненный, на 2 см выступает из-под реберной дуги, определяется симптом «плавающей льдины». Селезенка значительно увеличена, при пальпации безболезненна.

Анализ крови: Hb 84 г/л, л.  $3 \cdot 10^9$ /л, тромбоц.  $90 \cdot 10^9$ /л.

#### **Вопросы:**

1. Ваш диагноз?
2. Какие изменения можно обнаружить при фиброгастроскопии и рентгенологическом исследовании желудка?
3. Показано ли больному хирургическое лечение?

#### **Задача №2.**

Больной С, 56 лет, жалуется на общую слабость, отсутствие аппетита, постоянную боль в правом подреберье, вздутие живота, неустойчивый стул, исхудание. В последнее время отмечается периодически рвота с примесью крови, заметна желтушность склер.

При осмотре: больной пониженного питания, иктеричность склер, кожа сухая, «сосудистые звездочки» на коже лица и верхних конечностей, скудное оволосение лица и подмышечных областей, гиперемия ладоней, увеличение молочных желез. Язык малиновый со сглаженными сосочками. Живот увеличен, пупок выпячен. На передней брюшной стенке кожа истончена, видны расширенные венозные сосуды, перкуторно определяется асцит. Нижний край печени заостренный, плотный, безболезненный при пальпации, выступает на 4 см из-под края реберной дуги. Селезенка на 6-7 см выступает из-под края реберной дуги, край ее плотный, на голенях патозность, варикозно расширенные вены.

## Вопросы

1. Ваш диагноз?
2. Вам план дальнейшего обследования?
3. Какие заболевания следует исключить?

## Задача №3

Больной А, ветеринарный врач 50 лет, поступил с жалобами на отсутствие аппетита, слабость, зуд кожных покровов, одышку, увеличение живота в течение последнего месяца, боли в ногах. В анамнезе: злоупотреблял алкогольными напитками. Последние три года периодически отмечалась умеренная желтуха, сопровождающаяся кожным зудом и темным окрашиванием мочи, проходящая самостоятельно.

Объективно: больной пониженного питания, кожа желтушная со следами расчесов, тургор снижен, на груди и спине сосудистые звездочки. Дрожание рук, контрактура Дюпюитрена. Со стороны сердца, легких - патологии не выявлено.

Живот увеличен в объеме за счет асцита, пупочная грыжа. Печень и селезенку пальпировать не удается из-за асцита. Стул кашицеобразный, 2 раза в день.

*Дополнительные методы обследования:*

Анализ крови: эр. -  $3.0 \times 10^9$  /л, Нв - 80 г/л, ц.п. - 1,1, лейкоциты -  $10 \times 10^9$  /л, СОЭ - 30 мм/ч, макроцитоз.

Анализ мочи: уд. вес - 1017, белок 0,33 г/л, эр. - 4-5 в поле зрения.

Копрограмма: р-я Грегерсена - отриц. Нейтральные жиры - много. Мышечные волокна неизмененные - много. Внеклеточный крахмал - большое количество.

Биохимия крови: холестерин - 6,5 ммоль/л, Сахар крови - 5,5 ммоль/л. ПТИ - 76%, альбумины - 41%, гамма-глобулины - 21%, билирубин - 69,5 мкмоль/л (прямой 56 мкмоль/л), АсТ - 28 МЕ, АлТ - 35 МЕ, гаммаглутаматтранспептидаза - 240 МЕ (норма - 160 МЕ), креатинин - 70 мкмоль/л, сывороточное железо - 16 мкмоль/л.

Маркеры вирусного гепатита HBS-Ag (-), РНК-HCV (-), антитела к HCV (-).

При фиброгастроскопии выявлено расширение вен в дистальной трети пищевода, 2 неполные эрозии в антральном отделе желудка.

Флюорография - без патологии.

УЗИ органов брюшной полости: увеличение печени, селезенки. Портальная вена 1,5 см, селезеночная 1,1 см. Асцит. Поджелудочная железа - в проекции головки - кальцинаты.

## Вопросы:

1. Установить предварительный диагноз.
2. Наметьте план дополнительного обследования.
3. Провести дифференциальную диагностику.
4. Определить тактику лечения.

## ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

### Задача №1

1. Цирроз печени вирусной и алкогольной этиологии, активная фаза, стадия выраженных проявлений, печеночная недостаточность средней тяжести, портальная гипертензия III ст., асцит, гиперспленизм, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода.
2. Варикозное расширение вен пищевода.
3. Показано хирургическое лечение по поводу варикозного расширения вен пищевода.

### Задача №2

1. Микронодулярный цирроз печени алкогольной этиологии. Стадия декомпенсации. Портальная гипертензия III ст., кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода.
2. Исследование биохимических показателей крови: билирубина крови и его фракций, протеинограммы, осадочных проб (тимоловой, сулемовой), аминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общий анализ крови, анализ мочи общий и на желчные пигменты. Сканирование печени, ультразвуковое исследование, рентгеноскопия пищевода (варикозное расширение вен!). Пункционная биопсия печени.
3. Хронический гепатит, рак печени, макронодулярный цирроз печени, эхинококк печени, синдром Бадда-Киари, гепатолиенальный синдром при лейкозах, лимфогранулематоз, гемолитическая анемия, кардиальный цирроз печени.

### Задача №3

1. Диагноз: Алкогольный цирроз печени. Неактивная фаза. Стадия декомпенсации. Портальная гипертензия 3 ст. Асцит. Умеренный холестатический синдром. Эрозивный гастрит антрального отдела. Алкогольная нефропатия.
2. Обследование: анализ крови общий, анализ мочи общий, копрограмма, исследование крови на креатинин, холестерин, фибриноген, глюкозу, сывороточное железо. Анализ крови на маркеры вирусного гепатита. УЗИ органов брюшной полости. Стернальная пункция. Консультация невропатолога. Флюорография.
3. Дифференциальный диагноз: хронический гепатит, болезни накопления (гемохроматоз, жировая дистрофия, болезнь Вильсона-Коновалова).
4. Лечение: витамины (В<sub>12</sub>, аскорбиновая кислота, В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, фолиевая кислота), сорбенты и обволакивающие, блокаторы протонной помпы, мочегонные средства, дезинтоксикационная терапия.

### Задание 5.

**Подготовьте неясные вопросы и положения для выяснения их на практическом занятии!**