

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РФ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**В.В.Скибицкий, Ю.Г.Звягинцева, В.В.Запевина,
Е.Ф.Курносенкова**

ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ

(75 АКТУАЛЬНЫХ ВОПРОСОВ И ОТВЕТОВ)

**Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому
и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного
пособия для студентов медицинских вузов**

Под общей редакцией профессора В.В.Скибицкого

Краснодар
2009

УДК 616.36-004

ББК 54.13

Ц 71

Составители:

Скибицкий В.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Кубанского государственного медицинского университета

Звягинцева Ю.Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии Кубанского государственного медицинского университета

Запевина В.В. - кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии Кубанского государственного медицинского университета

Курносенкова Е.Ф. – заведующая 2 терапевтическим отделением МУЗ «Больница скорой медицинской помощи»

Рецензенты:

Ягода А.В. - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 с курсом поликлинической терапии ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия»

Фомин И.В. - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и сестринского дела ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Пособие составлено в соответствии с программой по внутренним болезням для студентов высших медицинских учебных заведений, 1999 год.

Рекомендовано к изданию ЦМС КГМУ, протокол № 6 от 16.01.2009 г.

УМО-17-28/598-д

18.09.08.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	11
ГЛАВА 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭТИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ	13
1. Что такое цирроз печени?	13
2. Какие основные причины развития ЦП известны?	13
3. Какие морфологические изменения печени характерны для циррозов?	14
4. Какая классификация циррозов печени используется? -	15
5. Как определяется степень тяжести цирроза печени? ----	16
6. Как надо формулировать диагноз?	17
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ СИНДРОМЫ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ.	18
7. Какие клинические синдромы выделяют при ЦП?	18
8. Какие лабораторные синдромы выделяют при ЦП?	21
9. Какие методы диагностики ЦП используются?	22
ГЛАВА 3. ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОГО ГЕНЕЗА. ----	23
10. Какие клинические особенности вирусного ЦП известны?	23

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ - ВЕДУЩИЙ СИНДРОМ	23
11. Что такое печеночная энцефалопатия?	23
12. Какие формы ПЭ различают патогенетически?	25
13. Какие клинические формы ПЭ известны?	26
14. Что такое синдром Рейе?	27
15. Что такое латентная ПЭ?	29
16. Что такое тест связывания чисел?	29
17. Что такое фульминантная печеночная недостаточность?	30
18. Какие разрешающие (триггерные) факторы ПЭ известны?	31
19. Какие клинические состояния являются разрешающими факторами?	32
20. Какие диагностические критерии ПЭ?	32
21. Сколько стадий ПЭ выделяют?	33
22. С какими заболеваниями необходимо дифференцировать ПЭ?	35
23. Какие принципы терапии ПЭ?	36
24. Какие препараты назначают в зависимости от стадии ПЭ?	40

25. Как схематично можно представить терапевтическую тактику при ПЭ? -----	41
26. Как определить ближайший прогноз больного ПЭ? ----	41
27. Какие факторы влияют на выживаемость больных ПЭ? -----	42
ГЛАВА 4. АЛКОГОЛЬНЫЙ ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ.-----	43
28. Почему алкогольный ЦП является актуальной проблемой? -----	43
29. Каковы клинические особенности алкогольного ЦП? -	44
30. Какие дозы алкоголя являются токсичными? -----	44
31. Какие внешние признаки алкогольной зависимости известны? -----	45
32. Каковы принципы лечения больных алкогольным ЦП? -----	46
33. Что понимают под трофологической недостаточностью (ТН)? -----	46
34. Какие антропометрические методы определения ТН известны? -----	47
35. Какие клинические проявления ТН известны? -----	48
36. Какие особенности ТН у больных алкогольным ЦП? --	48
37. Какие принципы коррекции ТН? -----	49

ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ - ВЕДУЩИЙ СИНДРОМ	51
АЛКОГОЛЬНОГО ЦП.	51
38. Что такое портальная гипертензия (ПГ)? Ее виды?----	51
39. Что такое асцит? -----	52
40. Какие основные причины развития асцита? -----	53
41. Какая классификация асцита используется? -----	54
42. Какие симптомы характерны для асцита?-----	54
43. Какое количество жидкости в брюшной полости свидетельствует о наличии асцита? -----	55
44. Каков патогенез синдрома асцита?-----	56
45. Какие современные принципы лечения асцита?-----	56
46. Какие показания к началу диуретической терапии при асците? -----	57
47. Какая диуретическая терапия применяется при асците? -----	58
48. Нужны ли β - блокаторы при портальной гипертензии? -----	59
49. Какие существуют показания и противопоказания к лапароцентезу?-----	60
50. Что такое спонтанный бактериальный перитонит? ----	62
51. Как лечить спонтанный бактериальный перитонит? --	63

52. Какие меры профилактики спонтанного бактериального перитонита используются?	64
53. Что такое бактериальный асцит?	65
54. Что такое вторичный бактериальный перитонит?	66
55. Какова врачебная тактика при острых кровотечениях из варикозно-расширенных вен (ВРВ) при ЦП?	67
ГЛАВА 5. БИЛИАРНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ.	70
56. Что понимают под билиарной болезнью печени?	70
57. Что понимают под ПБЦ?	71
58. Какие особенности клинических проявлений ПБЦ? ---	72
59. Какие особенности лабораторной диагностики ПБЦ? -	73
60. С какими заболеваниями необходимо дифференцировать ПБЦ?	74
61. Какие течение и прогноз характерны для ПБЦ?	75
62. Какие особенности лечения ПБЦ?	75
ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ (ПСХ).	78
63. Что понимают под ПСХ?	78
64. Какие клинические проявления ПСХ?	79
65. Какие существуют критерии диагностики ПСХ?	80

66. С какими заболеваниями следует дифференцировать ПСХ?	81
67. Какие осложнения ПСХ известны?	81
68. Какие принципы лечения и прогноз у больных ПСХ?	81
ГЛАВА 6. "РЕДКИЕ ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ".	83
ГЕМОХРОМАТОЗ.	83
69. Что такое «синдром перегрузки железом»?	83
70. Что такое гемохроматоз?	83
ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ДИСТРОФИЯ.	84
71. Что известно о гепатоцеребральной дистрофии?	85
72. Какие клинические проявления ГЦД известны?	86
73. Какие особенности поражения печени характерны для ГЦД?	88
74. Какие опорные признаки ГЦД известны?	89
75. Какие препараты используются для лечения больных ГЦД?	90
ЧТО МЫ СЕГОДНЯ ЗНАЕМ О ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ?	93
КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ ПРОВЕРКИ ЗНАНИЙ	95

**ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К КОНТРОЛЬНЫМ ВОПРОСАМ
ДЛЯ ПРОВЕРКИ ЗНАНИЙ-----103**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. -----104

Литература, использованная составителями -----104

**Литература, рекомендованная для самостоятельной работы
-----105**

Дополнительная литература -----106

Список сокращений

- АИГ – аутоиммунный гепатит
АЛТ – аланиновая аминотрансфераза
АМА – антимитохондриальные антитела
АНА – антинуклеарные антитела
АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза
ВРВ – варикозно-расширенные вены
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦД – гепатоцеребральная дистрофия
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ПБЦ – первичный билиарный цирроз
ПГ – портальная гипертензия
ПСХ – первичный склерозирующий холангит
ПЭ – печеночная энцефалопатия
СБП – спонтанный бактериальный перитонит
ТН – трофологическая недостаточность
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
ЦП – цирроз печени
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холецистопанкреато-
графия
ЭЭГ – электроэнцефалография

Предисловие

Актер: «Вчера, в лечебнице, доктор сказал мне: ваш, говорит, организм – совершенно отравлен алкоголем»

(М.Горький «На дне»)

Современная гепатология – стремительно развивающаяся отрасль медицины, что обусловлено большой социальной значимостью заболеваний печени, приобретающих эпидемический характер. По данным ВОЗ, в 2002 г. в мире от цирроза печени умерло 786000 человек (в среднем 12.6 на 100000 населения), в России - 37426 человек. На сегодняшний день ЦП является наиболее частой причиной смерти пациентов с неопухолевыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта, составляя 40% в структуре смертей.

В настоящее время наблюдается тенденция к «омоложению» многих заболеваний, что связано в первую очередь с неблагоприятной экологической обстановкой в большинстве районов страны, изменением социально-культурных ценностей и принципов. С каждым годом растет число молодых пациентов с тяжелыми поражениями печени, что, в свою очередь, увеличивает процент инвалидизации и смертности.

Большое количество работ, посвященных циррозу печени, до настоящего времени не снизило интерес к данной проблеме. Мы считаем, что этот факт можно объяснить, главным образом, высокой распространенностью алкогольного и вирусного поражения печени, большим количеством больных трудоспособного возраста, достаточно высокой смертностью, продолжением употребления спиртных напитков пациентами даже на стадии диагностированного цирроза печени

Как известно, терминальные формы поражения печени характеризуются формированием ряда клинических и лабораторных синдромов, которые дают нам право верифицировать цирроз. Осложнения заболевания (кровотечение из варикозно-

расширенных вен пищевода, печеночная энцефалопатия, спонтанный бактериальный перитонит, интеркуррентная инфекция) приводят к смерти больных. В пособии представлены методы лечения данных осложнений

Алкогольный и вирусный циррозы становятся актуальной проблемой не только для лиц, длительно злоупотребляющих алкоголем, но и для тех, чей «стаж алкоголизации» сравнительно невелик, особенно если имеется многофакторное поражение печени. Такое уменьшение сроков употребления алкоголя до развития цирроза можно прежде всего объяснить потреблением алкоголя пациентами, страдающими вирусными поражениями печени, что на фоне полного отсутствия антиалкогольной пропаганды, свободной продажи спиртных напитков, недостаточного контроля за качеством реализуемых напитков, распространенности кустарного производства спиртосодержащих жидкостей, превратилось в социальную проблему. Тревожно появление среди таких пациентов молодых женщин, женщин фертильного возраста, у которых на фоне развития цирроза печени репродуктивная функция угасает, что вносит, пусть и небольшой вклад, в депопуляцию.

Клинически алкогольный, а зачастую и вирусный циррозы печени протекают длительное время латентно, что вводит пациентов в заблуждение и выявляется уже в стадию декомпенсации, когда меры терапевтического воздействия значительно ограничены.

Поэтому улучшение качества медицинской помощи данному контингенту в настоящее время является актуальным.

Глава 1. Определение, этиология и классификация циррозов печени.

1. Что такое цирроз печени?

Цирроз печени (ЦП) - хроническое полиэтиологическое прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся нарушением архитектоники печени и выраженными в различной степени признаками функциональной недостаточности и портальной гипертензии. Отличительными признаками ЦП является диффузность процесса, его необратимость и нарушение нормальной дольковой структуры печени.

2. Какие основные причины развития ЦП известны?

- Инфекционные агенты (вирусы гепатита В, С, дельта).
- Токсические факторы (медикаменты, токсичные вещества – например, хлорсодержащие растворители, инсектициды).
- Аутоиммунные воспалительные процессы.
- Длительное употребление алкоголя.
- Наследственно обусловленные нарушения обмена веществ (меди – гепатолентикулярная дегенерация или болезнь Коновалова-Вильсона, железа - гемохроматоз или болезнь Труазье-Шоффара, дефицит альфа-1-антитрипсина).
- Болезни желчных путей (первичный и вторичный билиарный цирроз).
- Алиментарная недостаточность (дефицит белков, витаминов).
- Криптогенный (причина неизвестна).

Среди перечисленных этиологических факторов наибольшее значение в клинической практике имеют вирусные и алкогольные воздействия или их сочетания.

Циррозы печени могут развиваться как исход воспалительных заболеваний печени, формироваться параллельно с ними и даже возникать без предшествующего гепатита.

3. Какие морфологические изменения печени характерны для циррозов?

Цирроз – диффузный процесс с сочетанием фиброза, узелковой трансформации паренхимы и фиброзных септ, соединяющих портальную систему с системой печеночных вен.

Различают несколько видов фиброза:

- *перигепатоцеллюлярный фиброз*: отложение коллагена между клетками синусоидов и синусоидальной поверхностью гепатоцитов с формированием базальной мембраны;
- *центролобулярный фиброз*: соединительнотканые септы распространяются от центральных вен по направлению к портальным трактам (чаще встречается при хронической сердечной недостаточности);
- *портальный и перипортальный фиброз*: отложение соединительной ткани в области портальных трактов с проникновением септ внутрь долек;
- *мультилобулярный фиброз*: формирование соединительной ткани в местах массивной гибели гепатоцитов, захватывающей территорию нескольких долек;
- *мостовидный фиброз*: образование септ между портальными трактами, между центральными венами, между портальными трактами и центральными венами;
- *перидуктулярный и перидуктальный фиброз*: отложение коллагена под базальной мембраной желчевыводящих протоков;
- *перивенулярный фиброз*: распространение соединительной ткани из субсинусоидальных пространств на центральную вену, что ведет к утолщению стенок вены и ее сдавлению с развитием портальной гипертензии (чаще встречается при алкогольном ЦП).

При ЦП могут наблюдаться все разновидности фиброза.

Различают микронодулярный ЦП (узлы регенерации до 3 мм), и макронодулярный (узлы регенерации от 3 мм до 5 см). Это морфологические проявления, однако в клинической прак-

тике деление на крупноузловой и мелкоузловой ЦП в настоящее время неактуально, поэтому в формулировке диагноза данный критерий не используют.

4. Какая классификация циррозов печени используется?

Общепризнанной классификации ЦП на сегодняшний день нет. Наиболее популярна следующая:

При формулировании диагноза необходимо *указывать следующие критерии:*

1. По этиологии ЦП:

- вирусный (указать вирус – В, С, Д, В+С, В+Д);
- токсический (алкогольный);
- лекарственный;
- метаболический (гепатолентикулярная дегенерация, гемохроматоз, недостаточность α_1 -антитрипсина);
- криптогенный.

2. Фаза болезни:

- активная;
- неактивная.

3. Течение заболевания:

- стабильное;
- прогрессирующее.

4. Стадия заболевания:

- компенсации;
- субкомпенсации;
- декомпенсации.

5. Определение степени тяжести ЦП (указание класса по шкале Чайльд-Пью - А,В,С)

6. Ведущие клинические и параклинические синдромы.

Активность процесса – определяют по появлению/нарастанию выраженности клинических синдромов, снижению адаптационных возможностей больных, нарастанию ги-

пербилирубинемии, гипопропротеинемии, повышению уровня трансаминаз.

Помнить, что повышение уровня АСТ и АЛТ (преимущественно) имеет значение в начальной и развернутой стадии ЦП, в терминальной стадии показатели трансаминаз могут быть в пределах нормальных значений, поэтому диагностическим критерием служить не может.

Прогрессирование заболевания – появление и/или нарастание проявлений ведущих клинических и лабораторных синдромов.

Степень тяжести ЦП – определяется по шкале Чайльд-Пью. Выраженность показателей (см.ниже) оценивается в баллах от 1 до 3 каждый, сумма баллов по всем показателям соответствует классу ЦП и позволяет оценить степень его тяжести.

5. Как определяется степень тяжести цирроза печени?

Степень тяжести ЦП определяется по шкале печеночно-клеточной дисфункции, предложенной Child – Pugh.

Критерий	1 балл	2 балла	3 балла
Билирубин общий (0,4 – 1,2 мг/% или до 20,5 мкмоль/л)	до 2 мг/% или до 34 мкмоль/л	2-3 мг/% или 34-51 мкмоль/л	более 3 мг/% или выше 51 мкмоль/л
Альбумины, г/л	более 35 г/л	30 - 35 г/л	менее 30 г/л
Асцит	нет	легко контролируется	плохо контролируется
Неврологические нарушения	нет	минимальны	кома
Протромбиновый индекс (%)	более 60%	40 – 60%	менее 40 %

Сумма баллов по показателям соответствует:

Класс А (компенсированный ЦП) – 5-6 баллов

Класс В (субкомпенсированный) -- 7-9 баллов

Класс С (декомпенсированный) -- более 9 баллов

Согласно клиническим наблюдениям, выживаемость в течение года составляет: около 70% больных (класс А), 40-70% больных (класс В), менее 30% пациентов (класс С).

6. Как надо формулировать диагноз?

- Цирроз печени, токсический, активная фаза, прогрессирующее течение, стадия декомпенсации, класс С, с синдромами желтухи, портальной гипертензии. Кровотечение из варикозно - расширенных вен пищевода (дата). Острая постгеморрагическая анемия, средней степени тяжести.
- Цирроз печени, вирусного генеза (В+С), активная фаза, прогрессирующее течение, стадия субкомпенсации, класс А, с синдромами желтухи, гепатоспленомегалии, гиперспленизма.
- Цирроз печени, вирусный (В) + токсический, активная фаза, прогрессирующее течение, стадия декомпенсации, класс С, с синдромами желтухи, портальной гипертензии. Печеночная энцефалопатия 3 ст.

На сегодняшний день не применяются такие термины, как "постнекротический ЦП", "портальный ЦП".

Глава 2. Клинические и лабораторные синдромы при циррозе печени.

7. Какие клинические синдромы выделяют при ЦП?

- **Синдром печеночной недостаточности** - следствие гибели гепатоцитов и замещения их соединительной тканью, неспособной выполнять детоксикационную функцию – проявляется энцефалопатией: эйфория, раздражительность, нарушение почерка, замедленная речь - на ранних стадиях, неадекватность поведения, хлопающий тремор (астериксис), ступор, кома – на поздних.
- **Синдром гепатомегалии** – увеличение размеров печени за счет развития регенераторных узлов и фиброза, определяемое как физикально (перкуторно увеличение размеров печени по Курлову, пальпаторно), так и инструментальными методами (УЗИ, сцинтиграфия).
- **Геморрагический синдром** – следствие нарушения образования факторов свертывания из-за уменьшения количества гепатоцитов и/или тромбоцитопении – кровоизлияния и кровоподтеки на коже, кровоточивость десен.
- **Синдром гормонального дисбаланса** - накопление андрогенов надпочечникового генеза; гиперэстрогения вследствие нарушения инактивации эстрогенов в гепатоцитах - появление пальмарной эритемы, сосудистых звездочек, гинекомастии у мужчин, аменореи и гирсутизма у женщин.
- **Отечный синдром** – появление и нарастание отеков вплоть до анасарки – развивается за счет увеличения концентрации минералокортикоидов (альдостерон) вследствие замедления их инактивации гепатоцитами, нарушения онкотического давления за счет снижения количества альбуминов.
- **Синдром портальной гипертензии** – повышение давления в бассейне воротной вены при ЦП из-за развития фиброза вокруг центральных вен печеночных долек и портальных трак-

тов – симптом "головой медузы", расширение пищеводных вен, геморроидальных вен – выявляемые посредством эндоскопических методов исследований, развитие кровотечений. При прогрессировании появляется асцит.

- **Синдром асцита** - скопление жидкости в брюшной полости – следствие портальной гипертензии, гормонального дисбаланса, снижения онкотического давления, нарушения водно-электролитного баланса - увеличение окружности талии, симптом баллотирования, «лягушачий живот», притупление в отлогих местах живота, жидкость в брюшной полости по данным УЗИ.
- **Синдром спленомегалии** - увеличение селезенки ввиду развития портальной гипертензии, системной гиперплазии ретикулогистиоцитарной ткани – определяется физикальными методами (пальпацией и перкуссией) и инструментальными методами (УЗИ, сцинтиграфия).
- **Синдром гиперспленизма** (клинико-лабораторный синдром) – усиление нормальной функции селезенки по удалению разрушенных форменных элементов крови – клинически проявляется кровоточивостью, бледностью, гипотонией, тахикардией, склонностью к инфекционным осложнениям, лабораторно выявляются тромбоцитопения, анемия, лейкопения.
- **Синдром анемии** (клинико-лабораторный синдром) - в ее развитии часто участвуют сразу несколько механизмов: повышенный гемолиз, наличие гиперспленизма, нарушение всасывания витамина В₁₂, железа, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода. Выделяемый при воспалении фактор некроза опухоли тормозит образование эритропоэтина, что может усугублять проявления анемии – клинически проявляется бледностью, тахикардией, гипотензией, лабораторно выявляют снижение количества эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови.
- **Синдром желтухи** – развивается вследствие 3 основных механизмов: 1) шунтирование крови ведет к нарушению захвата

неконъюгированного билирубина; 2) уменьшение количества гепатоцитов приводит к снижению способности к конъюгации билирубина; 3) наличие порто-кавальных анастомозов ведет к попаданию в кровь конъюгированного билирубина и билирубинурии – клинические проявления включают иктеричность кожных покровов и слизистых оболочек, потемнение мочи, лабораторными методами выявляется гипербилирубинемия за счет преимущественно конъюгированного билирубина (составляет более 50 % от уровня общего билирубина).

- **Синдром холестаза** – затруднение оттока желчи. Для ЦП характерен внутривнутрипеченочный холестаз, который развивается вследствие нарушения образования желчных кислот в гепатоцитах, нарушения проницаемости желчных капилляров, за счет перидуктулярного и перипортального фиброза, тогда как внепеченочный холестаз встречается при желчно-каменной болезни, механической желтухе, раке головки поджелудочной железы. Клинически проявляется кожным зудом, желтухой, ксантомами (на коже, во внутренних органах, в т.ч. на оболочках нервных стволов с проявлениями полинейропатии), ксантелазмами (на веках). Ахолия (обесцвеченный кал), особенно в сочетании с болями в левом подреберье, характерна для экстрапеченочного холестаза.
- **Диспепсический синдром** развивается вследствие нарушения желчеотделения, недостаточной секреции ферментов кишечным эпителием, нарушения оттока крови по портальной вене, дуодено-гастрального и гастро-эзофагеального рефлюксов. Проявляется горечью во рту, изжогой, тошнотой, отрыжкой горьким, воздухом, пищей, рвота, вздутием живота, флатуленцией, неустойчивым стулом – чередованием запоров-поносов.
- **Синдром мальабсорбции** – синдром нарушения всасывания основных нутриентов вследствие нарушения желчеобразования и желчеотделения, недостаточной секреции ферментов кишечным эпителием – проявляется метеоризмом, склонно-

стью к послаблению стула, стеатореей, признаками поливита-минной недостаточности, дефицита жиров, белков, углеводов, что ведет к потере массы тела, уменьшению объема жировой ткани. Клинически выявляются признаки дефицита жирорастворимых витаминов: Д (оссалгии, остеопороз, иногда остеомаляция), Е (мышечная слабость, мозжечковая атаксия), К (геморрагический синдром), А (куриная слепота, гиперкератоз, ксерофтальмия, ксеромаляция).

8.Какие лабораторные синдромы выделяют при ЦП?

1. ***Синдром цитолиза*** (нарушения целостности гепатоци-та):

- повышение в крови печеночно-специфических ферментов: АСТ, АЛТ, альдолазы, изоформ лактатдегидрогеназы – ЛДГ₄, ЛДГ₅, глутаматдегидрогеназы, орнитинкарбамоил-трансферазы;
- гипербилирубинемия (преимущественно за счет конъюги-рованного билирубина);
- повышение в сыворотке крови содержания витамина В₁₂, железа.

2. ***Синдром холестаза*** (экскреторно-билиарный):

- повышение в крови активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП);
- повышение в крови активности щелочной фосфатазы (ЩФ);
- гипербилирубинемия (преимущественно за счет конъюги-рованного билирубина);
- гиперхолестеринемия, увеличение в крови ЛПНП и сни-жение ЛПВП.

3. ***Синдром гепатоцеллюлярной недостаточности:***

- снижение активности в крови холинэстеразы;

- гипопроотеинемия и диспротеинемия (за счет снижения синтеза альбуминов гепатоцитами);
- снижение в крови протромбина и других факторов, нарушение коагуляции;
- гипохолестеринемия;
- гипербилирубинемия (преимущественно за счет неконъюгированной фракции).

4. ***Синдром мезенхимального воспаления*** (раздражения печеночного ретикулоэндотелия):

- повышение в крови содержания глобулинов (иногда с развитием гиперпротеинемии);
- диспротеинемия (изменение белково-осадочных проб – сулемовая, тимоловая, Таката-Ара, кадмиевая, Вельтмана и др. – выявляют диспротеинемию).

9. Какие методы диагностики ЦП используются?

- общий анализ крови, с обязательным подсчетом количества тромбоцитов. В случае наличия анемии, обязательно определение ретикулоцитов;
- активность трансаминаз: аланиновой (АЛТ, АЛТ) и аспарагиновой (АСТ, АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы;
- количество общего белка, альбуминов и глобулинов, определение альбуминово-глобулинового коэффициента;
- билирубин и его фракции;
- холестерин, β -липопротеиды;
- глюкоза крови;
- коагулограмма;
- маркеры вирусных гепатитов;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- компьютерная томография.

Глава 3. Цирроз печени вирусного генеза.

10. Какие клинические особенности вирусного ЦП известны?

- при вирусных хронических гепатитах с мостовидными некрозами явления ЦП могут развиваться уже через 6-24 месяцев от начала заболевания;
- скорость перехода гепатита в ЦП зависит от скорости репликации вируса;
- употребление алкоголя утяжеляет течение, способствует более быстрому прогрессированию заболевания;
- рано появляются признаки печеночно-клеточной недостаточности: астенический, диспепсический, геморрагический синдромы, желтуха;
- асцит, как правило, возникает позже желтухи (или параллельно);
- чаще непрерывно прогрессирующее течение;
- цирроз обычно макронодулярный и мультилобулярный.

Печеночная энцефалопатия - ведущий синдром вирусного ЦП.

11. Что такое печеночная энцефалопатия?

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате острого или хронического заболевания печени и/или порто-системного шунтирования крови.

Печеночная кома – крайняя степень выраженности ПЭ.

В патогенезе выделяют два основных патогенетических механизма:

- Острое или хроническое заболевание печени, сопровождающееся выраженным снижением ее детоксицирующей функции
- Формирование функциональных или анатомических шунтов между системами портального и общего кровотока, ведущее к проникновению токсических продуктов кишечного происхождения в головной мозг.

Патогенез.

Эндогенные нейротоксины и аминокислотный дисбаланс, возникающие в результате печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови, приводят к отеку и функциональным нарушениям астроглии. Изменяется проницаемость гемато-энцефалического барьера, активность ионных каналов, нарушается процесс нейротрансмиссии и обеспечения нейронов макроэргическими соединениями.

Ведущее место в патогенезе отводят аммиаку.

Органы его образования:

- толстая кишка: аммиак образуется при гидролизе белка и мочевины интестинальной микрофлорой, поэтому замедление пассажа по толстой кишке ведет к увеличению его количества;
- гладкая мускулатура, при этом количество образовавшегося аммиака прямо пропорционально физической нагрузке;
- почки: продукция аммиака повышается при гипокалиемии;
- тонкая кишка: образование аммиака при распаде глутамина – основного источника энергии клеток слизистой.

До 50% образующегося в организме аммиака – результат расщепления белков в печени.

Пути обезвреживания аммиака: синтез мочевины в печени в ходе орнитинового цикла, образование глутамина в мышцах, головном мозге для транспорта аммиака в нетоксичной форме в печень.

Другие эндогенные нейротоксины: меркаптаны (продукты гидролиза серосодержащих аминокислот в толстой киш-

ке, они же являются причиной печеночного запаха), коротко- и среднецепочечные жирные кислоты (образуются из пищевых жиров под воздействием кишечных бактерий), фенолы (образуются в кишечнике).

NB! Примечательно, что не установлена жесткая связь между концентрациями каждого в отдельности эндогенного нейротоксина или аминокислоты и степенью тяжести ПЭ.

ПЭ – результат комплексного воздействия и взаимного усиления нескольких факторов.

12. Какие формы ПЭ различают патогенетически?

1. **Эндогенная** (первичная, острая печеночная недостаточность, острая дистрофия печени):

- результат острых заболеваний печени;
- выраженный некроз печеночных клеток, вызванный разными причинами и проявляющийся внезапным тяжелым нарушением функции печени у ранее здорового человека (в англоязычной литературе называют "фульминантной");
- разрешающих факторов нет;
- течение чаще всего острейшее;
- прогноз плохой, летальность до 80%;
- основной признак – развитие в течение 8-12 недель с момента появления признаков заболевания или желтухи.

Причины:

- острые токсические гепатиты (промышленные и пищевые яды, лекарственные препараты);
- острый тяжелый алкогольный гепатит;
- острый вирусный гепатит (самая частая, наряду с лекарствами, причина) – вирусы гепатита В, С, Д, Е, вирусы герпеса, Коксаки, цитомегаловирус);

- эндогенные токсические гепатозы: острая жировая печень беременных, синдром Рейе, гепатозы, возникающие после портосистемного шунтирования крови, операции отключения тонкой кишки.

Прогноз определяется:

- возрастом пациента: неблагоприятен моложе 10 и старше 40 лет;
- причиной, вызвавшей печеночную недостаточность: более неблагоприятен при вирусном поражении, чем при лекарственном воздействии;
- неблагоприятно, если желтуха появилась более, чем за 7 дней до развития ПЭ.

2. **Экзогенная** (вторичная, портосистемная, гепато-портальная энцефалопатия):

- результат хронических заболеваний печени, за счет портокавального шунтирования крови, печеночно-клеточной недостаточности;
- есть дополнительные разрешающие факторы;
- течение острое, рецидивирующее, хроническое;
- летальность зависит от стадии: при второй - 35%, при третьей - около 60%, при четвертой - около 80%.

Симптоматика и терапия обеих форм сходны.

13. Какие клинические формы ПЭ известны?

1. Синдром Рейе;
2. Дефицит ферментов орнитинового цикла (встречается в педиатрической практике);
3. Псевдопортосистемная энцефалопатия;
4. Фульминантная печеночная недостаточность;
5. Портосистемная энцефалопатия:
 - субклиническая (латентная)
 - острая

- острая рецидивирующая
- хроническая персистирующая
- хроническая рецидивирующая

Псевдопортосистемная ПЭ («ложная печеночная кома», «электролитная кома») – описана Н. Kalk в 1958 г. Ведущая роль принадлежит электролитному дисбалансу (гипокалиемия, гипонатриемия, а также гипомагниемия), обуславливающему гипотоническую дегидратацию клеток головного мозга. Наиболее частая причина – передозировка петлевых диуретиков.

14. Что такое синдром Рейе?

Синдром Рейе (СР) – острое состояние, встречающееся преимущественно в детском возрасте, включающее поражение головного мозга невоспалительного характера (асептический менингит) и гепатит (стеатоз).

Этиология до конца неясна, но выделяют:

- поствирусный СР: вирусы гриппа А, В, парагриппа, ветряной оспы, Коксаки, полиомиелита;
- токсический (лекарственный) СР: салицилаты, тетрациклин, вальпроат натрия;
- ферментопатический СР: дефицит ферментов орнитинового цикла синтеза мочевины: орнитин-карбамоилтрансферазы, цитрулинемия.

Заболевают в основном дети (средний возраст 8 лет), но возможен у новорожденных, а также известны случаи развития у взрослых пациентов. Есть мнение, что возникновение синдрома Рейе выявляет наличие скрытых наследственных ферментопатий.

Клинические проявления:

- Острая невоспалительная энцефалопатия с нарушением сознания и чувствительности: сонливость, затемнение сознания, агитация, нарушение ориентации, патологиче-

ские рефлексy, угасание кожно-сухожильных рефлексов, вялые параличи, кома.

- Гепатопатия (патоморфологически: стеатоз) с развитием фульминантной печеночной недостаточности.
- Отсутствие других характерных признаков поражения печени и мозга.

Начинается обычно как банальная вирусная инфекция (респираторная, кишечная), через несколько дней появляются обильная и частая рвота, прогрессивное нарушение сознания.

Лабораторные признаки:

- раннее, длительное, значительное повышение АЛТ, АСТ;
- снижение уровня протромбина;
- гипогликемия (чем моложе пациент, тем обычно ниже уровень глюкозы крови);
- незначительная кетонурия;
- исследование спинно-мозговой жидкости: без патологии;
- ЭЭГ: изменения неспецифичны;
- биопсия печени: стеатоз.

Прогноз: неблагоприятен, обычно смерть в течение нескольких дней. Ранее смертность составляла до 80%, на сегодняшний день около 30%.

Факторы, ухудшающие прогноз:

- возраст пациента до года;
- быстрота развития печеночной комы;
- выраженные изменения ЭЭГ.

Особенности лечения:

- терапия печеночной комы в полном объеме;
- всегда, даже при нормогликемии, рекомендовано внутривенное введение глюкозы в дозе 15-30 **граммов/кг/сутки**, чтобы уровень глюкозы в крови поддерживать в пределах 15-20 ммоль/л.

NB! В США с 1982 года не рекомендуется применение салицилатов (аспирина) для симптоматической терапии гриппа, ветряной оспы у детей младше 10 лет.

15. Что такое латентная ПЭ?

Латентная ПЭ – это доклиническая стадия ПЭ, когда отсутствует субъективная и объективная клиническая симптоматика, а также изменения при регистрации спонтанной электроэнцефалограммы.

Ее распознавание очень важно, ввиду:

- распространенности: латентная ПЭ у больных ЦП встречается в 50-70% случаев, т.е. представляет наиболее частое осложнение ЦП независимо от его этиологии;
- опасности для пациента и людей, его окружающих: латентная ПЭ сопровождается неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, в т.ч. при вождении автомобиля, что сопряжено с риском создания аварийных ситуаций.

С целью ранней диагностики латентной ПЭ применяют психометрические тесты: связи чисел (или простой тест Рейтана на соединение чисел), почерка, арифметический (счет в обратную сторону: 20,19,18,17 и т.д.), пересказа и другие.

16. Что такое тест связывания чисел?

На чистом листе бумаги вразброс написаны цифры от 1 до 25, которые предлагают больному соединить последовательно (1-2-3-4-5 и т.д.), в результате чего получается ломаная линия. Врач отмечает время, затраченное пациентом на выполнение данного задания.

Интерпретация результатов теста связывания чисел:

Время: менее 40 сек -- ПЭ нет;

41 - 60 сек	--	латентная ПЭ;
61 - 90 сек	--	1, 1-2 стадия;
91 - 120 сек	--	2 стадия;
более 120 сек	--	3 стадия.

17. Что такое фульминантная печеночная недостаточность?

Фульминантная печеночная недостаточность – клинический синдром, характеризующийся внезапным развитием тяжелых функциональных нарушений печени без предшествующего анамнеза

Основные признаки:

- развитие печеночной недостаточности в течение 8 недель с момента появления первых признаков заболевания или желтухи;
- отсутствие «печеночного» анамнеза;
- наличие выраженной коагулопатии;
- наличие энцефалопатии.

Основные причины:

- вирусные гепатиты: А (4%), В (8%);
- лекарства (парацетамол, ацетоминофен) – до 40%;
- отравления грибами;
- инфильтрация печени опухолевыми клетками;
- синдром Бадд – Хиари;
- заболевания сердца, протекающие с синдромом малого выброса (так называемая ишемическая гепатопатия).

Ишемическая гепатопатия – поражение печени вследствие циркуляторной гипоксии, что ведет к прекращению окисления и фосфорилирования в митохондриях в условиях дефицита кислорода, нарушению функции мембран и синтеза белка. Реперфузия приводит к образованию в тканях большого количества свободных радикалов кислорода. Образующийся супероксидный анион связывается с оксидом азота, образуя при этом очень токсичные соединения – пероксинитраты, которые

оказывают повреждающее действие на гепатоциты и инициируют апоптоз.

Летальность составляет до 60%. Ишемическая гепатопатия создает предпосылки для присоединения фульминантной печеночной недостаточности, что значительно ухудшает прогноз (выживаемость 20%).

18. Какие разрешающие (триггерные) факторы ПЭ известны?

1. Увеличение поступления белка:
 - Богатая белком диета (7 – 10%);
 - Желудочно-кишечное кровотечение (25 – 30%).
2. Повышение катаболизма белка:
 - дефицит альбумина;
 - обширные гематомы;
 - лихорадка;
 - хирургические вмешательства;
 - интеркуррентные инфекции (ОРВИ, пневмония, пиелонефрит).
3. Снижение детоксицирующей функции печени (10-18%):
 - алкоголь;
 - лекарства;
 - экзо- и эндотоксины;
 - запоры.
4. Наличие фактора некроза опухоли – альфа (TNF – α).
5. Связывание ГАМК – рецепторов: применение производных бензодиазепаина, барбитуровой кислоты, фенотиазина (10-15%)
6. Метаболические нарушения:
 - ацидоз, азотемия (25-30%);
 - гипогликемия.
7. Электролитные нарушения:
 - гипокалиемия;
 - гипонатриемия;

- гипомагниемия;
- повышение уровня марганца.

8. Циркуляторные нарушения: гиповолемия, гипоксемия.

9. Подавление синтеза мочевины:

- диуретики (25-30%);
- цинк (снижение концентрации);
- ацидоз.

При экзогенной ПЭ разрешающие факторы выявляются у 70-80% пациентов.

19. Какие клинические состояния являются разрешающими факторами?

- Желудочно-кишечное кровотечение
- Инфекции (вирусные, бактериальные, грибковые), в том числе спонтанный бактериальный перитонит, инфекции мочевыводящих путей, бронхо-легочные инфекции
- Прием седативных препаратов (опиаты, барбитураты, бензодиазепины)
- Массивная диуретическая терапия
- Прием алкоголя
- Операция наложения порто-кавального анастомоза
- Избыточное употребление в пищу животных белков
- Хирургические вмешательства по поводу сопутствующих заболеваний
- Парацентез с удалением большого количества жидкости
- Нарушение электролитного баланса (рвота, диарея)
- Запоры
- Почечная недостаточность (гиперазотемия).

20. Какие диагностические критерии ПЭ?

Диагностические критерии:

1. Психические нарушения

2. Неврологические нарушения
3. Изменения на электроэнцефалограмме.

Биохимические показатели (билирубин и фракции, общий белок и его фракции, трансаминазы) диагностическими критериями *служить не могут*.

21. Сколько стадий ПЭ выделяют?

Выделяют 4 стадии ПЭ.

Субклиническая стадия: при рутинном исследовании изменения не выявляются. Возможны нарушения при выполнении обычной работы, снижение способности к вождению. Нарушение выполнения стандартизированных психомоторных тестов (тест линий и чисел).

1 стадия: легкая несобранность, апатия, возбуждение, беспокойство, эйфория, утомляемость, нарушение ритма сна. Легкий тремор, нарушения координации, астериксис.

2 стадия: Сонливость, летаргия, дезориентация, неадекватное поведение. Астериксис, дизартрия, примитивные рефлекс (сосательный, хоботковый), атаксия.

3 стадия: сопор, выраженная дезориентация, нечеткая речь. Гиперрефлексия: патологические рефлексы (Гордона, Жуковского), миоклонии, гипервентиляция.

4 стадия: кома. Децеребрационная ригидность, (разгибание рук и ног). Окулоцефалический феномен. На ранней стадии сохранены ответно-болевые раздражители, на поздней - отсутствие ответа на все раздражители.

Критерии состояния сознания (West Haven).

Степень 0: нет изменений.

Степень 1: нарушение ритма сна, несобранность, эйфория или беспокойство, снижение внимания, нарушения счета (сложения).

Степень 2: летаргия или апатия, минимальная дезориентация во времени и пространстве, изменения личности, неадекватное поведение, нарушение счета (вычитание).

Степень 3: сомноленция, сохранение ответа на вербальные стимулы, значительная дезориентация.

Степень 4: кома.

Оценка астериксиса.

Степень 0: нет.

Степень 1: редкий хлопающий тремор (1-2 движения за 30 сек).

Степень 2: нерегулярный тремор (3-4 движения за 30 сек).

Степень 3: частый тремор (5-10 движений за 30 сек)

Степень 4: почти постоянный хлопающий тремор.

Стадии могут переходить одна в другую. При этом большинство симптомов, появившихся на более ранних стадиях, сохраняются и на следующих.

Основной критерий определения стадии ПЭ – состояние сознания.

У большей части больных развитие ПЭ связано с появлением разрешающих факторов. После устранения фактора и лечения - ПЭ купируется, но повышается вероятность развития нового эпизода. Трудности диагностики и лечения представляет хроническое прогрессирующее течение ПЭ – встречается редко, развивается у пожилых с выраженным портокавальным шунтированием крови после операции наложения анастомоза.

NB! Появление ПЭ у больного циррозом – свидетельство неблагоприятного прогноза: ее появление указывает на декомпенсацию цирроза.

22. С какими заболеваниями необходимо дифференцировать ПЭ?

Дифференциальная диагностика печеночной энцефалопатии:

Клинический признак	ПЭ	Синдром Вернике-Корсакова	Алкогольный делирий	Субдуральная гематома
Типичный симптом	Астериксис	Нистагм	Галлюцинации	Боль при поколачивании черепа
Анамнез	См. «Разрешающие факторы»	Алкоголизм + недостаточность питания	Абстиненция после длительного запоя	Травма (часто забывается)
Дезориентировка в месте и времени	Появляется в конце 2-й стадии	Часто имеется с самого начала	Сильная	Меняется
Поведение	Спокойное, в 3-й стадии агрессивное	Спокойное, апатичное	Очень беспокойное, агрессивное	Меняется
Галлюцинации	Очень редко	Нет	++++	Нет
Страх	Нет	Нет	+++	Нет
Моторика	Замедление	Некоординированная, особенно при ходьбе	Сильное моторное беспокойство	Зависит от локализации гематомы
Тремор	Астериксис	Нет	Мелко- и среднеразмашистый	Нет
Речь	Замедлена, смазана	Не изменена	быстрая	Зависит от локализации гематомы
Глазные симптомы	Нет	Нистагм, парез зрака	Нет	Изменение зрачка соот-

				ветственно стадии сдав- ления
Судороги	Нет	Нет	++++	(+)

23. Какие принципы терапии ПЭ?

1. Устранить разрешающие факторы: остановить кровотечение, ликвидировать инфекцию, нормализовать электролитный баланс, ограничить прием белка. Помнить, что у 8-18% больных ЦП с асцитом развивается спонтанный бактериальный перитонит, который может манифестировать появлением симптомов ПЭ.

2. Диетические мероприятия: ограничение белка, обеспечение поступления с пищей необходимого количества калорий. Суточное потребление белка должно составлять 20-30 грамм, суточная калорийность 2000 ккал. После выхода из острой фазы количество белка надо увеличивать каждые 3 дня на 10 грамм – до достижения величины 1г/кг массы тела/сутки. Долгосрочное ограничение белка не применяется, так как способствует катаболизму эндогенных белков, что приводит к повышению азотсодержащих соединений. Возможно зондовое питание высококалорийными смесями. Парентеральное питание преимуществ не имеет и применяется только у пациентов, находящихся в бессознательном состоянии. Белок предпочтительно растительного происхождения.

В первые дни необходим постельный режим в целях снижения образования аммиака в мышцах. При улучшении состояния продлевать постельный режим нецелесообразно, т.к. это будет способствовать катаболизму белка в мышцах.

3. Медикаментозная терапия.

А. Препараты, уменьшающие образование аммиака в кишечнике.

Наиболее известный и применяемый препарат – **лактолоза**: дисахарид, расщепляющийся в толстой кишке на молочную и уксусную кислоты. Эти кислоты снижают внутрикишечный рН толстой кишки и изменяют обмен веществ бактерий. Азот включается в белки бактерий, в связи с чем уменьшается его абсорбция в виде аммиака. Слабительный эффект лактулозы способствует выведению потенциальных аммониегенных субстратов.

Эффект наблюдается у 60-70% больных. Доза препарата подбирается индивидуально, и обычно составляет 30 – 120 мл/сутки. Начать с 15-20 мл 2 раза в день, и довести до оптимальной дозы (это та доза, при назначении которой достигается 2 –3-х кратный мягкий, но не жидкий стул ежедневно). При невозможности введения per os, возможны клизмы с лактулозой 2 раза в день (300 мл сиропа лактулозы развести 700 мл воды). При тяжелой ПЭ применяют одновременно внутрь и в виде клизм. Побочные эффекты: метеоризм, диарея, боли в животе. Для профилактики ПЭ рекомендуется назначать в дозе 30 – 50 мл/сутки.

NB! *Может применяться неограниченное время больными с любой стадией и формой ПЭ.*

В целях уменьшения образования в кишечнике токсинов используют антибиотики. Сейчас не применяются неомицин и паромомицин ввиду их нефротоксичности и ототоксичности. Препараты выбора в лечении ПЭ рифаксимин (10-15 мг/кг веса, по 2 табл каждые 8 часов, суточная доза 1200 мг), ципрофлоксацин (250 мг 2 раза per os или внутривенно 200 мг 2 раза ввести за 30 минут). Возможно применение ампициллина 2-4 г/сутки, амоксициллина 2 г/сутки. Длительность применения препарата 5-7 дней. Невозможно использовать антибактериальные средства для длительной профилактики. Наибольший эффект в лечении лактулозой и антибиотиками достигается у тех больных, у которых ведущим механизмом является портокавальное шунтирование.

Б. Препараты, усиливающие обезвреживание аммиака в печени.

К ним относятся орнитин-аспартат («Гепа-Мерц») и орнитин-кетоглутарат (орницетил). Механизм их действия: активация карбомиоилфосфатсинтетазы – ведущего фермента синтеза мочевины; активация глутаминсинтетазы – ключевого фермента синтеза глутамина; аспартат и кетоглутарат являются субстратами цикла синтеза мочевины.

Гепа-Мерц водят внутривенно в дозе 20 - 40 г/сутки или перорально 9 - 18 г/сутки. Гепа-Мерц при 1-2 стадиях ПЭ применяется по схеме: 20 г в сутки, растворенного в 500 мл изотонического раствора при скорости введения 6-10 капель в минуту 7 дней внутривенно, затем 18 г (6 г 3 раза в день за 20 минут до еды) перорально в течение 14 дней. Доказана эффективность лечения латентной ПЭ. При длительном применении в дозе 9 г/сутки перорально в течение 6 месяцев является средством профилактики. Орнитин 2 г развести в 10 мл воды для инъекций и применять внутримышечно или в дозе 2 г 2-4 раза в сутки внутривенно капельно в течение 10 - 20 дней.

В. Препараты, связывающие аммиак в крови.

Бензоат натрия связывает аммиак с образованием гиппуровой кислоты. Используется в педиатрии для лечения пациентов с врожденными дефектами ферментов орнитинового цикла (врожденной гипераммониемии). Для лечения ПЭ применяется в дозе 10 г/сутки, но эффект и бензоата, и фенилацетата натрия очень непродолжителен.

Г. Препараты, уменьшающие тормозные процессы в ЦНС.

Флумазенил – антагонист бензодиазепиновых рецепторов. Назначается в дозе 0,4-1,0 мг (сначала внутривенно струйно 0,2 – 0,3 мг, затем внутривенно капельно 5 мг/час). После улучшения состояния переходят на пероральный прием в дозе 50 мг/сутки. Уменьшение клинических симптомов ПЭ наступает через 1-1,5 часа и длится 2 часа после отмены. Считается средством выбора, если разрешающим фактором развития ПЭ

был прием бензодиазепинов или барбитуратов. Отсутствие положительного эффекта на внутривенное вливание считается неблагоприятным прогностическим признаком.

Д. Симптоматическая терапия:

- Лечение интеркуррентной инфекции: антибактериальные препараты, хирургическое вмешательство
- Коррекция анемии: препараты железа, витамин В₁₂, фолиевая кислота
- Коррекция нарушений электролитного и кислотно-щелочного баланса. При концентрации ионов калия в крови менее 3.5 ммоль/л – вводить внутривенно калий в дозе 30-60 ммоль/сутки
- Исключение индуцирующих кому лекарств и манипуляций
- Остановка и профилактика повторных желудочно-кишечных кровотечений
- Дезинтоксикационная терапия проводится 5% раствором глюкозы в количестве до 2,5-3л/сутки. Большие объемы вводить с осторожностью: опасна перегрузка жидкостью, что может привести к нарастанию асцита, развитию отека легких
- Н₂ – блокаторы (фамотидин по 20 мг 2 раза в сутки перорально), ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 мг 2 раза в сутки, рабепразол, эзомепразол) при симптоматических гепатогенных язвах, эрозивном гастрите.

Е. Другие препараты.

Вопрос об эффективности назначения глюкокортикостероидов окончательно не решен (с одной стороны, они способны тормозить разрастание соединительной ткани, с другой - обладают иммунодепрессивным и ulcerогенным действием). На сегодняшний день их применение рекомендуется для профилактики и лечения отека мозга (преднизолон 60 мг в/в каждые 6 часов).

Данные об эффекте назначения цинка в качестве пищевой добавки для лечения ПЭ при циррозе печени в качестве дополнения к терапии, на сегодняшний день не подтвержден клини-

ческими исследованиями - эффективность цинка не отличалась от применения плацебо.

Противопоказаны опиаты. Не следует назначать седативные препараты.

24. Какие препараты назначают в зависимости от стадии ПЭ?

Рекомендации по лечению пациентов печеночной энцефалопатией:

Стадия ПЭ	Диета/ введение белка	Дюфалак (лактолоза)	Слабительные средства	Антибиотики	с разветвлен-	Флумензил	Симуляция метаболизма
Латентная ПЭ	Без ограничений	++	+	0	++	0	++
Стадия I	При переносимости	++	++	(+)	++	(+)	++
Стадия II	При переносимости	++	++	(+)	++	(+)	++
Стадия III	0	++	++	++	?	(+)	?
Стадия IV	0	++	++	++	?	(+)	?
Хроническая рецидивирующ. ПЭ	Без ограничений	++	+	0	?	(+)	?

(0) – не рекомендуется (+) – может применяться
 (++) - рекомендуется (+) - может назначаться в отдельных случаях
 (?) – эффективность не доказана

25. Как схематично можно представить терапевтическую тактику при ПЭ?

А. Выявление и устранение разрешающих факторов.

Б. Уменьшение содержания аммиака:

1. уменьшение содержания аммиакогенного субстрата
 - очищение ЖКТ: клизмы, слабительные
 - уменьшение потребления белка
 - снижение уровня мочевины: гемодиализ, перитонеальный диализ
2. подавление образования аммиака:
 - антибиотики
 - ацидификация кишечного содержимого: лактулоза
3. Превращение аммиака в нетоксичные формы
 - орнитин-аспартат
 - орнитин-кетоглутарат

В. Препараты, модифицирующие соотношение нейромедиаторов:

- флумазенил

Г. Симптоматическая терапия.

Д. Трансплантация печени.

В 1963 году в США Т.Е. Starz впервые произвел ортотопическую трансплантацию печени. Сейчас функционируют более 150 медицинских центров по трансплантации печени, накоплен опыт более 30 тысяч операций.

У больных с ПЭ на фоне острой печеночной недостаточности выживаемость после трансплантации печени в течение года составляет 70%.

26. Как определить ближайший прогноз больного ПЭ?

В текущую госпитализацию выживаемость больных ЦП приблизительно равна при:

ПЭ 0-1 стадии	– 100%
2 стадия	- 60-75%

3-4 стадия - 30%

До 10-20% пациентов остаются в живых после первого эпизода печеночной комы.

27. Какие факторы влияют на выживаемость больных ПЭ?

- Эндогенная кома имеет худший прогноз по сравнению с экзогенной
- Важнейшее значение принадлежит объему остаточной паренхимы (косвенно можно определить по выраженности ПЭ)
- Этиология поражения (хуже вирусное поражение)
- Пожилой возраст (выше вероятность неблагоприятного исхода)
- Сопутствующие заболевания (хуже прогноз)
- Возможность и скорость удаления триггерных факторов (остановка кровотечения, подавление инфекционного процесса)
- Своевременно начатое лечение.

Глава 4. Алкогольный цирроз печени.

28. Почему алкогольный ЦП является актуальной проблемой?

- В 1999 году в наркологических диспансерах России зарегистрировано 2 209 238 больных алкоголизмом, что составляет 1,5% населения нашей страны. В последующие годы этот показатель оставался стабильным.
- В Стокгольме проведено исследование (1950 – 1995 годы), целью которого было изучение зависимости количества употребляемого алкоголя на душу населения и смертности от ЦП. Изучались данные, полученные в 14 европейских странах. Показано, что имеется прямая, статистически достоверная зависимость между количеством потребленного алкоголя на душу населения и смертности от ЦП в 13 из 14 стран для мужчин и в 9 странах для обоих полов.
- При продолжении употребления спиртных напитков на стадии ЦП смертность достигает 85% в течение 2 лет, при строгой абстиненции эта цифра снижается до 10%.
- Доказано, что на выживаемость пациентов с алкогольным ЦП более всего влияют продолжающееся употребление алкоголя и класс ЦП по шкале Чайльд-Пью; меньшее влияние показано для возраста пациента, инфицированности вирусами гепатита В и С, курения.

29. Каковы клинические особенности алкогольного ЦП?

- Очень типично «обвальное» течение: заболевание долго не распознается, не причиняет неудобств больному. Ухудшение наступает внезапно, как правило, в связи с запоем.
- одно из ранних проявлений - портальная гипертензия.
- Еще до появления желтухи возникает асцит, являющийся наиболее ранней причиной обращения больных к врачу.
- Возможны кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода.
- Воздержание от алкоголя приводит к улучшению состояния: желтуха исчезает и может долго не появляться, проходят признаки энцефалопатии.
- Появление выраженных признаков гепатоцеллюлярной недостаточности, печеночной комы у больного алкогольным ЦП, как правило, ведет к летальному исходу.
- Морфологически цирроз сначала микронодулярный и монолобулярный, но в дальнейшем становится крупноузловым.

30. Какие дозы алкоголя являются токсичными?

Среди потребляемых ежедневно доз алкоголя выделяют относительно «безопасные» и токсичные. Условная единица 10 мл этанола (96% спирта) = 25 мл водки = 100 мл вина = 200 мл пива. При этом характер напитка имеет существенно меньшее значение, чем абсолютное количество употребленного этанола.

До 1995 года безопасными считали дозы алкоголя, соответствующие 30 мл этанола (этанол) ежедневно. При этом нежелательно ежедневное употребление и прием алкоголя

натошак. После 1995г безопасными ежедневными дозами считают 10 – 25 мл в день. Генетическими особенностями объясняют тот факт, что заведомо токсичные дозы алкоголя у одних больных вызывают развитие алкогольного ЦП, у других – алкогольной энцефалопатии, у третьих – алкогольной миокардиодистрофии и т.д.

31. Какие внешние признаки алкогольной зависимости известны?

- Внешний облик, лицо "пьющего человека" (*facies alcolol-icus*): одутловатость лица, мешки под глазами, набухшие веки
- Страдающие алкоголизмом выглядят старше своих лет
- Гиперемия, иногда синюшность лица ("алкогольная плетора"). В горизонтальном положении или при наклоне головы вниз наблюдается резкий прилив крови к лицу, ушным раковинам и шее (проба Кречмера), что говорит о вегетативной лабильности
- Наблюдаются множественные телеангиэктазии на щеках, носу
- Характерно покраснение носа ("вишневый нос – алее роз"!)
- Изменение массы тела: вначале у многопьющих возникает увеличение массы тела (калорийность спирта 7 ккал/г), при прогрессировании болезни многие худеют;
- Мраморность кожных покровов, на коже часто обнаруживается гнойничковая сыпь, экзема, отрубевидный лишай;
- Часто наблюдается 2х-сторонняя контрактура Дюпюитрена на ладонях (укорочение сухожилия 4 пальца), но этот симптом не является патогномичным, может встречаться при других заболеваниях, в т.ч. при сахарном диабете;
- Характерна тусклость взгляда

- Двусторонний паротит;
- Пародонтоз, распространенный кариес, неприятный запах изо рта;
- Часто на коже обнаруживаются татуировки;
- Определяется тремор рук, языка, губ;
- В разговорной речи часто используется своеобразный "алкогольный жаргон" (портвейн "Анна Павловна", "закусить мануфактурой" и т.д.).

32. Каковы принципы лечения больных алкогольным ЦП?

1. **Обязателен отказ от алкоголя!** Как только диагностирован алкогольный ЦП, должна быть рекомендована строгая абстиненция.
2. Дезинтоксикационные мероприятия (5% раствор глюкозы, добавление эссенциале, гептрала).
3. Посиндромная терапия – лечение портальной гипертензии, асцита, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, печеночно-клеточной недостаточности, анемии.
4. Коррекция трофологической недостаточности.

Трофологический статус больного алкогольным ЦП.

33. Что понимают под трофологической недостаточностью (ТН)?

ТН – дисбаланс между потребностями организма и поступлением питательных веществ, который наблюдается при недостаточном поступлении их с пищей и/или при нарушении утилизации в организме.

Так как печень служит центральным органом метаболизма белков, жиров, углеводов, то при ЦП происходит глубокое

нарушение обмена веществ и развивается ТН. Недостаточность питательных веществ в организме постепенно прогрессирует до резкого дефицита их в тканях.

Клинически проявляется в виде двух синдромов: квашиоркор и маразм.

- **Квашиоркор** – белковая недостаточность, которая развивается при дефиците висцерального пула белков (белков крови и внутренних органов).
- **Маразм** – белково-энергетическая недостаточность, характеризующаяся истощением соматического пула белков (белков скелетных мышц) и запасов жира в организме. Чаще встречается промежуточное состояние маразм-квашиоркор.

34. Какие антропометрические методы определения ТН известны?

1. Индекс массы тела: отношение массы тела (в кг) к росту (в м), возведенному в квадрат. Значения ИМТ менее $18,5 \text{ кг/м}^2$ свидетельствуют о дефиците массы тела.
2. Толщина кожной складки (ТКС) над трицепсом на уровне середины плеча (значения менее 9,5 мм у мужчин и 13 мм у женщин указывают на энергетическую недостаточность). ТКС создает представление о запасах жира в организме. В норме у взрослого человека содержание жира 9-25% (в среднем 17%), при величине менее 7,5% развиваются дистрофические изменения во внутренних органах.
3. Показатель окружности мышц плеча позволяет оценить соматический пул белка в организме. Определяется по формуле: $\text{ОМП} = \text{окружность плеча на уровне средней трети (см)} - 0,314 \times \text{ТКС (мм)}$. Величины менее 23 см у мужчин и 21 см у женщин свидетельствуют о ТН.

35. Какие клинические проявления ТН известны?

При ТН изменения возникают во всех органах и системах организма. Для человека потеря 35 – 40% от нормальной массы тела считается фатальной. Истощение белка скелетных мышц и внутренних органов (печени, желудочно-кишечного тракта, почек, сердца) обычно развивается пропорционально потере массы тела.

В результате снижаются сердечный выброс и сократительная способность миокарда, развивающиеся слабость и атрофия дыхательных мышц обуславливают расстройство респираторной функции и нарушение мукоцилиарного клиренса. Поражение желудочно-кишечного тракта проявляется атрофией слизистой оболочки кишечника и потерей ворсинок тонкой кишки, что ведет к развитию синдрома мальабсорбции. Характерны также панкреатическая и кишечная дисахаридазная недостаточность.

Развиваются нарушения и в иммунной системе: снижаются число и функциональная способность Т-лимфоцитов, изменяются свойства В-лимфоцитов, гранулоцитов, активность комплемента. Снижается продукция гормонов и ферментов (в т.ч. поджелудочной железой), при этом панкреатическая мальдигестия усугубляет ТН.

36. Какие особенности ТН у больных алкогольным ЦП?

1. Более раннее развитие и тяжелое течение ТН. Эндогенное истощение (вследствие ЦП) усугубляется экзогенным истощением больных (пренебрегают диетическими рекомендациями, социально дезадаптированы, получают энергию за счет «пустых» алкогольных калорий).

2. Характерно усугубление проявлений ТН за счет панкреатической мальдигестии развивающейся вследствие:
 - наличия сопутствующего хронического алкогольного панкреатита с развитием внешнесекреторной недостаточности;
 - снижения синтеза ферментов вследствие нехватки белка в организме;
 - наличия характерных гиперацидных состояний, которые приводят к «закислению» двенадцатиперстной кишки и инактивации кислотонеустойчивой панкреатической липазы.
3. Выявляется недостаточность большинства витаминов группы В (тиамин, рибофлавин, пиридоксин, фолиевая кислота, пантотеновая кислота, биотин, ниацин), витаминов А и С, Е и К.
4. Очень часто обнаруживается недостаточность микроэлементов - низкий уровень цинка, селена (доказано, что их дефицит является одним из механизмов развития панкреатита).

37. Какие принципы коррекции ТН?

1. Назначение энтерального питания.

- начинать с 0.8 – 1.0 г/кг белка в сутки при пероральном или энтеральном (зондовом) введении питательных смесей под постоянным контролем переносимости белка пациентами;
- помнить, что растительные белки значительно реже приводят к развитию печеночной энцефалопатии по сравнению с белками животного происхождения;
- если переносимость белка хорошая, то его количество можно увеличить до 1.5 г/кг в сутки;

- при появлении признаков печеночной энцефалопатии показаны специальные "печеночные" питательные смеси с высоким содержанием аминокислот с разветвленной цепью и низким содержанием ароматизированных аминокислот и метионина ("Клинутрен", "Берламин"). Необходимость ограничения ароматизированных аминокислот вызвана их способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и выступать в роли ложных нейромедиаторов;
- сохранение энергии у пациентов, получающих "печеночные" питательные смеси, обеспечивается путем сведения до минимума разрушения эндогенного белка.

2. *Безоговорочное прекращение приема алкоголя*, что благоприятно влияет и на трофологический статус, и на течение ЦП.

3. *Заместительная терапия витаминами:*

- при клинических признаках недостаточности витаминов группы В вводить их парентерально;
- витамины А, Е, К и Д вводят только в случаях их выраженного дефицита;
- длительная адекватная заместительная терапия ферментами поджелудочной железы приводит к уменьшению симптомов недостаточности жирорастворимых витаминов.
- Заместительная терапия препаратами ферментов поджелудочной железы. Доза препарата должна быть индивидуальна, зависит от динамики массы тела, качества стула и субъективных симптомов. Рекомендуемая начальная доза составляет 20000 - 30000 ед липазы во время основных приемов пищи.

4. Парентеральное питание, введение растворов белков (альбумин, плазма) при снижении синтетической функции печени.

Портальная гипертензия - ведущий синдром алкогольного ЦП.

38. Что такое портальная гипертензия (ПГ)? Ее виды?

ПГ - повышение давления в бассейне воротной вены, обусловленное нарушением кровотока различного происхождения.

Через воротную вену проходит 75% кровотока, через печеночную артерию - 25%. Интенсивность кровотока зависит от приема пищи. В покое функционирует только 1/5 – 1/6 часть синусоидов. При приеме пищи присоединяются другие синусоиды, но при этом давление в воротной вене не меняется.

ПГ – следствие увеличения портального кровотока и/или повышения резистентности портальных или печеночных вен. Только увеличение портального кровотока не основная причина. Преобладание притока крови над ее оттоком повышает давление в синусоидах.

При ЦП развивается дезорганизация структуры дольки вследствие регенерации и образования ложных долек. Вокруг узлов регенерации развиваются сосудистые анастомозы между воротной веной и печеночными венами. Поэтому около 1/3 крови, проходящей через цирротическую печень, минует синусоиды.

Виды портальной гипертензии:

- 1. Пресинусоидальный тип:** развивается при тромбозе портальной или селезеночной вены, сдавлении их опухолью,

врожденном стенозе воротной вены, первичном портальном флебосклерозе.

2. *Постсинусоидальный тип*: характерен для ЦП, правожелудочковой недостаточности кровообращения, тромбоза печеночных вен, эндофлебита печеночных вен (Бадд-Хиари), сдавления печеночной или нижней полой вены опухолью, аневризмой аорты, метастазах гипернефромы или гепатомы в устья печеночных вен.

39. Что такое асцит?

Асцит – «скопление свободной жидкости в брюшной полости, сопровождаемое увеличением размеров живота» (от «аскос» - по – гречески: мешок для воды, вина). Может достигать 15 - 20 литров.

Асцит следует рассматривать как наличие разнообразных по происхождению и составу *жидкостей* в брюшной полости, вызванное теми или иными заболеваниями, травмами или лечебными воздействиями. Различают жидкое, газообразное и плотное содержимое брюшной полости.

Наличие жидкого содержимого может быть обусловлено рядом причин. Бывают транссудаты, экссудаты и экстравазаты. Сейчас выделяют еще одну группу – инфузаты.

- экссудат – скопление жидкости при заболеваниях воспалительного генеза: острый панкреатит, острый холецистит, перитониты, перфорации или травмы внутренних органов, канцероматоз брюшины, синдром Демона-Мейгса;
- транссудат возможен при циррозе печени, сердечной недостаточности, портальной гипертензии;
- экстравазаты: редкая форма асцита. Возможен хилоперитонеум – скопление лимфы, обусловленное чаще всего травмой главного лимфатического протока; гемоперитонеум – за счет травмы сосуда брюшной полости;

- инфузаты («лечебный асцит») - это вводимые интраперитонеально с лечебной целью растворы, в частности антибиотики, химиопрепараты, антиферментные препараты. «Лечебный асцит» широко применяется в хирургической практике (перитонеальный лаваж). В некоторых случаях количества вводимой жидкости значительны и достигают 3-5 литров.

Возможно также скопление газов при:

- лапароскопических вмешательствах – инсуффляция в брюшную полость углекислого газа, реже закись азота, кислород, воздух;
- во время открытых лапаротомий (в первые 3-5 дней количество воздуха в брюшной полости до 300 – 500 мл);
- редкие ситуации - проникновение атмосферного воздуха в брюшную полость у женщин (влагалище – матка – трубы – брюшная полость) при приседании, натуживании;
- перфорация полых органов (желудок) – попадание кишечного газа в брюшную полость.

40. Какие основные причины развития асцита?

- Портальная гипертензия (60%), чаще за счет цирроза печени
- Первичные опухоли брюшины (мезотелиома) или метастатические поражения брюшины (30%) – чаще опухоли желудка, кишечника, печени, яичников, матки
- Правожелудочковая недостаточность (1- 5%) – констриктивный перикардит, хроническое легочное сердце
- Туберкулезный перитонит
- Нефротический синдром
- Синдром мальабсорбции.

NB! Принципиально асцит может развиваться при любом воспалительном заболевании брюшины, но вследствие быстротечности этих заболеваний выраженный и длительный асцит наблюдается только при туберкулезе. Характерными симптомами туберкулезного перитонита являются: молодой возраст пациентов, наличие туберкулеза других органов, туберкулезный анамнез, изолированный асцит, лихорадка, тупые, без четкой локализации боли в животе, похудание, наличие в пунктате асцитической жидкости более 80% мононуклеаров. Помните, что при исследовании асцитической жидкости микобактерия обнаруживается в 40 – 80%.

При наличии осумкованного асцита (туберкулезного) – зона тимпанита не изменяется при перемене положения тела больного.

41. Какая классификация асцита используется?

1. По количеству жидкости: небольшое, умеренное, значительное (напряженный асцит).
2. По инфицированности жидкости: жидкость стерильная, инфицированная, бактериальный перитонит.
3. По степени подверженности медикаментозному лечению: поддающийся (курабельный) и рефрактерный (инкурабельный).

42. Какие симптомы характерны для асцита?

- Упорные диспепсические явления, особенно после еды
- Нарастающая одышка
- "Лягушачий живот" – изменение формы живота в зависимости от перемены положения тела

- Притупление в отлогих местах живота, смещение зон притупления в зависимости от перемены положения тела
- Симптом баллотирования ("симптом льдинки")
- Вздутие живота
- Прогрессирующее похудание
- Спленомегалия
- Асцит, при большом асците – пупочная и паховая грыжи, повышение давления в яремной вене, диафрагмальная грыжа, гастроэзофагеальный рефлюкс
- "Голова медузы" (расширение подкожных вен передней брюшной стенки)
- Олигурия, отечный синдром
- Варикозное расширение вен нижней трети пищевода и кардиального отдела желудка (выявляемые посредством ФГДС)
- Желудочные, реже геморроидальные кровотечения
- У 10 – 12% при ЦП - правосторонний выпот, проникновение жидкости либо через дефекты диафрагмы, либо по лимфатическим путям. Если нет дыхательной недостаточности, пункция плевральной полости нецелесообразна. Ликвидация асцита приводит к исчезновению плеврита.

43. Какое количество жидкости в брюшной полости свидетельствует о наличии асцита?

Клинически возможно определение синдрома асцита при наличии не менее 1,5 – 2 литров (перкуторно, симптом баллотирования, лягушачий живот). По данным УЗИ брюшной полости обнаруживается уже 200 – 500 мл.

Возможно определение количества жидкости в брюшной полости путем введения 5 мл 5% раствора бромсульфалеина в

брюшную полость. Через 2 часа извлекают асцитическую жидкость и рассчитывают ее количество по концентрации бромсульфалеина. Широкого распространения методика не получила.

44. Каков патогенез синдрома асцита?

Сложен, зависит от взаимодействия нескольких факторов – портальной гипертензии, гормональных и нейро-гуморальных расстройств. Повышение синусоидального гидростатического давления при внутрипеченочной портальной гипертензии вызывает трансудацию богатого белком фильтрата через стенки сосудов в пространства Диссе. Внутрипеченочный блок приводит у больных ЦП к повышенному лимфообразованию. Гипоальбуминемия ведет к снижению онкотического давления, и, как следствие, к протеканию интерстициальной жидкости в брюшную полость.

Как результат - снижается эффективный, участвующий в циркуляции, объем плазмы, так как она депонируется в брюшной полости. Снижение объема циркулирующей плазмы стимулирует синтез ренина в юкта-гломерулярном аппарате почек, активируется ренин-ангиотензин-альдостероновый механизм. Ангиотензин-II повышает секрецию вазопрессина и альдостерона, что ведет к задержке воды и натрия. Развивается вторичный гиперальдостеронизм, который усугубляется и тем обстоятельством, что альдостерон адекватно не инактивируется печенью.

45. Какие современные принципы лечения асцита?

Лечение должно быть основано на патогенетическом варианте асцита. Наиболее сложная в терапевтическом отношении причина – асцит при циррозе печени. Показано, что пятилетняя выживаемость больных ЦП без асцита 45 – 80%, при

наличии асцита – 15 – 40%. По другим данным, 50% больных ЦП при наличии асцита погибают в течение первого года, и лишь 20% живут более 2 лет. Считают, что асцит у этой группы больных – своеобразный знак приближающейся смерти.

Принципы лечения:

- Диета.
- Медикаментозные методы:
 - Антагонисты альдостерона;
 - Петлевые диуретики;
 - β -блокаторы.
- Оперативные методы:
 - прямые (лапароцентез)
 - косвенные (наложение анастомозов, трансплантация).

Диетические рекомендации:

- ограничение потребления соли до 0.5 грамм, употребление бессолевого хлеба, сухарей, печенья;
- ограничение потребления жидкости до 1 литра в сутки, при этом суточный диурез должен составлять не менее 500 – 1000 мл/сутки;
- не рекомендуется прием в пищу солений, маринадов, ветчины, соусов, колбас, сыров, конфет, шоколада;
- разрешены говядина, курица, рыба, яйца, молоко, сметана, любые овощи и фрукты, для улучшения вкуса возможны специи и приправы.

46. Какие показания к началу диуретической терапии при асците?

- если после ограничения соли и жидкости уменьшение массы тела пациента составляет менее 2 кг в неделю
- если мочи менее 500 мл в течение 3-5 дней

47. Какая диуретическая терапия применяется при асците?

- Начинают медикаментозную терапию с калийсберегающих диуретиков – верошпирона, альдактона, спиронолактона в дозе 100 – 200 мг/сутки
- Если через 3-4 дня увеличения диуреза не наблюдается, возможно увеличение суточной дозы до 400 мг
- Помнить, что калийсберегающие диуретики противопоказаны при почечной недостаточности (особенно при наличии гиперкалиемии), но не вызывают повышения уровня мочевой кислоты
- При отсутствии эффекта от максимальной дозы верошпирона (400 мг/сут) добавить к схеме терапии фуросемид (40 мг) или урегит (50 мг). Впоследствии дозу фуросемида возможно довести до 80 – 160 мг/сутки
- Нежелательно увеличение суточного количества мочи более 2-3 литров/сутки, т.к. это ведет к уменьшению объема циркулирующей крови, снижению почечного кровотока, почечной недостаточности, развитию печеночной энцефалопатии
- Длительность терапии неопределенна, зависит от клинической ситуации. Большинство больных принимают месяцами, в индивидуальной дозе
- Необходимо ежедневно взвешивать больного, осуществлять подсчет выпитого – выделенного
- Обычная схема терапии: 100 – 200 мг верошпирона ежедневно, фуросемид 40 –80 мг через день
- Ежемесячно контроль уровня калия, креатинина, проб печени
- При клиническом улучшении состояния сначала отменяют фуросемид, затем постепенно снижают дозу верошпирона.

48. Нужны ли β - блокаторы при портальной гипертензии?

- За последние годы проведено более 10 плацебо-контролируемых клинических исследований в результате которых при назначении β -блокаторов выявлено достоверное снижение частоты желудочно-кишечных кровотечений на 45%, риска смерти на 20 - 25%
- Доказана эффективность только неселективных β -блокаторов – пропранолола, надолола
- Пропранолол назначается по 40 мг 2 раза в сутки, затем путем титрования дозы возможно доведение до 160 мг/сутки
- Критерием эффективности и переносимости является снижение ЧСС на 25% от исходного уровня, но не менее 55 сокращений в минуту
- β -блокаторы хорошо переносятся; ввиду побочных эффектов препараты были отменены менее, чем у 5% пациентов
- В отдаленный период лечения уменьшение лечебного эффекта отмечено у 50-75% больных
- Назначение β -блокаторов в сочетании с изосорбида-5-мононитратом повышает эффективность терапии. Также считается, что потенцировать действие β -блокаторов может сочетание их с празозином (необходим контроль артериального давления)
- Доказана эффективность β -блокаторов в ближайший постгеморрагический период, т.е для вторичной профилактики
- Стойкого отдаленного положительного результата при применении β -блокаторов (снижение портопеченочного градиента давления ниже 12 мм.рт.ст или, по крайней мере, на 20% от исходного) удается достичь только у 1/3 – 1/2 пациентов.

49. Какие существуют показания и противопоказания к лапароцентезу?

Лапароцентез—оперативное удаление жидкости из брюшной полости.

Показания к лапароцентезу при асците:

- с диагностической целью: асцит неясного генеза, исследование асцитической жидкости;
- большой асцит с болями и одышкой;
- напряженный асцит – наиболее частое показание.

Противопоказан при следующих клинических ситуациях:

- на фоне выраженного истощения;
- на фоне электролитных нарушений;
- при повышении уровня билирубина более 150 – 170 мкмоль/л;
- при определении ПТИ менее 40%;
- при тромбоцитопении менее 40 тысяч.

Лапароцентез может выполняться в трех вариантах:

- одномоментное массивное выведение жидкости (6 – 10 литров);
- постепенное выведение через постоянный катетер;
- комбинированный вариант: выведение большого объема в первые сутки, затем порционно – 1000 мл – в течение 7 – 10 дней.

Необходимо помнить о том, что:

- предельно допустимое количество выведенной жидкости 6-8-10 литров с обязательным параллельным введением плазмаэкспандеров – для увеличения объема плазмы;
- необходимо введение препаратов для предупреждения гиповолемии. Широко применяются альбумин 10 – 20% раствор. *На 1 литр выведенной жидкости необходимо ввести 6-8 г альбумина внутривенно.* Альтернативой (по экономическим причинам) может служить декстран – 40 (реополиглюкин), который вводится в дозе 250 мл на 1 литр удаленной жидкости. Его введение целесообразно по объему, но не по теряемому белку. Для восполнения белка возможна внутривенная реинфузия асцитической жидкости. Разовая доза для реинфузии составляет не более 2 литров;
- существует опасность развития асцит – перитонита, что является вполне реальной угрозой. Может иметь место как самостоятельно, так и при длительном (более 10 суток) нахождении дренажа в брюшной полости. Основной возбудитель – кишечная палочка (70%), реже грамм-положительные кокки – 17%.

NB! Удаление жидкости (лапароцентез) приводит лишь к уменьшению объема живота, субъективно улучшает самочувствие, но не излечивает больных.

Показания к диагностическому лапароцентезу:

Диагностический лапароцентез рекомендован всем больным ЦП с наличием асцита, даже при отсутствии клинических признаков инфицирования асцитической жидкости.

Диагностический лапароцентез показан:

Всем больным с асцитом при поступлении в стационар;

У стационарных больных с асцитом показаниями служат:

- местные признаки перитонита – боль в животе, признаки нарушения перистальтики ЖКТ: рвота, диарея, непроходимость;

- системные проявления инфекции: лихорадка, лейкоцитоз, сепсис;
- нарастание печеночной или почечной недостаточности без явных причин (необъяснимо);

Всем больным с асцитом перед началом профилактической терапии антибиотиками.

50. Что такое спонтанный бактериальный перитонит?

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) – это наличие клинических признаков перитонита или их отсутствие при обязательном наличии более 250 тыс лейкоцитов в 1 мл асцитической жидкости.

Клиническими признаками СБП являются боли в животе, лихорадка, нарушение моторики ЖКТ, но у части больных СБП может проявляться только нарастанием печеночной энцефалопатии или почечной недостаточности. Иногда может протекать бессимптомно.

Частота развития спонтанного бактериального перитонита у больных ЦП составляет 10 – 30%.

Данное осложнение асцита нельзя диагностировать только клинически, обязательным является подсчет количества лейкоцитов в асцитической жидкости. Если имеются клинические проявления в сочетании с количеством лейкоцитов более 250 тыс в 1 мл асцитической жидкости, то проведенный посев жидкости отрицателен у 60% вследствие низкой концентрации бактерий. Окраска по Граму редко помогает бактериальной диагностике. Возможно это связано с тем, что диагностируют СБП на ранней стадии, когда концентрация бактерий в асцитической жидкости еще низкая.

Асцитическую жидкость сеют на кровяные среды, предназначенные для культивирования аэробов и анаэробов. Посев необходимо проводить у постели больного, брать минимум 10 мл жидкости во флакон для посева крови, на среды для анаэро-

бов и для аэробов. Отрицательный посев асцитической жидкости не позволяет снять диагноза СБП.

51. Как лечить спонтанный бактериальный перитонит?

Учитывая, что чаще при посеве асцитической жидкости высеваются кишечная палочка и стрептококки, препаратами выбора являются следующие антибактериальные средства до высеваания микрофлоры и определения ее чувствительности:

- цефотаксим (цефалоспорин 3 поколения), который по эффективности превосходит комбинацию ампициллин + тобрамицин и является наиболее изученным при терапии СБП. Назначается по 2 г 3 раза в день в течение 5 дней (эффективность 5-дневного курса не уступает 10-дневному), хотя есть данные об одинаковой эффективности дозы 2 г/6 часов и 2 г/12 часов;
- показатели эффективности цефтазида, цефтриаксона, цефонизида, цефтизоксима сопоставимы с цефотаксимом;
- аминогликозиды в сочетании с β – лактамами: ампициллин + тобрамицин: эффект невысок, имеется опасность нефротоксичности, поэтому комбинация не рекомендуется к применению. По этим же причинам не рекомендуются комбинации мезлоциллин + нетилмицин, цефалотин + гентамицин/тобрамицин;
- азтреонам уступает цефотаксиму, но возможен в комбинации с АБ, подавляющими грамм-положительные бактерии;
- амоксиклав сходен по эффективности с цефотаксимом;
- возможно применение офлоксацина («Таривид») 400 мг 2 раза или пefлоксацина ("Абактал") - наиболее эффективные препараты для профилактического приема, т.к. применяются перорально. Если СБП развился на фоне профилактического приема фторхинолонов, эффективен будет цефотаксим.

Критерий эффективности лечения: динамика клиники и уменьшение количества лейкоцитов в асцитической жидкости через 2 дня (48 часов после начала терапии). Если состояние быстро ухудшается (в течение 1 суток после начала терапии), лейкоциты не снизились минимум на 25%, необходима смена антибиотика, следует предусмотреть возможность развития вторичного перитонита.

Приведенные схемы обеспечивают излечение около 90% больных. Если после начала антибиотикотерапии эффекта нет, смертность очень высока, даже если изменить схему терапии.

NB! Препараты применяются в средних терапевтических дозах. Дозу антибактериального препарата следует корректировать при наличии почечной недостаточности.

52. Какие меры профилактики спонтанного бактериального перитонита используются?

Меры различны, в зависимости от клинической ситуации:

1. *Больные, имеющие асцит и желудочно-кишечное кровотечение* (вероятнее всего, госпитализированные по поводу кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода):

Начать антибиотикопрофилактику: препарат выбора норфлоксацин по 400 мг 2 раза в день в течение 7 дней (доказано снижение частоты развития СБП с 17% в контрольной группе до 3% в группе леченных пациентов).

Вывод: *всем больным ЦП с желудочно-кишечным кровотечением показан курс профилактической антибиотикотерапии независимо от наличия или отсутствия асцита!*

2. *Пациенты ЦП с асцитом без желудочно-кишечного кровотечения.*

Риск развития СБП определяется наличием условий:

- Повторные эпизоды СБП в анамнезе пациента: у 40-70% больных повторно возникнет СБП в течение года – реко-

мендовано (и даже считается обязательным) длительное назначение норфлоксацина в дозе 400 мг/сут (от 1 мес до 6 мес) – так называемая непрерывная антибиотикопрофилактика.

- Отсутствие в анамнезе СБП, но определяется повышение уровня билирубин сыворотки и/или низкая концентрация белка в асцитической жидкости – риск развития СБП в течение года до 43% - показана антибиотикопрофилактика фторхинолонами.
- Отсутствие в анамнезе СБП, уровень белка в асцитической жидкости составляет менее 10 г/л – риск развития СБП в течение года составляет 15%: единого мнения о целесообразности антибиотикотерапии пока нет.
- Отсутствие в анамнезе эпизодов СБП, высокий уровень белка в асцитической жидкости – риск развития СБП в течение года 0-3% - антибиотикотерапия нецелесообразна, но будет необходима, если разовьется кровотечение.

53. Что такое бактериальный асцит?

Термин «бактериальный асцит» используют для обозначения колонизации асцитической жидкости бактериями при отсутствии воспалительной реакции в ней.

Диагностируется в случаях, если нет клинических местных и системных признаков воспаления, количество лейкоцитов менее 250 тысяч в 1 мл асцитической жидкости, но посев жидкости положителен. Считается, что бактериальный асцит может быть первым этапом спонтанного бактериального перитонита. После постановки диагноза бактериального асцита, через 2-3 дня после проведения лапароцентеза, необходимо повторить исследование (посев асцитической жидкости, подсчет количества лейкоцитов).

Возможны 3 пути развития бактериального асцита:

- 1) в динамике лейкоцитов более 250 тысяч в 1 мл асцитической жидкости – развитие спонтанного бактериального перитонита, показана антибиотикотерапия;
- 2) лейкоцитов менее 250 тысяч в 1 мл, но посев асцитической жидкости положителен – оправданы антибиотики как наиболее адекватный способ лечения, хотя вопрос окончательно не решен и требует дальнейшего изучения;

в динамике лейкоцитов менее 250 тысяч, посев отрицателен – дальнейший диагностический поиск нецелесообразен, спонтанное разрешение бактерасцита.

54. Что такое вторичный бактериальный перитонит?

Вторичный бактериальный перитонит – развивается вследствие перфорации полого органа или острого воспаления у больного циррозом печени (т.е. как сочетанное заболевание). Дифференциальная диагностика важна, так как

первичный спонтанный перитонит не требует оперативного вмешательства, а вторичный – обязательно!

Подозревать вторичный бактериальный перитонит следует, если имеется:

- 1) неэффективность антибиотикотерапии, повышение количества лейкоцитов в асцитической жидкости на фоне лечения;
- 2) наличие роста нескольких этиологических факторов, особенно сочетание анаэробов и грибов, выявляемое после выполнения посева асцитической жидкости
- 3) наличие двух из следующих признаков: в асцитической жидкости белок более 10 г/л, глюкоза асцитической жидкости более 50 мг/дл, в сыворотке крови лактатдегидрогеназа выше нормального уровня.

55. Какова врачебная тактика при острых кровотечениях из варикозно-расширенных вен (ВРВ) при ЦП?

*Летальность при острых кровотечениях из ВРВ – до 40% ;
у больных на фоне декомпенсированного ЦП – до 50-70%.*

Основные факторы, определяющие судьбу больного:

- функциональное состояние печени (класс по Чайльд-Пью);
- степень кровопотери.

Диагностические мероприятия:

- Сбор анамнеза
- Объективное обследование («голова медузы», асцит) с целью установления диагноза
- Экстренное эндоскопическое исследование с целью:
 - уточнения источника кровотечения;
 - оценки возможности рецидива кровотечения;
 - определения локализации варикозно-расширенных вен;
 - определения тяжести течения эзофагита;
 - определения отсутствия или наличия патологии желудка и 12-перстной кишки (язвы).

Как правило, источник кровотечения локализуется в нижней трети пищевода или в кардиальном отделе желудка, крайне редко – в средней трети пищевода и в теле желудка.

Решающая роль в остановке кровотечения отводится зонду-обтуратору Сенгстакена – Блекмора. Только его применение может дать немедленный гемостатический эффект.

Особенности применения зонда Блекмора в зависимости от клинических ситуаций:

1. У больных ЦП класса А или В по Чайльд-Пью: зонд должен находиться в желудке и пищеводе в течение 12-24 часов, а затем удален. В случае рецидива кровотечения зонд-обтуратор должен быть введен вновь, баллоны раздуты, а больному предложена операция, т.к. возможности консервативной терапии следует считать исчерпанными.

2. У больных ЦП класса С по Чайльд-Пью: тампонада зондом-обтуратором в сочетании с инфузионной терапией – единственная надежда на гемостаз, т.к. оперативное вмешательство часто заканчивается летальным исходом. Поэтому сроки нахождения зонда в пищеводе могут быть продлены до 2-3 суток.

Параллельно должна проводиться инфузионная терапия:

- назначение препаратов гемодинамического действия – полиглюкин, желатиноль, плазма, альбумин;
- введение кристаллоидов для улучшения транскапиллярного обмена – раствор Рингера, лактасол;
- инфузия препаратов, улучшающих реологические свойства крови - реополиглюкин, реоглюман, реомакродекс;
- трансфузия эритроцитарной массы или отмытых эритроцитов.

Все эти мероприятия позволяют выиграть время для принятия решения о дальнейшей тактике ведения больного: об оперативном лечении или продолжении консервативной терапии.

Снижение летальности при кровотечениях из ВРВ связано с использованием новых малоинвазивных технологий в достижении гемостаза: эндоскопическое склерозирование вен пищевода, эндоваскулярная эмболизация вен желудка, эндоскопическое клипирование, трансъюгулярное портосистемное шунтирование.

При локализации источника кровотечения в пределах нижней трети пищевода используют методику интравазального эндоскопического тромбирования ВРВ. Сразу же после остановки кровотечения зондом-обтуратором, зонд извлекается, а в пищевод вводят эндоскоп. Инъекторной иглой в просвет варикозной вены вводят 10 мл 1-3% раствора тромбовара с последующим сдавлением вены концом эндоскопа для образования тромба после ожога эндотелия сосуда раствором склерозанта.

Меры первичной профилактики кровотечений из ВРВ:

1. Применение неселективных β -блокаторов (см. выше)
2. Склеротерапия: ее роль оценивается неоднозначно. Установлено снижение риска повторных кровотечений (40-50% против 70%) и смертельных исходов (30-60% против 50-70%) по сравнению с плацебо. Количество сеансов варьирует в широких пределах, рецидив варикоза наблюдается не менее, чем в 60% случаев. Не отмечено различий в показателях выживаемости пациентов по сравнению с контрольной группой
3. Комбинация β -блокаторов со склеротерапией показала худшие результаты по сравнению с консервативным лечением
4. Эндоскопическое лигирование: процент спонтанных кровотечений ниже, чем при применении склеротерапии, а количество осложнений меньше
5. Сопоставление эффективности лигирования и неселективных β -блокаторов – результаты противоречивы
6. При применении шунтирующих операций у пациентов, *не имевших варикозных кровотечений*, отмечено, что высокая частота развития печеночной энцефалопатии нивелировала положительные результаты такого вмешательства и приводила к выводу о нецелесообразности применения шунтирующих операций. Применяются только для вторичной профилактики.

Глава 5. Билиарная болезнь печени.

56. Что понимают под билиарной болезнью печени?

Билиарная болезнь печени – снижение оттока желчи и ее поступления в ДПК при отсутствии механических повреждений и обструкции внепеченочного билиарного тракта, развивается вследствие внутрипеченочного холестаза. Обусловлена либо нарушением механизмов образования и транспорта желчи на уровне гепатоцитов, либо повреждением внутрипеченочных протоков, либо их сочетанием.

Этиология и патогенез внутрипеченочного холестаза многообразны:

- гепатоцеллюлярный и каналикулярный механизмы: вирус, алкоголь, токсины, лекарства, хроническая сердечная недостаточность, метаболические нарушения – холестаз беременных, муковисцидоз;
- экстралобулярный (дуктулярный) – характерен для первичного билиарного цирроза (ПБЦ) и первичного склерозирующего холангита (ПСХ) – повреждение эпителия желчных протоков.

Патогенез:

- Повышение поступления желчи в кровь и ткани
- Снижение или отсутствие желчи в ДПК

- Воздействие компонентов желчи и ее токсических метаболитов на гепатоциты и каналцы.

Первичный билиарный цирроз печени.

57. Что понимают под ПБЦ?

ПБЦ – хроническое прогрессирующее заболевание невыясненной этиологии с преимущественным поражением внутрипеченочных желчных протоков и развитием внутрипеченочного холестаза. При ПБЦ постепенно разрушаются внутрипеченочные желчные протоки, что ведет к дуктопении и холестазу с развитием печеночной недостаточности.

Первое клиническое описание предложено в 1851 Аддисоном, сам термин ПБЦ предложил Аренс в 1950.

Заболеванием страдают женщины, чаще старше 40 лет (90% больных). Встречается у всех рас (чаще европеоидной). Отдельные сообщения о семейных случаях, о повышенной заболеваемости в отдельных регионах. Распространенность 3-15 больных на 100 тыс. населения (в сельской местности - 3.5, в городе - 15). Увеличение заболеваемости в последние годы связано: с возросшей информированностью врачей об этой патологии, улучшением диагностики - определением антимитохондриальных антител (АМА) на ранних стадиях болезни. Этиология не выяснена. Высказываются предположения о генетической предрасположенности и нарушении иммунных механизмов.

В структуре смертности от всех циррозов составляет около 2%.

Существует несколько видов АМА. Для ПБЦ характерно обнаружение АМА М₂, которые вырабатываются против антигенов, расположенных на внутренней стороне мембраны митохондрий в виде комплекса ферментов. АМА М₂ выявляются у основной части больных ПБЦ (85-95%) и не являются органо- или видоспецифичными. АМА определяют с помощью иммуно-

ферментного анализа. Специфичность метода составляет 96%, что позволяет диагностировать ПБЦ в 88% случаев.

58. Какие особенности клинических проявлений ПБЦ?

Заболеванию предшествует длительный *бессимптомный период*, или маска другого заболевания. Поэтому выделяют бессимптомный период, во время которого физикальные изменения отсутствуют, в крови незначительно повышены уровни ЩФ и γ -глутаматтранспептидазы (ГГТП), АМА в титре 1:40 и выше.

Стадия развернутой клиники: заболевание начинается незаметно, самочувствие длительно остается хорошим, больные трудоспособны. Наиболее специфичны кожный зуд (80%), желтуха (66%), утомляемость (77%).

К наиболее ранним и постоянным признакам, а иногда и единственным в течение нескольких месяцев и даже лет, относится кожный зуд: локальный или диффузный, умеренный или резко выраженный, он может быть мучительным, приводить к бессоннице, утомляемости, снижению качества жизни. Часто появляется за несколько лет до других клинических проявлений, беспокоит или эпизодически, или постоянно (больные часто лечатся у дерматолога без видимого эффекта). Иногда зуд отсутствует (11%), даже на поздних стадиях заболевания.

Желтуха изредка предшествует, или появляется одновременно, но чаще возникает спустя несколько месяцев-лет после появления кожного зуда. На ранних стадиях волнообразна, затем прогрессирует. Быстрое нарастание желтухи считается неблагоприятным признаком. Начальные признаки: боли в правом подреберье, иногда лихорадка, миалгии, оссалгии, диспепсия. Обращает внимание сухость и пигментация кожных покровов, следы расчесов, гиперкератоз кожи (чаще нижних конечностей), ксантелазмы на веках (очень редко на ладонях и локте-

вых сгибах). Внепеченочные знаки имеют место у единичных больных. У 55-60% при первом обращении к врачу выявляются умеренная гепатомегалия (значительная не характерна), в 33% - незначительная спленомегалия.

Развернутая стадия: ухудшение состояния, нарастание желтухи, наличие цирроза печени, истощение до кахексии.

Терминальная стадия - отеки, асцит, энцефалопатия (при прогрессировании энцефалопатии исчезает зуд), кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, переломы костей. Наиболее частые причины смертельного исхода - печеночная кома, которую провоцируют переломы, и кровотечения.

59. Какие особенности лабораторной диагностики ПБЦ?

- Повышение одновременно ЩФ в 5 и более раз и повышение γ -ГТП
- АЛТ и АСТ повышены в меньшей степени (обычно до 5 раз)
- Гипербилирубинемия различной степени
- Уровень альбумина нормален до развития ЦП
- Высокий уровень АМА М₂. Возможно выявление анти-нуклеарных Ател – в 26% случаев, антигладкомышечных Ател – в 21%
- Увеличение иммуноглобулинов класса М
- Увеличение холестерина в сыворотке (обязательно)!
- ФГДС, сцинтиграфия, УЗИ – у 33% пациентов при первом обращении к врачу выявляются признаки портальной гипертензии, варикозно-расширенных вен пищевода
- Пункционная биопсия печени. Особенно информативна на бессимптомной и ранней стадиях! Выделяют 4 гистологических стадии:

- 1 стадия: различная степень повреждения желчных канальцев, дистрофия клеток эпителия протоков.
- 2 стадия: деструктивный негнойный холангит, образование гранулем. Прогрессирование обусловлено выраженностью разрушения внутрипеченочных желчных протоков.
- 3 стадия: пролиферация протоков, перидуктулярный фиброз, образование слепых септ
- 4 стадия: картина микронодулярного цирроза. Печень может быть поражена неравномерно. В одном биоптате могут присутствовать участки с разными стадиями.

NB! Иногда есть клинические, биохимические и гистологические признаки, но не определяются АМА. В этих случаях необходимо выявлять АНА (антинуклеарные Ат) или СМА (антитела к гладкой мускулатуре).

NB! Часто первичный билиарный цирроз сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями: синдромом Шегрена, диффузным пневмосклерозом, идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, аутоиммунным тиреоидитом, ревматоидным артритом, системной склеродермией.

60. С какими заболеваниями необходимо дифференцировать ПБЦ?

Необходимо исключить механическую желтуху (конкременты, опухоли, стриктуры).

Отличить от аутоиммунного гепатита (АИГ), от первичного склерозирующего холангита, вирусных гепатитов (С, цитомегаловирус), алкогольных и лекарственных поражений печени.

Возможно сочетание ПБЦ и АИГ («перекрестный синдром», overlap-syndrom): в диагностике помогает определение АМА M₂, морфология и высокий уровень АЛТ, АСТ, ступенчатые и мостовидные некрозы гепатоцитов.

61. Какие течение и прогноз характерны для ПБЦ?

Естественное течение заболевания непредсказуемо.

У больных с бессимптомным течением прогноз не отличается от такового для здоровых людей.

Продолжительность жизни при бессимптомном течении составляет 15-20 лет и более, при наличии клинических проявлений - 12 лет.

Изолированное обнаружение АМА М₂ или АМА М₉ – хороший прогноз, если сочетание АМА М₂ и АМА М₄, АМА М₂ и АМА М₈ – прогрессирующее течение.

При бессимптомном течении у 1/3 в течение 5 лет появятся клинические проявления.

Зуд не определяет прогноз заболевания, как и слабость.

Кровотечение из варикозных вен пищевода не обязательно указывает на плохой прогноз.

Больные ПБЦ имеют повышенный риск развития холангиокарциномы и более частое (в 3-4 раза) развитие опухолей молочной железы.

Если судить по стадиям продолжительность жизни составляет: бессимптомная (только АМА в титре 1:40) – неизвестно, бессимптомная (лабораторно) – от 2 до 20 лет, симптоматическая (есть клинические проявления) от 3 до 11 лет, терминальная (портальная гипертензия, энцефалопатия) – от 0 до 2 лет.

Согласно данным клиники Мейо, продолжительность жизни больных ПБЦ можно предположить, зная уровень общего билирубина крови:

повышение до 34 мкмоль/л – 8-13 лет, если до 100 мкмоль/л – 2-7 лет, больше 100 мкмоль/л – менее 2 лет.

62. Какие особенности лечения ПБЦ?

Этиотропного лечения нет.

Цель лечения: замедление прогрессирования заболевания, увеличение продолжительности жизни, повышение качества жизни. Наиболее изученной и эффективной на сегодняшний день считается терапия урсодезоксихолевой кислотой (УДХК).

УДХК – третичная желчная кислота, гидрофильна, нетоксична. Применение в дозе 13-15 мг/кг в течение 3 месяцев и более обеспечивает уменьшение кожного зуда, активности ферментов, увеличивает продолжительность жизни. На стадии цирроза печени малоэффективна. При терминальной стадии ЦП возможно даже резкое повышение билирубина, поэтому назначать с осторожностью, возможно развитие печеночной энцефалопатии. 4-летняя терапия УДХК увеличивает время до пересадки печени. При назначении в 1-2 стадии эффекта не отмечено. Риск развития ВРВ в течение 4 лет снизился с 58% до 16%. Не позволяет добиться излечения, но позволяет отсрочить наступление ЦП.

Адеметионин: увеличивает текучесть мембран, повышает их защитные свойства, оказывает антидепрессивный эффект. Лечение проводится в два этапа: на первом этапе препарат назначается парентерально в дозе 800 мг/сутки в течение 2 недель, на втором - внутрь в дозе 1600 мг/сутки в 2 приема на протяжении 1.5 – 2 месяцев. Позволяет уменьшить интенсивность зуда, желтухи, снизить активность ферментов.

Глюкокортикостероиды: преднизолон применяется в начальной дозе 20-30 мг/сут перорально, после улучшения Клинического состояний и биохимических показателей осуществляется перевод на поддерживающую дозу 5-10 мг/сут. Увеличивать начальную дозу не рекомендуется: развитие остеопороза, симптоматических язв. Вызывает регрессию клинических и морфологических изменений. Одновременно рекоменду-

ется применять бифосфонаты (алендронат, этидронат) для профилактики остеопороза.

Иммуносупрессоры (хлорамбуцил, азатиоприн, метотрексат, циклоспорин, Д-пеницилламин) – считается, что не показаны, т.к. на продолжительность жизни не влияют.

На стадии изучения находятся попытки применять комбинированную терапию УДХК + метотрексат – но пока не выявили преимуществ перед монотерапией; УДХК + будесонид – лучшие результаты, чем монотерапия, но требуется дальнейшее изучение; попытка применения ламивудина в дозе 150 мг/сутки – предварительно получены удовлетворительные результаты.

Симптоматическое лечение:

- При кожном зуде: препараты, уменьшающие энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот: вазазан, квестран, холестериамин (длительность терапии месяцами-годами). Возможно назначение энтеросгеля (45 г/сут).

Назначение индукторов микросомального окисления – фенобарбитала 50-150 мг/сут (ограничено седативным эффектом препарата), рифампицина (300-400 мг/сут, эффект хороший, но возможно развитие аплазии костного мозга), Н₁-блокаторов (клемастин, прометазин, но эффект кратковременный).

Предложены методы эфферентной терапии (плазмаферез, гемосорбция) – эффект нестойк, методы дорогостоящие.

- При стеаторее: ограничить потребление жиров до 40 г/сут, назначение креона, панцитрата
- При полигиповитаминозе: витамин А - 25 тыс МЕ/сут, Д - 400-4000 МЕ/сут, К - 10 мг/сут. Возможно в/м применение.
- При остеопорозе: рекомендовано пребывание на солнце. Кальцитонин лосося (миакальцик) не оказывает влияния.

Возможно применение кальция-ДЗ. В процессе изучения алендронат.

Хирургическое лечение: трансплантация при декомпенсированном ЦП.

Показания:

- билирубин более 150 мкмоль/л;
- остеопороз со спонтанными переломами;
- резистентный асцит;
- повторные кровотечения из ВРВ;
- энцефалопатия;
- кахексия.

Возможна трансплантация на доцирротической стадии (наличие мучительного кожного зуда, развитие остеопороза). После оперативного вмешательства 5 - летняя выживаемость составляет 85-90%. При адекватной иммуносупрессивной терапии рецидивы болезни после трансплантации редки.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ).

63. Что понимают под ПСХ?

ПСХ – хроническое холестатическое заболевание печени неизвестного генеза, характеризующееся негнойным деструктивным воспалением, облитерирующим склерозом и сегментарной дилатацией внутри- и внепеченочных желчных протоков, имеющее прогрессирующее течение и приводящее к развитию вторичного билиарного цирроза, портальной гипертензии и ПЭ.

Впервые описано Делбет в 1924. Термин применяется с 60-х годов. В последние десятилетия рост выявляемости связан с введением в клиническую практику эндоскопической ретроградной холецистопанкреатографии (ЭРХПГ).

Распространенность в популяции неизвестна. Распространенность ПСХ у больных неспецифическим язвенным колитом составляет 2.4 – 7.5%, то есть посредством косвенных расчетов получена цифра 6 чел больных ПСХ на 100 тысяч населения.

Этиология заболевания неизвестна. В качестве потенциальных факторов рассматривают хроническую портальную бактериемию и токсемию, токсическое действие гидрофобных желчных кислот, образующихся в толстой кишке под действием микрофлоры, вирусную инфекцию, генетическую предрасположенность, аутоиммунные механизмы.

64. Какие клинические проявления ПСХ?

- Чаще болеют мужчины (более 60% больных), 25-50 лет, описаны случаи заболевания у детей и подростков
- В 10-25% случаев протекает бессимптомно, состояние годами удовлетворительное
- Даже при латентном течении возможно развитие цирроза, когда больные впервые обращаются к врачу с картиной портальной гипертензии, желудочного кровотечения. При этом признаков холестаза может не быть, что приводит к диагностированию "криптогенного ЦП"
- Первым признаком обычно является повышение щелочной фосфатазы
- Развернутая клиническая картина: слабость, кожный зуд, интермиттирующая или прогрессирующая желтуха
- Иногда начинается с симптомов холангита: лихорадка, абдоминальная боль, снижение веса, кожный зуд. Если сопровождается лихорадкой – необходимо исключать бактериальный холангит, обострение неспецифического язвенного колита, холангиокарциному. Абдоминальная боль более характерна для бактериального холангита, чем для ПСХ

- Объективно: наиболее частые симптомы: желтуха, гепатомегалия (50-75%), спленомегалия. Реже выявляются гиперпигментация кожи и ксантомадоз
- Заболевание неуклонно прогрессирует, развивается печеночно-клеточная недостаточность, формируется вторичный билиарный ЦП.

Ассоциированные заболевания:

- неспецифический язвенный колит, реже болезнь Крона (50-75%). Временные взаимоотношения ПСХ и воспалительных заболеваний кишечника не имеют четкой закономерности, корреляция между тяжестью поражения печени и кишечника отсутствует;
- тиреоидит Риделя;
- системная красная волчанка;
- узелковый полиартериит;
- ревматоидный артрит;
- аутоиммунная гемолитическая анемия;
- системная склеродермия;
- редко гломерулонефрит, иммунная тромбоцитопения, муковисцидоз, рак желчного пузыря;
- чаще встречается несколько ассоциированных заболеваний;
- в 25-50% всех наблюдений ПСХ протекает изолированно.

65. Какие существуют критерии диагностики ПСХ?

- Лабораторные и клинические признаки холестаза (повышение ЩФ в 3 раза и выше, ГГТП, гипербилирубинемия);
- Если ГГТП повышена незначительно при нормальных показателях ЩФ (2-4% больных) – исследовать лейциновую аминопептидазу
- В 30% случаев - повышение гамма-глобулинов
- Повышение уровня АЛТ (90% больных), обычно не более, чем в 5 раз

- Отсутствие АМА
- Повышение уровня меди в сыворотке крови (могут достигать величин, характерных для гепатолентикулярной дегенерации)
- Исключение других причин холестаза посредством УЗИ
- ЭРХПГ – сужение внутривнутрипеченочных протоков в виде «четок». Как альтернативный метод: магнитно-резонансная холангиография (преимущество – неинвазивна)
- Ректосигмоидоскопия для исключения/подтверждения неспецифического язвенного колита.

66. С какими заболеваниями следует дифференцировать ПСХ?

- диффузная склерозирующая карцинома – редкая форма первичного рака желчных протоков. Решающее значение имеют данные пункционной биопсии;
- вторичный склерозирующий холангит - вследствие холелитиаза, стриктур, после операций на желчных протоках;
- ПБЦ – женщины среднего возраста, АМА в высоком титре.

67. Какие осложнения ПСХ известны?

- Бактериальный холангит (15-35%);
- Холедохолитиаз (20-55%);
- Выраженные стриктуры (20-25%);
- Холангиокарцинома (6-18%).

68. Какие принципы лечения и прогноз у больных ПСХ?

Течение обычно хроническое прогрессирующее. От момента установления диагноза до летального исхода в среднем проходит около 12 лет (от 5 до 17 лет). Болезнь прогрессирует независимо от наличия или отсутствия симптомов. У 60-70% больных с бессимптомным дебютом заболевания симптомы по-

являются в течение 7 лет. Неуклонно растут желтуха и печеночная энцефалопатия. При сочетании ПСХ и НЯК – возрастает риск развития колоректального рака.

У 6-18% больных развивается холангиокарцинома: нарастают желтуха, маркеры холестаза, отмечается прогрессирующее снижение веса, хотя у 30% пациентов наблюдается бессимптомное течение.

Прогностическими значимыми факторами являются возраст, гистологическая стадия поражения печени, спленомегалия, уровень билирубина, ЩФ, гепатомегалия, сочетания с воспалительными заболеваниями кишечника.

Лечение:

Специфических методов терапии нет.

- Применяется урсодезоксихолевая кислота, суточная доза 25-30 мг/кг веса. Считается, что не влияет на прогрессирование болезни, но достаточно эффективно купирует кожный зуд. В ряде неконтролируемых исследований отмечен хороший эффект на ранних стадиях ПСХ
- Метотрексат, циклоспорин, Д-пеницилламин признаны неэффективными
- Эффективность глюкокортикостероидов признается не всеми исследователями
- Если течение заболевания осложняется присоединением бактериального холангита, необходимым является назначение антибактериальных препаратов (фторхинолоны)
- Единственный эффективный метод лечения, улучшающий прогноз – трансплантация печени. Показанием к трансплантации служат персистирующая желтуха с повышением уровня билирубина в 5 и более раз, цирроз печени, рецидивирующий бактериальный холангит, не контролируемый антибиотиками. По данным центров трансплантации печени, одногодичная выживаемость

после пересадки составила 71-89%, пятилетняя - 66-72%, 10-летняя выживаемость после трансплантации печени – 70%.

Глава 6. "Редкие циррозы печени".

Гемохроматоз.

69. Что такое «синдром перегрузки железом»?

Классификация синдрома перегрузки железом.

Наследственный гемохроматоз ("первичная" перегрузка железом)

Вторичный синдром перегрузки железом (приобретенный):

- анемии с неэффективным гемопоэзом (талассемии, сидеробластные анемии);
- хронические гемолитические анемии;
- избыточное введение препаратов железа (*только парентеральный путь*);
- многократные гемотрансфузии;
- хронические заболевания печени (алкогольная болезнь печени, хронические вирусные гепатиты В и С);
- как результат порто-кавального шунтирования крови (спонтанного, хирургически наложенный анастомоз).

70. Что такое гемохроматоз?

Наследственный гемохроматоз – тяжелое многосистемное заболевание, связанное с генетическими дефектами, определяющими повышение всасывания железа в ЖКТ, накопление его в организме, приводящее к нарушению функций печени, поджелудочной железы, сердца и гипофиза.

Частота: 3-8 случаев на 1000 населения (по зарубежным данным). Входит в группу нозологических единиц, обозначаемых термином «синдром перегрузки железом и, является самостоятельным заболеванием.

Стадии течения наследственного гемохроматоза.

1. Латентная: наличие генетического дефекта. Постепенное накопление запасов железа в организме.
2. Бессимптомная: отмечаются лабораторные признаки при отсутствии клинических.
3. Стадия ранних симптомов: малоспецифична: слабость, недомогание, апатия, астенизация.
4. Поражение органов мишеней: классическая триада: цирроз печени, сахарный диабет, пигментация кожных покровов обычно характеризует терминальную стадию заболевания. У 30% больных на стадии ЦП развивается гепатоцеллюлярная карцинома.

Наследственный гемохроматоз целесообразно включать в дифференциально-диагностический поиск при выявлении у больного:

- Гепатомегалии неясного генеза
- Нелокализованных упорных болей в животе
- Сахарного диабета 2 типа
- Гипогонадизма неясной этиологии
- Пигментации кожи

Гепатоцеребральная дистрофия.

71. Что известно о гепатоцеребральной дистрофии?

Гепатоцеребральная дистрофия (ГЦД) – генетически обусловленное нарушение метаболизма меди в печени, ведущее к снижению ее экскреции в желчь и избыточному накоплению в печени, головном мозге, почках, глазах и других органах. Доказано картирование гена ГЦД на длинном плече 13-й хромосомы и более 20 его мутаций, что обуславливает многообразие клинических вариантов.

Распространенность составляет 1 : 30 000 населения (1-3 чел на 100 тыс населения).

Описано Westphal в 1883г и Strumpel в 1898 под термином "псевдосклероз", и касалось только описания неврологических симптомов при отсутствии упоминания о поражении печени. Kayser Fleischer (1902-1909) описали бурый пигмент в роговице глаз у больных "псевдосклерозом".

Wilson (1912) объединил поражение печени и мозга у лиц молодого возраста в одно заболевание, но указывал на изменения только в чечевицеобразных ядрах, поэтому заболевание было названо "гепатолентикулярная дегенерация". Н.В.Коновалов выявил морфологические изменения всех структур головного мозга, что позволило дать новое название - "гепатоцеребральная дистрофия".

Этиология:

Наследственно обусловленное нарушение обмена меди. В сутки в организм поступает 4 г меди, из них 2 г используется на построение ферментов, церулоплазмينا и в депо, а 2г выделяется преимущественно с желчью. У больных ГЦД генетически репрессирован нормальный путь выведения меди с желчью через кишечник. Почки не способны адекватно накоплению меди в организме выводить ее. Наблюдается высокая концентрация ионов меди, не связанных с церулоплазмином, что приводит к избыточному накоплению меди в жизненно важных органах. Токсичность меди способствует поражению печени, почек, головного мозга. Свое повреждающее действие медь реализует

через перекисное окисление липидов путем повреждения митохондрий, поэтому необходимо в схему терапии больных ГЦД включать препараты, обладающие антиоксидантными свойствами.

Гистологические изменения в печени различны: от жировой инфильтрации до развития ЦП. У части больных поражение печени длительно может оставаться на стадии жировой дистрофии гепатоцитов. У большего числа пациентов развивается гистологическая картина хронического гепатита высокой степени активности, с развитием ступенчатых некрозов. Без лечения эти изменения приводят к формированию крупноузлового ЦП.

72. Какие клинические проявления ГЦД известны?

1. Латентная фаза (5-7 лет).
2. Фаза клинических проявлений.

Чаще первые симптомы появляются в возрасте 13-30 лет, хотя описаны случаи первичной диагностики у женщин в 55-58 лет. Обычно от появления первых признаков до постановки диагноза проходит срок от 1 мес до 3-5 лет.

Варианты начала заболевания:

- у лиц юного возраста: слабость, желтуха, снижение аппетита, асцит, отеки;
- в возрасте 20 лет и старше: обычно дебютирует неврологическими расстройствами (крупноразмашистый тремор, писчий спазм, нарушение походки, дизартрия, дисфагия, дисфония, амимия;)
- у небольшой части больных дебютом заболевания могут быть гемолитические кризы со значительным снижением эритроцитов и гемоглобина, высоким ретикулоцитозом, лихорадкой до 39С, развитием желтухи. Механизм возникновения гемолиза связан со спонтанным поступлением меди из депо, где имеются ее значительные запасы, в

кровь, что ведет к разрушению эритроцитов. Отмечена склонность к образованию камней в желчном пузыре;

- у женщин первым признаком заболевания может быть аменорея, причем нарушение менструального цикла за-долго предшествует появлению неврологических и пече-ночных признаков ГЦД. Бесплодие и самопроизвольные аборты связывают с высоким содержанием ионов меди в слизистой оболочке матки;
- как первый признак ГЦД описано появление психиче-ских нарушений в виде немотивированного гнева, вы-чурности и манерности, бредовые и галлюцинаторные состояния. Пациенты лечатся у психиатров без эффекта, т.к. в основе лежит накопление меди в клетках головного мозга;
- наиболее частый вариант дебюта заболевания – больные со смешанными клиническими проявлениями.

Изменения со стороны суставов, почек, поджелудочной железы никогда не бывают манифестными.

NB! Манифестация болезни с признаков поражения печени наблюдается у 42-45% больных и представлена различными клиническими вариантами: фульминантной печеночной недо-статочностью, острым гепатитом, хроническим гепатитом. Од-нако чаще заболевание выявляется на стадии ЦП, когда веду-щими синдромами являются синдром портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности.

NB! Неврологическая симптоматика чаще проявляется флек-сорно-экстензисторным тремором. Его выраженность различна: от дрожания рук до тремора всего тела. Мышечная дистония разной степени определяется у всех больных. Возможны гипо-мия, затрудненная монотонная речь, снижение интеллекта.

NB! Поражение почек: микрогематурия, протеинурия, форми-рование почечной недостаточности.

73. Какие особенности поражения печени характерны для ГЦД?

- Морфологические изменения ткани печени ничем не отличаются от невилсоновских форм поражения печени, а гистологические изменения не несут диагностической информации. Всем пациентам до 30 лет с неуточненной этиологией заболевания печени необходимо исключать ГЦД
- Возможен синдром малых печеночных признаков
- Желтушность кожи и склер обычно умеренная, но при развитии гемолитического криза или печеночно-клеточной недостаточности становится выраженной
- Размеры печени чаще не изменены, иногда уменьшены; у $\frac{1}{3}$ больных наблюдается гепатомегалия
- Спленомегалия встречается чаще, чем гепатомегалия
- Возможно наличие синдрома гиперспленизма
- Синдром портальной гипертензии с появлением асцита, порто-кавальных анастомозов. При ГЦД в основе портальной гипертензии лежит внутripеченочная, преимущественно пресинусоидальная блокада сосудов портальной системы
- В биохимическом анализе: умеренная гипербилирубинемия, уровень аминотрансфераз обычно составляет 1.5-2 нормы, но может достигать и 6-10-кратного увеличения
- Часто гипопротеинемия, диспротеинемия, гипоальбуминемия, что считается неблагоприятным прогностическим признаком
- У 40-45% больных заметных отклонений в биохимических показателях не наблюдается
- Часто возникает стойкая тромбоцитопения со снижением тромбоцитов на 20 -70%, которая может усугубляться применением медь-элиминирующих препаратов

- Возможна лейкопения со снижением количества лейкоцитов до $1.0-1.5 \times 10^9$, что особенно важно при проведении терапии.

NB! Все синдромы – портальной гипертензии, спленомегалии, гиперспленизма - не имеют диагностически значимого приоритета, и могут встречаться при невилльсоновском ЦП.

NB! Независимо от степени и характера поражения печени или ЦНС кольцо Кайзера – Флейшнера на роговице глаз является в 65-70%.

74. Какие опорные признаки ГЦД известны?

1. Заболевание характеризуется полиморфизмом дебюта, отсутствием характерных симптомов на стадии накопления меди до значимых величин
2. Не выявлено соответствия между количеством накопленной меди, уровнем церулоплазмينا и степенью повреждения печени
3. При многообразии вариантов манифестации ГЦД следует помнить:
 - появление неврологических симптомов, признаков поражения печени, гемолитических кризов в возрасте до 30 лет требует исключения ГЦД;
 - наступление аменореи в возрасте 15-16 лет требует исключения ГЦД;
 - "беспричинное" появление отеков и асцита, развитие ЦП в возрасте до 30 лет – требует госпитализации больного и обследования.
4. Обязательными методами исследования при ГЦД являются:
 - клинический анализ крови: анемия, лейкопения, тромбоцитопения;

- биохимические показатели функциональных проб печени;
- определение маркеров вирусов гепатита В,С, дельта;
- проведение сцинтиграфии печени;
- проведение биопсии печени с определением содержания меди в сухом остатке биоптата (нередко медь в гистологическом материале не определяется ввиду ее неравномерного отложения или отсутствия в узлах регенерации);
- проведение консультации невролога;
- проведение консультации окулиста (обязательно с щелевой лампой) на предмет обнаружения кольца Кайзера – Флейшнера;
- определение церулоплазмينا и "нецерулоплазминовой" меди в сыворотке крови;
- определение суточной экскреции меди с мочой (повышена);
- консультация врача-генетика.

75. Какие препараты используются для лечения больных ГЦД?

Больные обязаны принимать препараты пожизненно!

Отказ от приема ведет к "всплеску" процесса с фульминантным течением и гибелью больного!

1. Диета: отказ от продуктов, содержащих большое количество меди: шоколад, какао, ракообразные, печень, куриные субпродукты, виноградные вина, грибы, арахис, другие орехи, геркулес, треска, бобовые. Необходимо включение молочных продуктов (козьего и коровьего молока, творога), содержащих достаточно аминокислот, белков, цинка, мало меди.
2. Обязателен отказ от приема алкоголя.

3. Обучение больных: диета, прием лекарств, поведение в быту, необходимость генетического обследования родственников.
4. С 1956 открыта новая эра в лечении больных ГЦД. Walsh открыл медьэлиминирующие свойства пенициллина. На сегодняшний день чаще применяются пеницилламин и купренил. Доза купренила увеличивается постепенно до 1,5 г в сутки в 3-4 приема. Улучшение клинико-биохимических показателей наблюдается не ранее 6 месяцев от начала лечения. В первое время иногда наблюдается заметное ухудшение симптоматики. Об отсутствии эффекта можно говорить только спустя 24 месяца (2 года) регулярного приема купренила. О снижении количества меди в печени судить сложно ввиду ее неравномерного распределения в печени и при даже повторной биопсии можно не попасть в зону депо меди.
5. Довольно часто наблюдается улучшение клинико-биохимических отклонений до полного восстановления; даже на стадии ЦП исчезают отеки, асцит. Считается, что при других ЦП никогда не наблюдается такого благоприятного исхода. После наступления улучшения, перейти на прием поддерживающей дозы купренила 0,5 – 0,75 г под контролем суточной экскреции меди с мочой. На фоне длительного лечения исчезает кольцо Кайзер-Флейшнера.
6. Целесообразно параллельное назначение цинка в дозе 150-600 мг в сутки в 3-4 приема, который выступает как более конкурентный по сравнению с медью металл и тем самым подавляет поступление меди через стенку тонкой кишки. Цинк можно назначать в виде оксида, ацетата, хлорида, но предпочтительнее сульфат цинка: не раздражает слизистую желудка, лучше переносится. В 1 таблетке 45 мг чистого цинка, суточная доза 4-10 таблеток в 3-4

приема. Прием цинка нельзя совмещать с приемом хелаторов, их следует применять непосредственно перед едой.

7. При синдроме цитолиза оправдано назначение эссенциальных фосфолипидов (эссенциале, эсливер, липостабил).
8. Хелаторы, являясь антагонистами витамина В₆, требуют включения его в схему терапии: курсами до 30 инъекций, 3-4 курса в год.
9. При появлении цитопенического синдрома: переливание компонентов крови, назначение глюкокортикостероидов.
10. Лечение портальной гипертензии при ГЦД проводится по общим принципам (см. выше).
11. Физиотерапевтическое лечение: назначение массажа, иглорефлексотерапии, посещение саун.
Доказана эффективность трансплантации печени у больных ГЦД.
12. Имеются теоретические предпосылки генной терапии, хотя технические сложности и в настоящее время пока не решены.

Прогноз: относительно благоприятный, но требуется постоянный прием медь-элиминирующих препаратов.

Что мы сегодня знаем о циррозе печени?

- ЦП, включая цирроз-рак, являются причиной 85-90% летальных исходов при хронических заболеваниях печени;
- среди неопухолевых заболеваний органов пищеварения ЦП – наиболее частая причина смерти;
- за последние годы приостановился рост доли HCV – циррозов, продолжалось уменьшение доли HBV – циррозов. Это объясняют ограничением показаний к переливанию крови, отбраковкой крови доноров по HBs-Ag в отделениях переливания крови, применением одноразового инструментария, вакцинация против HBV – инфекции (начата с 1992 года). По данным ГВКГ им.Н.Н. Бурденко, доля вирусных В циррозов снизилась за 15 лет (1988 – 2003 гг) с 36% до 17%;
- система противоэпидемических мероприятий спустя 15 лет после начала выбраковки крови доноров по наличию HBs-Ag привела к уменьшению доли HBV – циррозов, а спустя 20 лет к резкому снижению их числа;
- выбраковка крови доноров по анти – HCV начата в 1994 году, поэтому рост доли HCV – циррозов остановлен только в настоящее время;
- в прогрессировании вирусных ЦП важную роль играют "добавочные циррогенные факторы": алкоголь, подпеченочный холестаз (чаще связанный с холедохолитиазом, стенозиру-

ющим папиллитом), длительный прием гепатотоксических и иммунодепрессивных средств, недостаточность кровообращения II - III степени;

- увеличилась доля алкогольных ЦП; по данным некоторых центров алкогольные ЦП вышли на первое место;
- по данным ГВКГ им.Н.Н. Бурденко, доля алкоголя, как этиологического фактора ЦП, с 1946 г по 2003 г возросла с 20% до 48%; за этот же период в 7 раз увеличилось среднее потребление алкоголя на душу населения в России;
- алкогольный ЦП лидирует во всем мире среди тяжелых форм повреждения печени и занимает второе место среди показаний к ее трансплантации;
- увеличилась доля алкогольно-вирусных ЦП (до 30%);
- при полиэтиологическом ЦП (алкогольный + вирусный) прогноз хуже, чем при моноэтиологическом;
- на сегодняшний день, число пациентов с криптогенными ЦП, по сведениям большинства исследователей, не превышает 10%;
- обсуждается вопрос о "стеатогепатитном циррозе" (термин предложен J.Ludvig в 2000 году); при этом имеется ввиду развитие ЦП на фоне неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). В.Васон (2000) считает, что у 40% больных НАСГ отмечается отчетливый фиброз, а у 15% развивается ЦП. Рассматривая заболевания печени, протекающие с фиброзом, которые могут приводить к развитию гепатоцеллюлярной карциномы, Th. Roynard и Y. Ratzin (2002) учитывают также НАСГ, связанный с инсулинорезистентностью.

Контрольные вопросы для проверки знаний
Выберите один (единственный) правильный,
по Вашему мнению, ответ.

1. Уровень трансаминаз при циррозе печени
 - А. Обычно значительно повышен
 - Б. Обычно близок к нормальным значениям
 - В. Обычно резко снижен

2. При циррозе печени возможно развитие гипербилирубинемии за счет какой фракции:
 - А. Неконъюгированного билирубина
 - Б. Конъюгированного билирубина
 - В. Гипербилирубинемия за счет обеих фракций
 - Г. Гипербилирубинемия не наблюдается

3. При циррозе печени размеры печени
 - А. Как правило, увеличены
 - Б. Обычно не изменены
 - В. Чаще всего уменьшены

4. Адекватная суточная доза спиронолактона составляет:
 - А. До 50 мг/сутки
 - Б. 200-400 мг/сутки
 - В. 400-600 мг/сутки
 - Г. более 800 мг/сутки

5. Количество жидкости, которое можно эвакуировать во время проведения лапароцентеза:
 - А. до 2 литров
 - Б. до 4 литров
 - В. до 6 литров
 - Г. до 10 литров

- Д. никаких ограничений по количеству жидкости нет
6. После эвакуации 5 литров асцитической жидкости пациенту целесообразно ввести внутривенно альбумин в дозе:
- А. 100 мл 10% раствора
 - Б. 100 мл 20% раствора
 - В. 200 мл 10% раствора
 - Г. 200 мл 20% раствора
 - Д. введение альбумина нецелесообразно
7. При исследовании коагулограммы у пациента с циррозом печени, наиболее вероятно выявление:
- А. гипокоагуляции
 - Б. гиперкоагуляции
 - В. изменения обычно не выявляются
8. Каков уровень общего холестерина у больного циррозом печени:
- А. обычно повышен
 - Б. обычно снижен
 - В. обычно не изменен
 - Г. возможно как повышение, так и снижение.
9. Какой из перечисленных клинических синдромов не характерен для цирроза печени
- А. геморрагический
 - Б. гемолитический
 - В. гепатомегалии
 - Г. анемический
10. В состав синдрома гиперспленизма не входит:
- А. анемия
 - Б. лейкопения
 - В. коагулопатия

Г. тромбоцитопения.

11. К препаратам, улучшающим метаболизм гепатоцита, не относится:

- А. эссенциале
- Б. гептрал (адеметионин)
- В. гепасол
- Г. фосфоглив
- Д. эссливер-форте.

12. Для верификации диагноза печеночной энцефалопатии не используется:

- А. тест связи чисел
- Б. почерковый тест
- В. исследование уровня билирубина
- Г. координационные пробы (поза Ромберга, пальце-носовая проба).

13. Суточная доза алкоголя, являющаяся безопасной при ежедневном приеме для пациента циррозом печени:

- А. 100 мл 9% пива
- Б. 100 мл 5% пива
- В. 30 мл 40% водки
- Г. все перечисленное
- Д. ничего из перечисленного

14. Суточная доза алкоголя, считающаяся относительно безопасной для здорового взрослого мужчины:

- А. 100 мл 9% пива
- Б. 100 мл 5% пива
- В. 30 мл 40% водки
- Г. все перечисленное
- Д. ничего из перечисленного

15. Наиболее характерным клиническим синдромом для первичного билиарного цирроза является:
- А. гепатомегалия
 - Б. спленомегалия
 - В. синдром «малых печеночных признаков»
 - Г. синдром холестаза
 - Д. синдром асцита
16. При развитии печеночной энцефалопатии целесообразно обязательно назначить все препараты, кроме одного:
- А. лактулоза
 - Б. антибактериальные препараты (ципрофлоксацин, рифаксимин)
 - В. орнитетил
 - Г. преднизолон
17. Жидкость, находящаяся в брюшной полости может относиться к любой категории, кроме:
- А. экссудаты
 - Б. экстравазаты
 - В. инфузаты
 - Г. трансфузаты
 - Д. транссудаты.
18. Асцит может развиваться при следующих состояниях:
- А. циррозе печени
 - Б. туберкулезе с поражением брюшины
 - В. хронической сердечной недостаточности
 - Г. канцероматозе брюшины
 - Д. нефротическом синдроме.
19. Адекватной суточной дозой лактулозы следует считать:
- А. 20 мл/сутки однократно
 - Б. по 20 мл 2 раза в сутки

- В. 40 мл в сутки однократно
- Г. 60-80 мл в сутки разделенные на 2-3 приема
- Д. доза препарата индивидуальна

20. Какова длительность приема орнитетил-аспартата («Гепамерц») при печеночной энцефалопатии:

- А. в течение 7 дней внутривенно, затем в течение 21 день перорально
- Б. в течение 14 дней внутривенно, затем в течение 14 дней перорально
- В. в течение 21 дня внутривенно, затем 7 дней перорально
- Г. ни одна из предложенных схем не может быть использована
- Д. возможно использование любой из предложенных схем в клинической практике.

21. При циррозе печени никогда не бывает:

- А. «скрытой» желтухи
- Б. ложной желтухи
- В. синдрома желтухи.

22. Из анамнеза больного вирусным С циррозом печени наиболее часто можно выяснить:

- А. никаких особенностей анамнеза нет
- Б. заболевание желтухой в детстве
- В. использование внутривенно наркотических веществ
- Г. медицинские вмешательства

23. Прививать против вирусного гепатита В не рационально:

- А. лиц старше 50 лет
- Б. лиц старше 75 лет
- В. больных, направляемых на хронический гемодиализ (т.е. страдающих хронической почечной недостаточностью)
- Г. больных хроническим вирусным гепатитом С

- Д. больных с токсическим гепатитом
- Е. онкологических больных.

24. Для профилактики заражения вирусными гепатитами В и С следует:

- А. избегать посещения салонов татуажа
- Б. избегать беспорядочных половых связей
- В. избегать посещения саун, бань
- Г. избегать переливания крови (в разумных пределах)
- Д. избегать введения наркотических препаратов в немедицинских целях.

25. Для пациента, страдающего циррозом печени, крайне нежелательно:

- А. употребление алкогольных напитков
- Б. употребление парацетамола
- В. купание в море
- Г. употребление неалкогольных газированных напитков («пепси-кола», «спрайт» и др.)
- Д. повышение индекса массы тела.

26. Для выявления синдрома портальной гипертензии целесообразно выполнение:

- А. ультразвукового исследования органов брюшной полости (выявление асцита)
- Б. фиброгастроуденоскопии
- В. компьютерной томографии органов брюшной полости
- Г. исследование уровня электролитов
- Д. ректороманоскопии.

27. При развитии геморрагического синдрома у пациента циррозом печени наиболее целесообразно применение:

- А. ϵ -аминокапроновой кислоты
- Б. этамзилата

- В. свежезамороженной плазмы
- Г. аналогов витамина К (викасола).

28. При объективном исследовании пациента циррозом печени данных за наличие жидкости в брюшной полости лечащим врачом не получено. При выполнении УЗ-исследования, выявлена жидкость в брюшной полости. Ваш вывод:

- А. лечащему врачу следует более внимательно осматривать пациента, следуя методике обследования
- Б. врачу, выполнявшему УЗ-исследование, следует повторно осмотреть пациента
- В. следует проконсультировать пациента у более опытного коллеги
- Г. вероятно, произошла ошибка
- Д. это вполне возможная ситуация.

29..При назначении пациенту циррозом печени мочегонных препаратов по поводу наличия асцита, необходимо контролировать:

- А. количество суточной мочи
- Б. количество выпитой жидкости
- В. количество введенной жидкости
- Г. температуру окружающей среды
- Д. объем живота
- Е. уровень электролитов

30. На Ваш взгляд, в данном методическом пособии:

- А. недостаточно освещены вопросы диагностики заболевания
- Б. недостаточно полно описаны методы лечения заболевания
- В. недостаточно освещены вопросы дифференциальной диагностики
- Г. ничего из перечисленного

Д. все из перечисленного

Е. по Вашему мнению, целесообразно в данном пособии осветить такие вопросы, как ...

Эталоны ответов к контрольным вопросам для проверки знаний

1А

2В

3А

4Б

5Г

6Г

7А

8Г

9Б

10В

11В

12В

13Д

14Г

15Г

16Г

17Г

18Б

19Д

20Д

21Б

22В

23Б

24В

25В

26В

27В

28Д

29Г

30

Список литературы.

Литература, использованная составителями

1. Буклис Э.Р. Коррекция трофологического статуса у больных циррозом печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2003.- №5. – С. 53 – 57.
2. Гарбузенко Д.В. Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. - №5. – С. 23 – 27.
3. Лазебник Л.Б., Рыбак В.С., Ильченко Л.Ю. Первичный склерозирующий холангит // Consilium medicum. Приложение. – 2003. - вып.1. – С. 28-30.
4. Маевская М.В., Буеверов А.О. Старые и новые подходы к лечению алкогольной болезни печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2003. - №6. – С. 65 – 68.
5. Майер К.Л. Гепатит и последствия гепатита // М.: ГЭОТАР Медицина, 1991.
6. Материалы Десятой Российской конференции «Гепатология сегодня», 28-30 марта 2005 г, Москва.
7. Материалы Одиннадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня», 27-29 марта 2006 г, Москва.
8. Материалы Двенадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня», 19-21 марта 2007 г, Москва.
9. Материалы Тринадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня», 24-26 марта 2008 г, Москва.
10. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия: патогенетические подходы к лечению // Consilium medicum. Приложение. – 2004. - вып1. - С.20-24.
11. Немцов В.И., Крякунов К.Н. Алкогольная болезнь (поражение внутренних органов при хроническом алкоголизме) // Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 1997. - №2. – С.40-48.

12. Павлов Ч.С. Современные подходы к диагностике и лечению спонтанного бактериального перитонита. (Материалы 7 Российской конференции "Гепатология сегодня") // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. - №5. – С.10 – 19.
13. Подымова С.Д. Болезни печени // М.: Медицина, 2005; 763 с.
14. Сухарева Г.В. Гепатоцеребральная дистрофия: диагностика и лечение // Consilium medicum. Приложение. – 2003. - вып 1. - С.23 – 26.
15. Хазанов А.И. Эволюция этиологических факторов циррозов печени по результатам 58-летних наблюдений в крупном многопрофильном стационаре // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2004. - №3. – С. 66 – 72.
16. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей // М.: ГЭОТАР - Медицина, 2002.

Литература, рекомендованная для самостоятельной работы

1. Внутренние болезни / Под ред. Ф.И. Комарова; В.Г. Кукуца, А.С. Сметнева. // М.: Медицина; 1990.
2. Внутренние болезни / Под ред. А.В. Сумарокова в 2-х т. // М.: Медицина; 1993.
3. МАКОЛКИН В.И., Овчаренко С.И. Внутренние болезни // М.: Медицина; 1989.
4. Козловская Л.В., Николаев А.Ю. Учебное пособие по клиническим лабораторным методам исследования // М.: Медицина; 1994.
5. Бокарев И.Н., Смоленский В.С. Внутренние болезни. Дифференциальная диагностика и терапия // М.: Изд-во РОУ, 1996.

6. Померанцев В.П., Цкипури Ю.И. Основы рациональной диагностики и лечения в клинике внутренних болезней // Тула 1992.
7. Диагностика и лечение внутренних болезней (Руководство для врачей в 3 т) / Под ред. Ф.И. Комарова // М.: Медицина, 1991-92.
8. Виноградов А.В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней // М.: Медицина, 1987.
9. Хегглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних органов // Пер. с нем. М.: Медицина, 1993.
10. Подымова С.Д. Болезни печени // М.: Медицина, 1993.

Дополнительная литература

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени // Москва, 2007 – 160 с.
2. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей // М.: Вести, 2002.
3. Лопаткина Т.Н., Танащук Е.Л. Алкоголь и хроническая HCV – инфекция // Информационный бюллетень: Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. - 2001. - №1. - С.11-14.
4. Буеверов А.О. Клинические формы и подходы к лечению печеночной энцефалопатии у больных циррозом // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т.5, 31. – С.32-37.
5. Наместников Е.В., Лопаткина Т.Н. Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени: лечение и профилактика // М., 2004. – 17 с.
6. Маевская М.В., Буеверов А.О. Клинические варианты алкогольной болезни печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2006. - №2. – С.9-13.
7. Цодиков Г.В., Богомоллов П.О. Печеночная энцефалопатия: патофизиологические основы терапии // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т.5, №2. – С.76-80.