

УТВЕРЖДАЮ  
Заместитель министра  
здравоохранения РФ  
Хальфин Р.А.  
«   » \_\_\_\_\_ 2003 г.

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

Методическое пособие  
для врачей, руководителей органов управления здравоохранением  
и лечебно-профилактических учреждений

Под редакцией Главного гастроэнтеролога МЗ РФ академика РАМН В.Т. Ивашкина и  
академика РАМН Н.Д.Ющука

Авторский коллектив:

А.О. Буеверов, С.В. Готье, А.К. Ерамишанцев, К.В. Жданов, В.Т. Ивашкин, Ю.В. Лобзин,  
М.В. Маевская, И.Г. Никитин, А.В. Чжао

**Авторский коллектив**

Буеверов Алексей Олегович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологических исследований при кафедре пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова (Москва)

Готье Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения трансплатации печени НЦХ РАМН (Москва)

Ерамишанцев Александр Константинович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения портальной гипертензии НЦХ РАМН (Москва)

Жданов Константин Валерьевич - доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ВМА (Санкт-Петербург)

Ивашкин Владимир Трофимович - доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ММА им. И.М. Сеченова, главный гастроэнтеролог МЗ РФ (Москва)

Лобзин Юрий Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, лен-корреспондент РАМН, заместитель начальника Военно-медицинской академии, заведующий кафедрой инфекционных болезней ВМА (Санкт-Петербург)

Маевская Марина Викторовна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ММА им. И.М. Сеченова (Москва)

Никитин Игорь Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №2 РГМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Чжао Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, директор центра трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (Москва)

Ющук Николай Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, ректор МГМСУ им. Н.А. Семашко, заведующий кафедрой инфекционных болезней (Москва)

## Содержание

1. Введение
2. Этиологическая структура диффузных заболеваний печени
  - Вирусные гепатиты
  - Аутоиммунные заболевания печени
  - Алкогольная болезнь печени
  - Генетически детерминированные заболевания печени
3. Естественное течение диффузных заболеваний печени
  - Вирусные гепатиты
  - Аутоиммунные заболевания печени
  - Генетически детерминированные заболевания печени
4. Этапная диагностика диффузных заболеваний печени
  - Поликлиника
  - Стационар
  - Гепатологический центр
5. Лечение и наблюдение
  - Вирусные гепатиты
  - Аутоиммунные заболевания печени
  - Генетически детерминированные заболевания печени
6. Портальная гипертензия
7. Трансплантация печени
8. Заключение

## ВВЕДЕНИЕ

Представленное вниманию российских коллег методическое руководство посвящено одному из самых актуальных разделов внутренней медицины – заболеваниям печени. В последнее время в этой области медицинских знаний произошли поистине эпохальные события: выделен и охарактеризован вирус гепатита С (HCV), вызывающий большую часть хронических диффузных заболеваний печени, прослежена и подтверждена его тесная эпидемиологическая связь с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы; значительно расширились наши представления о патогенетических основах фиброгенеза; практически полностью расшифрованы механизмы возникновения и развития ряда генетически детерминированных заболеваний печени.

Значительных успехов гепатология как отраслевая часть медицины достигла и в клинической фармакологии ряда хронических диффузных заболеваний печени: появились принципиально новые подходы к лечению острых и хронических вирусных гепатитов, алкогольной болезни печени, ряда наследственных заболеваний.

Данное практическое руководство основано прежде всего на мировом опыте практической гепатологии, а так же ряда ведущих гепатологических клиник России; руководство включает в себя ряд разделов, посвященных вопросам диагностики, естественному течению, терапии диффузных заболеваний печени.

Целью настоящего руководства явилась настоятельная потребность выработки единых стратегических и тактических вопросов, касающихся адекватной диагностики, тактики ведения и вопросов рациональной фармакотерапии, основанных на доказательной медицине. Кроме того, еще одной несомненной задачей настоящего руководства была необходимость показать, что только совместная работа врачей различных специальностей - инфекционистов, гастроэнтерологов, хирургов, трансплантологов позволит осуществлять преемственность диагностики, адекватной тактики ведения и лечения пациентов с диффузными заболеваниями печени.

Настоящее пособие предназначено для врачей-инфекционистов, гастроэнтерологов, хирургов, руководителей органов здравоохранения.

## ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

### Вирусные гепатиты

Вирусные гепатиты - группа инфекционных заболеваний, характеризующихся преимущественным поражением печени. В настоящее время выделяют вирусные гепатиты А (ГА), В (ГВ), С (ГС), D(ГD), E(ГE), возбудители которых различаются по таксономическим признакам, а заболевания - по эпидемиологическим, патогенетическим особенностям и по вероятности перехода в хронические формы. Относительно недавно открыты (G, TTV, SEN), роль которых в поражении печени еще мало изучена.

Гепатиты А и Е характеризуются фекально-оральным механизмом передачи, реализуемым водным, пищевым и контактно-бытовым путями распространения. При достаточно выраженной устойчивости возбудителей во внешней среде это обеспечивает широкое распространение заболеваний, нередко проявляющихся в виде вспышек или эпидемий, охватывающих целые регионы.

Гепатиты В, С, D распространяются парентеральным путем. Это предполагает более низкую активность механизмов передачи инфекции, осуществляемых при переливаниях крови или ее компонентов, при инвазивных диагностических и лечебных процедурах, при внутривенном введении наркотиков и т.п. Возможны половой, анте-, пери- или постнатальный, а также гемоперкутанный пути заражения. Более низкая активность механизмов передачи возбудителей этой группы заболеваний компенсируется длительной вирусемией инфицированных, недостаточной манифестацией заболевания (ГС) и хронизацией патологического процесса, что в конечном итоге ведет к увеличению численности популяции “вирусоносителей”.

*Hepatitis A* вызывается РНК-содержащим вирусом (HAV), относящимся к роду *Hepatovirus* семейства *Picornaviridae*. ГА распространен повсеместно и характеризуется неравномерным распределением по континентам и странам, а также в пределах одной страны. В настоящее время в мире можно условно выделить регионы с высокой (Азия и Африка), средней (Южная и Восточная Европа) и низкой (Скандинавия, Центральная Европа, Северная Америка) интенсивностью циркуляции ВГА. Уровень заболеваемости ГА коррелирует с санитарно-гигиеническим состоянием отдельных территорий.

*Hepatitis E* распространен в регионах преимущественно тропического и субтропического пояса у лиц молодого возраста. Возбудитель ГЕ относится к РНК-содержащим калициподобным вирусам (HEV).

*Hepatitis B* развивается вследствие инфицирования ДНК-содержащим вирусом (HBV) семейства гепаднавирусов. Он отличается высокой устойчивостью во внешней среде. Белок вирусной оболочки представлен поверхностным антигеном (HBsAg), ранее именованным “австралийским”. Нуклеокапсид возбудителя содержит сердцевинный (core) антиген (HBcAg); близкий к нему антиген инфекционности (HBeAg), который представляет секретируемую растворимую часть HBcAg; ДНК и ферменты - ДНК-полимеразу и протеинкиназу, а также Х-протеин. Каждый из антигенов ВГВ вызывает гуморальный иммунный ответ, проявляющийся выработкой соответствующих антител (анти-HBs, анти-HBc, анти-HBe). Распространенность ГВ неодинакова в различных географических регионах: наиболее распространено заболевание в странах Юго-Восточной Азии (Китай, Таиланд, Камбоджа), Средиземноморья (Греция, Албания), Ближнего Востока (Пакистан, Афганистан, Сирия), где частота выявления заболевания превышает 7 – 12% от общей популяции. Хронический ГВ развивается приблизительно у 3–6% больных с острой желтушной формой болезни. Всего же в мире по предположительным данным возможно диагностировать хронический ГВ более чем у 300 млн. населения (носительство HBsAg). В общем ряду причин смертности хронический ГВ занимает 9-е место, следуя непосредственно за хроническими заболеваниями легких и заметно опережая СПИД.

*Hepatitis C* – заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом (HCV), который относится к роду *Hepacivirus* семейства флавивирусов (Flaviviridae). Важной особенностью возбудителя ГС является его генетическая неоднородность. Выделяют по меньшей мере шесть основных генотипов вируса (1-6), которые в свою очередь подразделяются на субтипы. Считается, что для целей клинической практики необходимо различать следующие генотипы HCV: 1a, 1в, 2a, 2в и 3a. На территории России преобладают 1в и 3a генотипы. Широкое распространение заболевание получило в самых различных регионах земного шара: и в экономически развитых странах (США, Канада, Европейские страны), и в странах с достаточно низким экономическим и социальным уровнями развития (Африка, Ближний Восток). ГС имеет преимущественно хроническое течение. Официальная статистика свидетельствует о возможном выявлении хронического ГС как минимум у 250 – 300 млн. человек в мире. Это основная причина цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы в экономически развитых странах.

*Hepatitis D* - заболевание, которое развивается в ответ на попадание в организм «дефектного» РНК-содержащего вируса (HDV), способного к репликации только в присутствии вируса ГВ, встраиваясь в его внешнюю оболочку. Заражение может произойти одновременно обоими возбудителями с развитием HBV/HDV-коинфекции (микст-гепатит В+D) или в случаях инфицирования возбудителем ГД лиц с HBV-

инфекцией с возникновением HDV/HBV-суперинфекции (ГД). Наиболее высокая частота гепатита D регистрируется в странах восточного Средиземноморья, Саудовской Аравии и Балканах. Однако, в Китае, например, где традиционно высока распространенность хронического ГВ, частота выявления хронического ГД достаточно низкая – менее 0,5% от общей популяции. В целом же разброс выявления маркеров гепатита D у пациентов с хроническим ГВ достаточно широкий от 6% в Германии до 47% в некоторых странах латинской Америки (Перу).

Следует отметить, что существует группа вирусных гепатитов, которые вызываются возбудителями из семейства герпесвирусов. В первую очередь, к ним относятся цитомегаловирус и вирус Эпштейна-Барра.

### Аутоиммунные заболевания печени

Аутоиммунные заболевания – болезни с неизвестной этиологией, в основе патогенеза которых лежит повреждение клетками иммунной системы собственных органов и тканей с неизменной структурой.

К аутоиммунным заболеваниям печени традиционно относят:

1. Аутоиммунный гепатит 1-го и 2-го типов (АИГ): хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением и протекающее со значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке широкого спектра аутоантител.

2. Первичный билиарный цирроз (ПБЦ): хроническое холестатическое заболевание, характеризующееся хронической деструкцией междольковых и септальных желчных протоков и ассоциированное с образованием антимитохондриальных антител.

3. Первичный склерозирующий холангит (ПСХ): хроническое холестатическое заболевание, характеризующееся диффузным воспалением и фиброзом внутripеченочных и внепеченочных желчных протоков.

4. Перекрестные и неуточненные аутоиммунные синдромы (АИГ + ПБЦ, АИГ + ПСХ, аутоиммунный холангит).

Распространенность аутоиммунных заболеваний печени по сравнению с вирусными или алкогольными относительно невелика: так, по данным североамериканской и европейской статистики, заболеваемость АИГ составляет от 50 до 200 случаев на 1 млн населения, ПБЦ – 40-150 случаев на 1 млн, ПСХ – 20-70 случаев на 1 млн. Вместе с тем, особенно применительно к России, следует учитывать, что истинная распространенность этой патологии, вероятно, выше. В пользу этого утверждения

свидетельствуют: 1) отсутствие статистического учета аутоиммунных заболеваний печени; 2) недостаточные диагностические возможности в подавляющем большинстве медицинских учреждений; 3) значительное количество лиц с бессимптомным или малосимптомным течением болезни.

#### Алкогольная болезнь печени

Алкоголь – один из важнейших факторов поражения печени. Среди всех форм хронических диффузных заболеваний печени на долю алкогольной болезни печени (АБП) приходится приблизительно 24%. Однако следует учитывать также значительное количество смешанных алкогольно-вирусных поражений (3% - алкоголь + HBV, 14% - алкоголь + HCV) и возможность комбинации токсического действия алкоголя и этиологических факторов неалкогольного стеатогепатита (ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гиперлипидемия). Нельзя игнорировать и тот факт, что большинство больных АБП попадает в поле зрения врача при развитии тяжелых форм поражения печени – цирроза и острого алкогольного гепатита ввиду того, что более ранние стадии нередко не имеют ярких клинических проявлений.

Выделяют следующие формы АБП.

1. Алкогольный стеатоз (жировой гепатоз).
2. Острый алкогольный гепатит (стеатогепатит).
3. Хронический алкогольный гепатит (стеатогепатит).
4. Алкогольный цирроз печени.

Следует отметить, что у большинства больных перечисленные формы одновременно представляют собой стадии болезни: стеатоз → хронический гепатит/атаки острого гепатита → цирроз. Вместе с тем у ряда пациентов фиброзные изменения ткани печени с последующей цирротической трансформацией на фоне продолжающегося злоупотребления алкоголем прогрессируют в отсутствие выраженного воспаления, что дало основание некоторым авторам выделить стадию алкогольного фиброза. По нашему мнению, включение данной формы в клиническую классификацию нецелесообразно, так как фиброз представляет собой сугубо гистологический феномен, не имеющий характерных клинико-биохимических проявлений. Острый алкогольный гепатит может развиваться также на фоне сформировавшегося цирроза, значительно отягощая течение и ускоряя прогрессирование последнего.

#### Генетически детерминированные заболевания печени



*Болезнь Вильсона–Коновалова* представляет собой редко встречающееся заболевание обмена меди, наследуемое по аутосомно–рецессивному типу. Ген болезни Вильсона – Коновалова распространен во всем мире с приблизительной частотой 1:180, однако следует отметить, что наибольшая частота его выявления представлена в романо–германской популяции, где частота гомозиготных форм составляет более чем 1,5 на 30 000 новорожденных. Несмотря на то, что данное заболевание встречается значительно реже, чем, например, вирусные поражения печени, у всех пациентов до 30 лет с этиологически неясным поражением печени всегда требуется исключение болезни Вильсона–Коновалова, поскольку отсутствие правильной терапии ускорит развитие летального исхода.

*Идиопатический гемохроматоз* - наиболее часто встречающееся наследственно обусловленное заболевание печени. Частота гена идиопатического гемохроматоза по данным последних исследований составляет в среднем 6 – 7%, частота монозиготного носительства составляет в среднем 0,5%. Заболевание наследуется по аутосомно–рецессивному признаку; манифестные формы поражения печени, ассоциированные с гемохроматозом, встречаются с частотой 1.8 – 2.0 на 1000 жителей. Выявление признаков диффузного поражения печени в любом возрасте так же требует проведения дифференциально-диагностического поиска, в круг которого входит и идиопатический гемохроматоз.

*Дефицит  $\alpha$ 1–антитрипсина* – наследственное заболевание, сопровождающееся развитием цирроза печени в сочетании с поражением легких в виде развития эмфиземы и симптомов дыхательной недостаточности. Ген, кодирующий  $\alpha$ 1–антитрипсин, локализован на 14-й хромосоме. При генетическом варианте PiMM (ингибитор протеаз) активность сывороточного  $\alpha$ 1–антитрипсина нормальная и составляет в среднем 25 – 55 мкмоль/л, при варианте PiZZ она снижена до 2,5 – 6,5 мкмоль/л, а при варианте Pi00 – не выявляется совсем. Только фенотип PiZZ достоверно связан с развитием заболевания печени, частота выявления подобной мутации в мире не превышает 1%, хотя следует отметить, что достоверно выше она в Скандинавии - до 1,8%.

## **ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

### Вирусные гепатиты

Общность патофизиологических процессов позволяет классифицировать ВГ по клинической форме, степени тяжести и характеру течения. В последние годы нередко диагностируются микст-гепатиты (чаще гепатиты В + С), что обусловлено общими механизмами инфицирования. По клиническим проявлениям гепатиты могут быть

манифестными (желтушные, безжелтушные) и латентными или бессимптомными (субклинические, инаппарантные).

*Желтушные формы* относятся к наиболее выраженным вариантам болезни. Они характеризуются желтухой (повышением уровня билирубина в крови свыше 40 мкмоль/л) и положительными энзимными тестами, могут протекать в типичной цитолитической форме с преджелтушным (начальным), желтушным и восстановительным периодами, нередко с выраженным холестазом. Иногда (атипичные формы) ведущим проявлением болезни является холестатический синдром (желтуха с увеличением в крови желчных пигментов, холестерина, бета-липопротеидов, экскреторных ферментов - щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы). При этом характерна билирубин-трансаминазная диссоциация: значительное увеличение содержания билирубина со сравнительно невысокой активностью трансаминаз, в частности, АлАТ. Степень тяжести (легкая, среднетяжелая, тяжелая и фульминантная) устанавливаются при определенном исходе путем комплексной оценки состояния больного в разгаре болезни, длительности желтушного периода и общей продолжительности болезни.

*Безжелтушные формы* вирусных гепатитов характеризуются полным отсутствием клинических признаков желтухи при положительных энзимных тестах и слабовыраженных общих проявлениях заболевания, включая увеличение печени, субъективные признаки нарушения ее функций.

При *субклинических формах* отсутствуют клинические объективные и субъективные проявления при незначительной гепатомегалии или даже ее отсутствии. Диагноз устанавливается по наличию специфических маркеров вирусов гепатитов в сочетании с невысокой активностью в сыворотке крови печеночно-специфических и индикаторных ферментов (АлАТ и др.), а также по патоморфологическим изменениям в печени.

Выявление только специфических маркеров возбудителей при полном отсутствии клинических и биохимических признаков гепатита дает основание для установления *инаппарантной формы* болезни.

В практической работе, исходя только из клинических данных и результатов лабораторных исследований функции печени, используется временной критерий определения *острого циклического течения* - до 3-х месяцев, *острого затяжного (прогредиентного) течения* - до 6 месяцев и *хронического течения* - свыше 6 месяцев. Однако истинными критериями оценки характера течения ВГ являются показатели длительности репликативной активности соответствующих возбудителей, а также данные гистологического исследования печеночных биоптатов.

Острые ВГ могут завершиться полным *выздоровлением*, в том числе выздоровлением с постгепатитными синдромами (астеновегетативный, гепатомегалия, функциональная гипербилирубинемия, дискинезия желчевыводящих путей), или принять *хроническое течение*. Крайне тяжелые (фульминантные) формы с острой печеночной недостаточностью, главным образом характерные для ГВ и ГД, нередко заканчиваются *летальным исходом*, особенно при несвоевременной интенсивной терапии. Полное клиническое выздоровление происходит практически у всех больных ГА и ГЕ (для последнего за исключением беременных в третьем триместре). Хроническое течение свойственно только вирусным гепатитам В, С и D, при этом гораздо чаще хронизация развивается при ГС.

При хронических гепатитах патоморфологические изменения оцениваются по результатам прижизненной пункционной биопсии печени. В связи с этим определяют *степень активности и стадию патологического процесса*. В частности, различают 4 степени активности патологического процесса (А0 - отсутствие, А1 - минимальная, А2 - умеренная, А3 - выраженная) и 5 стадий фиброза (F0 - отсутствие, F1 - слабый, F2 - умеренный, F3 - тяжелый, F4 - цирроз).

Для оценки *степени тяжести цирроза печени* целесообразно пользоваться определенным диагностическим комплексом клинико-лабораторных показателей известным, как шкала Чайлд-Пью. Такие показатели как сывороточный билирубин, альбумин, протромбиновый индекс, наличие печеночной энцефалопатии и асцита оцениваются в баллах от 1 до 3 каждый. Сумма баллов по всем показателям соответствует классу ЦП и позволяет оценить степень его тяжести: класс А (компенсированный ЦП) - 5-7 баллов, класс В (субкомпенсированный ЦП) - 8-10 баллов, класс С (декомпенсированный ЦП) - 11-15 баллов.

На клиническое течение, методы диагностики и лечения, исходы существенный отпечаток накладывают особенности возбудителей ВГ.

### ***Гепатит А***

Инкубационный период: минимальный - 7 дней, максимальный - 50 дней, чаще от 15 до 30 дней. Начальный (преджелтушный период) обычно характеризуется гриппоподобным, реже диспепсическим или астеновегетативным вариантами клинических проявлений. Продолжительность начального периода 4 - 7 дней. Желтушный период проявляется желтушностью склер, слизистых оболочек ротоглотки, а затем кожи. Интенсивность желтухи нарастает быстро и в большинстве случаев уже в ближайшую неделю достигает своего максимума. Цвет мочи становится все более темным, испражнения - бесцветными. С появлением желтухи ряд симптомов

преджелтушного периода ослабевает и у значительной части больных исчезает, при этом дольше всего сохраняются общая слабость и снижение аппетита, иногда - чувство тяжести в правом подреберье. Температура тела в желтушном периоде обычно нормальная. При обследовании больного можно выявить увеличение, уплотнение и пальпаторную чувствительность печени, положительный симптом Ортнера. У 15-50% больных в положении на правом боку пальпируется край селезенки. В крови повышено содержание общего билирубина, главным образом за счет прямого (связанного), резко нарастает активность аминотрансфераз, особенно аланиновой аминотрансферазы (АлАТ), снижен протромбиновый индекс. Характерны гематологические сдвиги: лейкопения, нейтропения, относительный лимфо- и моноцитоз, нормальная или замедленная СОЭ. При серологическом исследовании крови определяются анти-HAV IgM. При циклическом течении болезни за периодом разгара следует фаза реконвалесценции, когда улучшается общее состояние, ослабевают признаки нарушения пигментного обмена, наступает "пигментный криз". Уменьшается желтушность кожи и слизистых, светлеет моча, испражнения приобретают обычную окраску, появляется четкая тенденция к нормализации биохимических показателей и прежде всего билирубина и протромбина. Циклическое течение ГА наблюдается примерно в 90-95% случаев. В 5% и более инфекционный процесс приобретает волнообразный характер в виде одного или двух обострений (обычно в пределах 1-3 месяцев от начала болезни, иногда и позднее). При ГА, даже с затянувшейся фазой реконвалесценции, заболевание, как правило, заканчивается полным выздоровлением. Легкие формы ГА у взрослых отмечаются в 70-80%, среднетяжелые - в 20-30%, тяжелые - в 2-3% случаев. Летальные исходы наблюдаются очень редко.

### *Гепатит E*

Инкубационный период составляет от 20 до 65, чаще около 35 дней. В клинической картине преобладают признаки, характерные для ГА. Однако в начальном периоде лихорадочная реакция не выражена. Чаще беспокоят общая слабость, отсутствие аппетита, тошнота, ноющие боли в правом подреберье и эпигастрии. Продолжительность начального периода составляет 5-6 дней. С появлением желтухи синдром общей интоксикации не уменьшается, что отличает ГЕ от ГА. В неосложненных случаях желтушный период длится 2-3 недели. Особого внимания заслуживает ГЕ у женщин во второй половине беременности. Заболевание у них в 20-25% случаев может приобретать злокачественное течение по фульминантному типу с быстрым развитием массивного некроза печени и острой печеночной энцефалопатии. При этом нередко возникает ДВС-синдром, и характерен усиленный гемолиз, сопровождающийся гемоглобинурией,

приводящей к острой почечной недостаточности. Тяжелое течение ГЕ часто сопровождается самопроизвольным прерыванием беременности, которое, как правило, сопровождается резким ухудшением состояния больных. Необходимо отметить, что даже при доношенной беременности из детей, родившихся живыми, более половины умирает в течение первого месяца жизни. Специфическим маркером ГЕ служит обнаружение в сыворотке крови антител класса IgM. Хронические формы заболевания и вирусоносительство не зарегистрированы.

### ***Гепатит В***

Патогенез ГВ имеет ряд принципиальных отличий. Парентеральный путь передачи возбудителя обеспечивает его гематогенный занос в печень. Вирусу не свойственно прямое повреждающее действие на гепатоциты. Их цитоллиз осуществляется иммуноопосредовано, главным образом, за счет реакции со стороны клеточного звена иммунитета через цитотоксические Т-лимфоциты.

*Острый гепатит В.* Инкубационный период продолжается от 42 до 180 дней, в среднем 60 - 120 дней. Заболевание в 50-55% случаев начинается с признаков смешанного варианта преджелтушного периода обычно без значительного повышения температуры тела. Симптомы интоксикации и диспепсические проявления выражены умеренно. У 30-35% больных наблюдается артралгический вариант начального периода, особенностью которого является усиление болей в крупных суставах по ночам и в утренние часы. У 10-12% больных могут появляться уртикарные высыпания на коже, сохраняющиеся 1-2 дня и сопровождающиеся эозинофилией в периферической крови. В 5-7% случаев признаки интоксикации полностью отсутствуют, а иктеричность склер и кожи, потемнение цвета мочи могут быть первыми клиническими проявлениями заболевания. Начальный период болезни длится 7-14 дней и более, однако при заражениях, связанных с переливанием крови, он может быть короче. Желтушный период обычно продолжается 3-4 недели и характеризуется выраженностью и стойкостью клинических проявлений. Отмечаются более выраженная и продолжительная болезненность, а иногда и довольно резкие боли в правом подреберье. Сохраняется слабость, снижение аппетита доходит до анорексии. Нередки тошнота и даже рвота. Часто (почти в 20% случаев) отмечается зуд кожи. Печень всегда увеличена, при пальпации гладкая, с несколько уплотненной консистенцией. Как правило, отмечается увеличение селезенки. Могут быть положительными желчепузырные симптомы. Гипербилирубинемия - более выраженная и стойкая, чем при ГА, особенно на 2-3 неделе желтушного периода. Как правило, наблюдается достаточно манифестированное повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови при снижении сулемового теста и протромбинового индекса. При

серологическом исследовании крови обнаруживаются HBsAg, анти-HBc IgM. При тяжелом течении очень важны своевременное выявление и комплексная оценка признаков нарастания печеночной недостаточности и прогрессирования некротических процессов в печени. Особенно информативны выраженные изменения коагулограммы - удлинение времени рекальцификации и времени образования сгустка крови, снижение толерантности плазмы к гепарину, снижение протромбинового индекса менее 50%, количества тромбоцитов – менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ . Желтушный период ГВ характеризуется длительностью и стойкостью симптомов болезни. Нормализация активности aminотрансфераз, как правило, при легкой форме происходит к 30-35-му дню болезни, при среднетяжелой - к 40-50-му, при тяжелой форме - 60-65-му дню.

При затяжных формах острого ГВ клинико-биохимические проявления разгара заболевания и особенно периода обратного его развития длительные - от 3 до 6 месяцев. Эти формы могут быть предстадией хронического гепатита. Установлено, что гематогенная циркуляция в стабильно высокой концентрации HBV ДНК более 3-х недель, HBeAg более 1 месяца, HBsAg более 3-х месяцев, анти-HBc IgM характеризует прогрессивное течение ГВ, а, соответственно, более 5 недель, 2-х и 6 месяцев прогнозирует вероятность хронизации. В связи с возможной хронизацией инфекционного процесса решение вопроса о выздоровлении после ГВ зависит от полноты и тщательности клинико-биохимического и серологического (вирусологического) обследования. Так, к моменту выписки из стационара клиническое выздоровление, нормализация биохимических показателей и исчезновение маркеров активной вирусной репликации наступает лишь у 75-90% реконвалесцентов. У остальных наблюдаются различные клинико-лабораторные изменения, выявление которых зависит от качества клинического обследования, набора применяемых лабораторных тестов и правильности их оценки. Среди постгепатитных синдромов нередко обнаруживается дискинезия желчевыводящих путей.

Особо следует остановиться на постгепатитном "носителе" HBsAg. При циклическом течении острого ГВ длительность антигенемии, в основном, не превышает 3-6 месяцев. Длительное (более 3-х месяцев) обнаружение в крови HBsAg в стабильно высокой концентрации даже при отсутствии клинических признаков, цитолиза, маркеров активной вирусной репликации является косвенным критерием затяжного (прогрессивного) течения болезни, что может быть подтверждено гистологическими исследованиями печеночных биоптатов. Выявление HBsAg в стабильном титре на протяжении 6 месяцев и более от начала острого ГВ даже при нормальных клинико-лабораторных показателях свидетельствует о хронизации процесса. Необходимо помнить, что в отдельных случаях процесс элиминации HBsAg из организма после

перенесенной острой инфекции может затягиваться и занимать промежуток времени на несколько месяцев больше. Однако HBsAg не должен определяться в сыворотке крови уже через 1 год после перенесенной острой HBV-инфекции. Данное обстоятельство является показанием для проведения пункционной биопсии печени с целью исключения хронического ГВ.

*Хронический гепатит В.* Хронический ГВ развивается у 3–6% пациентов, перенесших желтушную форму острого вирусного гепатита, однако, достаточно часто, в процессе обследования пациента с маркерами HBV-инфекции не удается выявить анамнестически и по данным медицинской документации указаний на факт развития острого процесса. По-видимому, истинная частота случаев развития хронического вирусного гепатита В после предполагаемого острого инцидента несколько выше. Заболевание чаще регистрируется среди лиц, имевших указания в анамнезе на факты переливания крови или ее компонентов, выполненные хирургические вмешательства и т. д., однако, иногда не удается четко выявить обстоятельства, с которыми гипотетически можно было бы связать развитие заболевания.

Хронический ГВ нередко протекает бессимптомно, а его выявление зачастую связано с проведением обследований, не имеющих прямого отношения к целенаправленной диагностике заболевания (профилактические осмотры, диспансеризация, подготовительные исследования перед плановыми хирургическими вмешательствами). Наиболее частыми симптомами заболевания являются слабость, астенизация, диспепсия, которые зачастую длительное время не находят должной диагностической интерпретации. Приблизительно у 8 – 12% пациентов хронический вирусный гепатит В может протекать с внепеченочными проявлениями (васкулиты, артралгии, нейропатии, поражения почек и др.), что еще более затрудняет адекватную диагностику. Обычно заболевание диагностируется при выявлении в сыворотке крови HBsAg и повышенного уровня АлАт, после чего выявление HBV ДНК лишь подтверждает предположение о том, что определенный таким образом цитолиз связан именно с развитием хронического ГВ. Следует отметить, что естественное течение хронического ГВ определяется и профилем по HBeAg: выявление последнего свидетельствует об инфицировании «диким» вариантом HBV; отсутствие последнего, выявление анти-HBe и HBV ДНК свидетельствуют об инфицировании «мутантным» вариантом. Анализ естественного течения заболевания показывает, что в отсутствие отягощающих факторов, хронический ГВ приблизительно у 30% инфицированных в течение 15 – 30 лет дает возможность развития цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы. При наличии таких отягощающих факторов, как алкоголь, перегрузка железа, сопутствующие случаи лекарственных поражений печени, ко – или суперинфекция HDV, сроки развития цирроза

печени или гепатоцеллюлярной карциномы могут быть значительно короче и составлять менее 8 – 10 лет. С другой стороны, очевидно, существует часть пациентов, у которых на протяжении очень длительного промежутка времени определяется стабильно нормальный уровень аланиновой трансаминазы, HBV ДНК в сыворотке крови не выявляется обычными методами, а данные гистологического исследования печеночного биоптата не демонстрируют сколь бы–то ни было выраженной гистологической активности гепатита и фиброза, что, по–видимому, предполагает вполне благоприятное течение заболевания.

### ***Гепатит D***

Основной особенностью патогенеза HDV-инфекции является ведущая роль HDV по сравнению с HBV. При этом активная репликация HDV чаще приводит к подавлению репродукции HBV. Разной является и характеристика повреждающего действия. При ГD, в отличие от ГВ, допускают прямое цитопатическое действие вируса. Это подтверждается более ранним появлением цитолитического синдрома и более коротким инкубационным периодом, близким по продолжительности к ГА. Однако, значимость иммунного ответа также важна в связи с широким диапазоном вариантов течения HDV-инфекции - от латентных форм до клинически манифестных, в том числе крайне тяжелых.

*Острый микст-гепатит В+D* развивается при HBV/HDV-коинфекции. Инкубационный период при этом составляет 20-40 дней. По сравнению с острым ГВ заболевание отличается более высокой и более длительной лихорадочной реакцией, более частым появлением полиморфной сыпи, суставных болей, увеличением селезенки, двухволновым течением болезни. Несколько чаще наблюдаются и фульминантные формы. В крови выявляют маркеры острой фазы: анти-HBc IgM и анти-HDV IgM. Для микст-гепатита В+D в основном характерна циклическая среднетяжелая форма, завершающаяся выздоровлением. Прогрессирующее течение наблюдается у немногих больных. Соответственно, угроза хронизации возникает примерно с той же частотой, что и при остром ГВ.

Клинически манифестный *острый гепатит D* (при HDV-суперинфекции) наблюдается намного реже, чем при коинфекции. Однако если данная форма имеет место, то часто отмечаются тяжелые и фульминантные формы заболевания с резко выраженными симптомами интоксикации, геморрагическим и, нередко, отечно-асцитическим синдромами, болями в области правого подреберья, с повторными волнами обострения, иногда превышающими по тяжести первую. В части случаев происходит лишь повышение активности аминотрансфераз без клинических проявлений. Диагноз устанавливается только при обнаружении в сыворотке крови соответствующих маркеров гепатитов В и D (HBsAg в сочетании с анти-HDV IgM и/или HDV РНК).



*Хронический гепатит D* является основной формой болезни при HDV-суперинфекции и может протекать разнообразно - от клинически бессимптомных вариантов до манифестных с нередко быстро прогрессирующим течением. Больные хроническим ГВ, протекающим бессимптомно, после суперинфекции HDV начинают испытывать быструю утомляемость, слабость. Снижается трудоспособность, наблюдаются диспепсические нарушения, снижение половой активности, беспричинное похудание, появляется чувство тяжести в правом подреберье. При объективном обследовании выявляется гепатоспленомегалия, которая иногда протекает с признаками гиперспленизма. Желтуха непостоянна. Известным отличием хронического ГD от ГВ является отсутствие внепеченочной репликации HDV. Основной особенностью хронического ГD является его преимущественная циррозогенность. При лабораторном исследовании отмечается диспротеинемия, характерна выраженная гиперферментемия, обнаруживаются анти-HDV IgG. Репликативную фазу отражают РНК HDV в ПЦР или косвенно - наличие анти-HDV IgM, HDAg. При этом маркеры репликативной активности HBV (HBeAg, анти-HBc IgM, ДНК HBV) либо отсутствуют, либо обнаруживаются в низких титрах. Однако HBsAg выявляется практически у всех больных в разной концентрации. Важен контроль биоптатов печени: гистологические данные в основном соответствуют раннему развитию HDV-цирроза, нередко регистрируемому уже в первые 1-2 года болезни. Течение волнообразное с частыми обострениями и неполными ремиссиями. В целом клинически манифестным вариантам хронической HDV-суперинфекции присуща преимущественная тяжесть течения, сравнительно с хроническим ГВ. Угроза малигнизации при хроническом ГD относительно меньшая, чем при ГВ. В известной мере это можно объяснить более тяжелым течением хронического ГD с высокой летальностью; значительная часть больных, по-видимому, не доживает до злокачественного перерождения гепатоцитов.

### ***Гепатит С***

При ГС не происходит интеграции патогена с геномом печеночных клеток, так как жизненный цикл вируса не включает промежуточную ДНК, а следовательно, интегративные формы не регистрируются. Принято считать, что ВГС, в отличие от ВГВ, обладает прямым цитопатическим действием. Однако быстрой санации гепатоцитов от возбудителя не происходит, что обусловлено слабой его иммуногенностью. Главным механизмом "ускользания" вируса из-под иммунного надзора является высокий уровень репликации ( $10^{11}$ - $10^{12}$ /сут) и высокая изменчивость возбудителя, которая реализуется путем непрерывного обновления его антигенной структуры, к чему не успевает приспособиваться иммунная система. В результате сохраняются гипервариабельные

штаммы, они становятся преобладающими и поддерживают активную репликацию. При этом скорость мутаций превышает скорость репликации, что и формирует присущую ГС многолетнюю персистенцию инфекции.

*Острый гепатит С.* Инкубационный период продолжается от 20 до 150, в среднем - 40-50 дней. Считается, что, несмотря на относительно слабую выраженность симптомов или даже при отсутствии клинических проявлений болезни, течение ГС растягивается на многие годы по типу так называемых медленных инфекций. Острая фаза, как правило, остается нераспознанной, так как патологический процесс обычно протекает латентно (субклинические, инapparантные формы). Она может быть диагностирована лишь по повышению активности АлАТ, положительным результатам исследований на специфические маркеры возбудителя: РНК HCV, несколько реже суммарные антитела к вирусу (анти-HCV), антитела к ядерному антигену вируса класса иммуноглобулинов М (анти-HCV core IgM) и при отсутствии антител к неструктурному белку NS4 возбудителя (анти-HCV ns4), которые обычно появляются значительно позже, когда патологический процесс переходит в хроническую форму.

Для безжелтушных и начального периода желтушных (встречаются гораздо реже) форм ГС характерны астеновегетативный и диспепсический синдромы. Клиническая симптоматика скудная. Больные отмечают слабость, вялость, быструю утомляемость, ухудшение аппетита, иногда ощущение тяжести в правом подреберье. Жалобы большей частью выражены нерезко. В желтушном периоде признаки общей интоксикации незначительны. Проявления желтухи, как правило, минимальны (субиктеричность склер и слизистых неба, легкое окрашивание кожи, транзиторные холурия и ахолия), может быть выявлено слабо выраженное увеличение печени. Клинически манифестный острый ГС протекает преимущественно (в 75-85% случаев) в легкой, реже - в среднетяжелой форме. Острая печеночная недостаточность развивается крайне редко.

*Хронический гепатит С* развивается приблизительно в 75 – 80% после перенесенного острого гепатита, вызванного HCV. Поскольку в подавляющем большинстве случаев проявления острого ГС клинически стерты, их часто не удается диагностировать. Зачастую эпизод первичного инфицирования устанавливается гипотетически на основании анализа медицинской документации, анамнеза, профессиональных особенностей пациента. Большинство случаев инфицирования HCV до 1994 – 1996 гг были связаны с переливанием донорской крови или ее компонентов. В последние годы эпидемиологическая ситуация существенно изменилась, и основная причина инфицирования HCV в настоящее время – внутривенное введение наркотических веществ.

Клинически хронический ГС долгое время себя никак не проявляет, при этом основной синдром, который может регистрироваться у этих пациентов – астенический. Изменение биохимических параметров сыворотки крови (в большинстве случаев это изолированное повышение уровня АлАт) у пациентов выявляется как правило случайно – при профилактических осмотрах, подготовке перед плановыми хирургическими операциями, диспансеризации перед трудоустройством на работу и т. д. Основными диагностическими критериями хронического ГС являются повышение АлАт, выявление суммарных анти-НСV (необходимо выполнение как минимум двух исследований с использованием различных диагностических тест–систем), НCV РНК и гистологическое подтверждение гепатита. Следует отметить, что хронический ГС у части пациентов может протекать со стабильным уровнем аланиновой трансаминазы. Важный элемент диагностики - установление генотипа НCV, поскольку именно от этих параметров зависит план ведения и выбор терапевтической тактики пациентов.

Хронический ГС, также как и хронический ГВ, может иметь в клинической картине заболевания внепеченочные проявления представленные артралгиями, нейропатией, аутоиммунным тиреоидитом, «сухим» синдромом, поражением почек, кожи. Большая часть внепеченочных проявлений у пациентов с хроническим ГС ассоциирована со смешанной криоглобулинемией, отсюда имеется возможность регресса представленной симптоматики на фоне проведения противовирусной терапии. Однако, следует отметить, что истинная частота внепеченочных проявлений хронического ГС зачастую бывает необоснованно завышена (особенно по результатам отечественных публикаций), поскольку не всегда бывает возможность убедительно ответить на вопрос когда именно появился тот или иной синдром – до развития хронического ГС или уже на его фоне.

Естественное течение хронического ГС характеризуется медленной прогрессией: при отсутствии уже известных отягощающих факторов (алкоголь, перегрузка железом, коинфекция ВИЧ, сочетание с избыточной массой тела) приблизительно 25 – 30% инфицированных пациентов имеют шанс развития цирроза печени к сроку 20 – 25 лет от момента предполагаемого или установленного первичного инфицирования. Наличие отягощающих факторов может значительно ускорить этот процесс.

### ***Микст-гепатиты***

*Гемоконтактные микст-гепатиты* с наибольшей частотой регистрируются у лиц, применяющих внутривенное введение наркотиков, что отчасти объясняет тот факт, что микст-инфекция преимущественно наблюдается у пациентов молодого возраста. В первую очередь это касается сочетания ГВ и ГС. Клинико-лабораторные и эпидемиологические данные у большей части больных свидетельствуют о наложении ГВ

на предшествующий ГС (острый ГВ на фоне хронического ГС) или о сочетанном заражении. В последнем случае клинически нередко наблюдаются две волны, первая из которых определяется развитием HCV-инфекции с более коротким инкубационным периодом, а вторая, как правило, протекающая тяжелее - развитием HBV-инфекции с более длительной инкубацией. В остальных случаях клинические проявления при микст-гепатите в основном соответствуют моноинфекции ГВ. Частота хронизации при остром микст-гепатите В+С и остром ГС приблизительно одинаковая. Необходимо отметить, что более чем в половине случаев при микст-гепатитах В+С в клинической практике приходится иметь дело уже с обострениями хронического гепатита смешанной этиологии. У небольшой части больных могут выявляться и маркеры HDV-инфекции.

*ГА-микстинфекция.* В последние годы отмечается некоторое снижение уровня заболеваемости ГА-моноинфекцией и одновременный рост ГА-микстинфекции (ГА+ГВ, ГА+ГС и ГА+ГВ+ГС). Данное обстоятельство заставило по-другому взглянуть на клинику и течение ГА-микстинфекции. При этом микст-гепатит отличался от моноинфекции смешанным вариантом преджелтушного периода примерно в 75% случаев, большей частотой среднетяжелых форм, развитием холестатического синдрома, тенденцией к затяжному течению, длительным выздоровлением (средний койко-день 35-40 дней) с сохраняющимся после выписки слабо выраженным цитолизом в 60-65%. В этой связи, выявление ГА-микст требует обязательного определения маркеров репликации HBV (HBeAg, анти-HBc IgM, HBV ДНК) и HCV (HCV РНК) для решения вопроса о необходимости противовирусной терапии. Сочетание острого ГА и острых парентеральных гепатитов (В, С, D) отмечается крайне редко.

#### Аутоиммунные заболевания печени

##### *Аутоиммунный гепатит*

Соотношение женщин и мужчин среди заболевших составляет 4:1 – 8:1. Более чем у половины первые симптомы появляются в возрасте от 10 до 30 лет; второй пик заболеваемости приходится на постменопаузу. Наиболее часто заболевание развивается постепенно, проявляясь в дебюте неспецифическими симптомами: снижением работоспособности, артралгиями, желтушностью кожи и склер. У ¼ больных дебют болезни напоминает картину острого вирусного гепатита: резкая слабость, анорексия, тошнота, выраженная желтуха, иногда лихорадка. Описаны случаи быстрого нарастания симптоматики по типу фульминантного гепатита с развитием печеночной недостаточности. Встречаются варианты с доминирующими внепеченочными проявлениями, протекающие под маской системной красной волчанки, ревматоидного артрита, системных васкулитов и т.д. Наконец, у некоторых больных начало заболевания

протекает латентно и диагноз устанавливается случайно на стадии выраженного поражения печени, у 10-20% - на стадии цирроза.

Развернутая стадия АИГ характеризуется астеническим синдромом, желтухой, лихорадкой, артралгиями, миалгиями, тяжестью в правом подреберье, аменореей, разнообразными кожными высыпаниями. Интенсивный кожный зуд нехарактерен и заставляет усомниться в диагнозе либо предположить наличие перекрестного синдрома АИГ/ПБЦ или АИГ/ПСХ. При объективном исследовании выявляются «сосудистые звездочки», ярко-розовые стрии на животе и бедрах, геморрагические и угревые кожные высыпания, кушингоидное перераспределение жира (даже до применения глюкокортикоидов), гепатомегалия, спленомегалия. В 10-40% случаев определяется пальпаторная болезненность в правом подреберье. На стадии цирроза присоединяются признаки портальной гипертензии и печеночной энцефалопатии.

Нелеченый АИГ имеет плохой прогноз: при АИГ 1-го типа цирроз через 3 года формируется у 43% больных, при АИГ 2-го типа за аналогичный период – у 82%. При естественном течении 5-летняя выживаемость составляет в среднем 50%, 10-летняя – 10%.

### ***Первичный билиарный цирроз***

У 1/4 больных ПБЦ заболевание к моменту установления диагноза протекает бессимптомно. Нередко первым шагом на пути целенаправленного диагностического поиска становится выявление повышения ЩФ при обследовании по другому поводу. Уровень трансаминаз при этом может быть повышенным или нормальным. Описаны больные, у которых выявлялись антимитохондриальные антитела в диагностическом титре при нормальных показателях функциональных печеночных тестов. У таких пациентов в конечном итоге формируется клиническая и биохимическая картина холестаза, а также гистологические признаки ПБЦ, при этом течение болезни обычно отличается медленным прогрессированием.

Наиболее частый симптом - общая слабость, которая, однако, в силу своей неспецифичности малоинформативна для установления диагноза. Зуд наблюдается более чем у половины больных, при этом он может за несколько лет предшествовать развернутой клинической картине. Часто такие больные длительно и безуспешно лечатся у дерматолога с диагнозом «нейродермит». В других случаях зуд присоединяется на более поздних этапах развития болезни. В финальной стадии заболевания, на фоне нарастания признаков печеночной недостаточности, зуд обычно ослабевает или полностью прекращается.

Желтуха к моменту диагностики наблюдается относительно редко. Быстро нарастающая желтуха рассматривается как прогностически неблагоприятный симптом,

отражающий прогрессирование печеночной недостаточности. Темно-коричневая пигментация кожи чаще всего локализуется в межлопаточной области; впоследствии она может распространяться на все кожные покровы. Ксантелазмы, обусловленные отложением липидов, наиболее часто образуются на коже век. В редких случаях формируются сухожильные ксантомы, приводящие к нарушению движения в конечностях. «Сосудистые звездочки» и «печеночные» ладони на цирротической стадии наблюдаются относительно нечасто по сравнению с другими формами циррозов.

На развернутой стадии заболевания на первый план нередко выступают осложнения холестаза, из которых наибольшее значение имеет остеопороз, обусловленный нарушением всасывания витамина D и кальция. Клинически остеопороз проявляется болями в костях, патологическими переломами, в том числе тел позвонков, расшатыванием и выпадением зубов. Дефицит витамина A ведет к расстройству сумеречного зрения. Геморрагический синдром вследствие снижения синтетической функции печени усугубляется нарушением всасывания витамина K. Возможно развитие развернутой картины мальабсорбции, проявляющейся преимущественно стеатореей.

Нелеченый ПБЦ имеет различный прогноз в зависимости от наличия или отсутствия симптоматики к моменту диагностики. При бессимптомном течении продолжительность жизни больных составляет 15-20 лет и более. Появление симптомов существенно ускоряет течение заболевания. Среди прогностических моделей ПБЦ наиболее популярна модель, разработанная в клинике Мейо, в которой в качестве прогностических факторов рассматривают возраст, сывороточные концентрации билирубина и альбумина, протромбиновое время и асцит.

### ***Первичный склерозирующий холангит***

ПСХ может поражать представителей любой расы и возрастной группы, однако наиболее часто (до 70% случаев) развивается у молодых мужчин. У 70-75% больных ПСХ ассоциирован с неспецифическим язвенным колитом. Первым шагом к диагнозу часто становится выявление повышенного уровня щелочной фосфатазы при рутинном биохимическом исследовании. Чаще всего подозрение на развитие ПСХ возникает при получении измененных биохимических показателей у больного язвенным колитом.

Развернутая картина ПСХ включает желтуху, зуд, боли в животе, слабость, лихорадку и потерю веса в различных комбинациях. Лихорадка наблюдается далеко не у всех больных, обычно имеет перемежающийся характер и обусловлена, как правило, сопутствующим рецидивирующим бактериальным холангитом. Аналогичная причина вероятна и для эпизодов абдоминальных болей.

На момент диагностики объективные клинические признаки заболевания обнаруживаются у 75% больных. Наиболее частый симптом - гепатомегалия (55%), реже наблюдаются желтуха, спленомегалия, гиперпигментация и расчесы. Ксантелазмы, в отличие от ПБЦ, выявляются редко.

При естественном течении продолжительность жизни больных ПСХ составляет от 6 до 17 лет. Резкое ускорение прогрессирования заболевания обычно обусловлено развитием холангиокарциномы (наблюдается у 5-20%).

#### Алкогольная болезнь печени

Критическая доза алкоголя, при превышении которой достоверно возрастает риск поражения печени, составляет 40-80 г абсолютного этанола в сутки. Следует учитывать, что токсическое действие этанола усиливается под действием факторов риска, к которым относятся женский пол, этническая принадлежность, инфекция HBV и HCV, дефицит белков и витаминов, прием гепатотоксических препаратов.

*Стеатоз печени* развивается у 90% лиц, употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах на протяжении не менее 5 лет. У большинства больных протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при обследовании (обычно при УЗИ). Некоторые пациенты предъявляют жалобы на снижение аппетита, дискомфорт или тупую боль в правом подреберье. При пальпации печень увеличена, гладкая, с закругленным краем, иногда чувствительная.

*Острый алкогольный гепатит.* Выделяют латентную, желтушную, холестатическую и фульминантную формы. Клиническая картина наиболее часто развивающейся (~70%) желтушной формы представлена слабостью, анорексией, тупой болью в правом подреберье, тошнотой, диареей, желтухой, не сопровождающейся зудом. Приблизительно у половины больных наблюдается ремиттирующая или постоянная лихорадка, часто фебрильная. Печень увеличена почти у всех больных, с гладкой поверхностью (при циррозе бугристая), болезненна. Выявление выраженной спленомегалии, асцита, телеангиэктазий, пальмарной эритемы, астериксиса свидетельствуют о наличии фонового цирроза. Часто развиваются сопутствующие бактериальные инфекции: пневмония, мочевиная инфекция, спонтанный бактериальный перитонит. Для холестатической формы (5-13%) характерен длительный зуд и затяжное течение.

Для оценки тяжести острого алкогольного гепатита можно использовать т.н. дискриминантную функцию Мэддрей (DF), вычисление которой предусматривает определение протромбинового времени (ПВ):

$$DF = 4,6 \times (\text{ПВ}_{\text{пациента}} - \text{ПВ}_{\text{контрольное}}) + \text{сывороточный билирубин (мг\%)}$$

У больных со значением DF больше 32 вероятность летального исхода во время текущей госпитализации составляет приблизительно 50%.

*Хронический алкогольный гепатит.* Диагноз правомерен у больных АБП с наличием цитолиза и иммунного воспаления без признаков цирроза. Обычно подтверждается биопсией печени.

*Цирроз.* У большинства больных формируется постепенно и нередко диагностируется только при появлении симптомов декомпенсации. На ранних стадиях может усиливаться выраженность диспепсического синдрома. При объективном исследовании выявляют выраженную гепатомегалию при умеренном увеличении селезенки, яркие телеангиэктазии, гинекомастию. Асцит появляется раньше, чем при вирусном циррозе; энцефалопатия может иметь смешанный характер. Нередко наблюдаются признаки трофологической недостаточности.

#### Генетически детерминированные заболевания печени

##### ***Болезнь Вильсона – Коновалова***

Клинические проявления заболевания наблюдаются, как правило, в возрасте от 6 до 25 лет. Часто первыми симптомами заболевания болезни Вильсона – Коновалова могут быть особенности поведения и/или неврологические нарушения. Поэтому пациенты с двигательными расстройствами, напоминающими паркинсонизм, хорею, неустойчивым настроением, трудностями при письме в повседневном общении зачастую впервые попадают к неврологам. Собственно изменения печени при болезни Вильсона могут быть многообразны: от «этиологически неясного» гепатита с минимальными проявлениями до фульминантного гепатита с гемолизом.

Точный диагноз болезни Вильсона – Коновалова можно поставить на основании достаточно небольшого числа критериев:

- отчетливое снижение концентрации церулоплазмينا
- кольцо Кайзера – Флейшера (при осмотре окулистом с обязательным использованием щелевой лампы)
- повышенная суточная экскреция меди с мочой
- в особых случаях – определение повышенного содержания меди в сухом остатке печени.

Дополнительный критерий - непропорционально низкий уровень щелочной фосфатазы по отношению к уровню трансаминаз - имеет значение при фульминантной форме болезни.

В отличие от лабораторных признаков, специфические гистологические проявления при болезни Вильсона не характерны: часто обнаруживаются признаки



стеатоза, далее фиброза, затем – цирроза. Внепеченочные проявления болезни Вильсона–Коновалова могут быть представлены катарактой в виде «подсолнуха», голубым (но не цианотичным) прокрашиванием основания ногтей, меланозом кожи в области края большеберцовой кости, гемолитической анемией, изменениями мочевого осадка, артритом, остеопорозом, витамин-D-резистентным рахитом, кардиомиопатией, гипопаратиреозом, аменореей, тестикулярной дисфункцией, рабдомиолизом, панкреатитом. При отсутствии лечения у всех пациентов наступает летальный исход, связанный, как правило, с развитием либо декомпенсированного цирроза печени, либо фульминантного гепатита.

### *Идиопатический гемохроматоз*

Клиническая картина идиопатического гемохроматоза достаточно типична и может быть представлена общей слабостью, сексуальными расстройствами, болями в суставах. При клиническом обследовании часто выявляется гепатомегалия, а типичные изменения кожи в сочетании с диабетом позволили обозначить данную болезнь как «бронзовый диабет». При биохимическом исследовании сыворотки крови выявляется цитолиз, а в ряде случаев и более глубокие признаки повреждения печени: снижение уровня сывороточного альбумина, протромбинового индекса и др.

Диагноз идиопатического гемохроматоза может быть установлен на основании следующих диагностических критериев:

- повышение уровня сывороточного железа (самый ненадежный критерий (!))
- повышение насыщения трансферрина железом: если после 12 – 15 часового голодания насыщение превышает 65%, то возникает серьезнейшее основание предполагать идиопатический гемохроматоз
- повышение концентрации ферритина в сыворотке крови.

Целесообразно совместно оценивать концентрацию ферритина и насыщение трансферрина железом, поскольку в этом случае значительно повышается специфичность и чувствительность данных диагностических тестов.

Специфичным, но трудно выполнимым в повседневной практике методом диагностики идиопатического гемохроматоза является количественное определение железа в печени с помощью атомной абсорбционной спектрометрии. Важное значение принадлежит также выявлению наиболее распространенных мутаций гена гемохроматоза, в первую очередь C282Y, а также H63D.

Естественное течение идиопатического гемохроматоза зависит от многих факторов, среди которых можно указать на сроки диагностики заболевания, сопутствующее злоупотребление алкоголем, инфицирование HCV. Для достоверного

увеличения предстоящей продолжительности жизни пациентам необходима как можно более ранняя нормализация обмена железа (как минимум в течение 20 месяцев). Выживаемость в группе прогрессивно снижается после 12 – 14 лет наблюдения с момента установления диагноза, если заболевание было выявлено не на стадии цирроза печени. Наиболее частые причины развития летальных исходов: гепатоцеллюлярная карцинома (если уже имеется сформированный цирроз), тяжелая недостаточность кровообращения, декомпенсация цирроза.

### ***Дефицит альфа1 – антитрипсина***

У большинства больных с вариантом PiZZ на определенном этапе жизни развивается заболевание печени. В первые годы жизни у большинства пациентов уже имеются изменения в биохимических параметрах сыворотки крови (повышение уровня АлАт), а у ряда пациентов возможно развитие тяжелой паренхиматозной желтухи. Со временем формируется цирроз печени, который долго может оставаться компенсированным, но у 25-30% пациентов неуклонно прогрессирует, приводя к смерти (до 25% - в детском возрасте). В то же время частота развития цирроза к 50 годам составляет 18%, среди мужчин она может достигать 20 – 25%.

Диагностика заболевания связана с сопоставлением полученных результатов клинико–лабораторных исследований (биохимический анализ крови, определение сывороточной концентрации альфа1–антитрипсина, рентгенологического исследования легких) с генетическим анализом полиморфного гена, выполняемого методом полимеразной цепной реакции.

## **ЭТАПНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИФфуЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

### **Поликлиника**

1. Клиническое обследование больного
2. Клинический анализ крови (включая подсчет количества тромбоцитов и ретикулоцитов).
3. Группа крови, резус-фактор.
4. Общий анализ мочи.
5. Исследование кала на скрытую кровь.
6. Биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, общий и прямой билирубин, глюкоза, креатинин, АлАт, АсАт, ГГТ, ЩФ.
7. HBsAg, анти-HCV.
8. Анти-ВИЧ, RW.
9. УЗИ брюшной полости.

#### 10. ЭГДС (при необходимости).

Задача обследования на поликлиническом этапе – выявить признаки поражения печени, предположить его этиологию (вирусная, алкогольная и т.д.) и стадию (гепатит, цирроз). Острый дебют заболевания печени (в первую очередь желтуха) требует направления пациента в инфекционный стационар для исключения острого вирусного гепатита. Госпитализация в многопрофильный стационар показана больным при клинко-биохимическом обострении хронического диффузного заболевания печени, а также пациентам в тяжелом состоянии, в частности, при впервые выявленном циррозе в стадии декомпенсации или при кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода. Амбулаторных пациентов целесообразно направлять из поликлиники непосредственно в специализированный гепатологический центр.

#### Стационар (районная, городская, областная больница)

1. Клиническое обследование больного
2. Клинический анализ крови (включая подсчет количества тромбоцитов и ретикулоцитов).
3. Группа крови, резус-фактор.
4. Общий анализ мочи.
5. Общий анализ кала.
6. Биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, общий и прямой билирубин, глюкоза, креатинин, железо, АлАт, АсАт, ГГТ, ЩФ, холинэстераза, натрий, калий (при необходимости).
7. Электрофорез белков сыворотки крови.
8. Иммуноглобулины.
9. Протромбиновый индекс/протромбиновое время.
10. HBsAg, анти-HCV.
11. Анти-ВИЧ, RW.
12. УЗИ брюшной полости.
13. Рентгенография грудной клетки (при необходимости).
14. КТ брюшной полости (при необходимости).
15. ЭГДС (при необходимости).
16. Ректосигмоскопия/колоноскопия (при необходимости).

#### Гепатологическая клиника (центр, отделение)

1. Клиническое обследование больного

2. Клинический анализ крови (включая подсчет количества тромбоцитов и ретикулоцитов).
3. Группа крови, резус-фактор.
4. Общий анализ мочи.
5. Общий анализ кала.
6. Биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, общий и прямой билирубин, глюкоза, креатинин, железо, насыщение трансферрина железом, ферритин, АлАт, АсАт, ГГТ, ЩФ, холинэстераза, общий холестерин, триглицериды, натрий, калий (при необходимости).
7. Электрофорез белков сыворотки крови.
8. Иммуноглобулины.
9. Сывороточный церулоплазмин, суточная экскреция меди с мочой.
10. Электрофорез фенотипических форм  $\alpha$ 1-антитрипсина.
11. Протромбиновый индекс/протромбиновое время.
12. HBsAg, анти-HBs, анти-HBc сумм., анти-HBc IgM, HBeAg, анти-HBe, HBV ДНК, анти-HCV, HCV РНК, анти-HDV, HDV РНК, анти-CMV, CMV ДНК, анти-EBV, EBV ДНК.
13. Анти-ВИЧ, RW.
14. Антиядерные антитела (ANA), антигладкомышечные антитела (SMA), антитела к микросомам печени и почек 1-го типа (анти-LKM-1), антимитохондриальные антитела (AMA), антинейтрофильные цитоплазматические антитела р-типа (p-ANCA; при необходимости).
15. УЗИ брюшной полости.
16. Цветное доплеровское сканирование сосудов печени (при необходимости).
17. Рентгенография органов грудной клетки (при необходимости).
18. Нижняя венокаваграфия (при необходимости).
19. КТ брюшной полости (при необходимости).
20. ЭГДС (при необходимости).
21. Ректосигмоскопия/колоноскопия (при необходимости).
22. Биопсия печени.

В специализированной гепатологической клинике (центре, отделении) осуществляется окончательная диагностика заболевания печени, уточнение его стадии и подбор специфической терапии. Гепатологический центр может быть организован на базе клиники инфекционного или гастроэнтерологического профиля, традиционно занимающихся изучением патологии печени. В оптимальном варианте в состав

гепатологического центра входит хирургическое отделение, специализирующееся на лечении осложнений портальной гипертензии (кровотечение из варикозных вен пищевода, резистентный асцит), а также отделение трансплантации печени. В любом случае гепатологический центр должен поддерживать тесный контакт с медицинскими учреждениями соответствующего профиля.

## ЛЕЧЕНИЕ И НАБЛЮДЕНИЕ

### Вирусные гепатиты

При госпитализации необходимы отдельное размещение больных вирусными гепатитами с энтеральным (ГА и GE) и парентеральным (ГВ, ГС, GD) механизмами заражения, соблюдение противоэпидемического режима, исключающего возможную передачу инфекции, в т.ч. при любых процедурах и манипуляциях. Заполнение палат для лечения больных ГА и GE должно проводиться с учетом периода болезни, т.е. степени контагиозности. Лечение больных вирусными гепатитами включает охранительный режим, специальную диету, этиотропную, патогенетическую, а при необходимости - интенсивную терапию.

**Режим.** При легких и среднетяжелых формах острых вирусных гепатитов, соответствующим им по клинико-лабораторным признакам обострениям хронических вирусных гепатитов, в том числе субкомпенсированном циррозе печени все больные должны соблюдать полупостельный режим, при тяжелом течении ОВГ, соответствующем обострению ХВГ, декомпенсированном циррозе печени - постельный. Постепенное расширение двигательной активности возможно с наступлением пигментного криза, уменьшением активности хронического инфекционного процесса, признаков декомпенсации. Соблюдение режима способствует более быстрому завершению репаративных процессов в печени, что обусловлено общим снижением энергозатрат и улучшением кровоснабжения печени в горизонтальном положении тела. Амбулаторный режим (реконвалесценция при ОВГ, ремиссия при ХВГ, компенсированный цирроз печени) включает рациональное трудоустройство с исключением перегрузок, соблюдение правил здорового образа жизни с организацией часов и дней отдыха.

**Лечебное питание.** Правильная коррекция питания, выбор таких пищевых продуктов и их соотношений, которые не вызывают дополнительных метаболических нарушений, повреждения гепатоцитов и обеспечивают восстановление их функций, составляет важнейшую задачу диетотерапии. Этим требованиям удовлетворяет лечебный стол №5. При субкомпенсированном циррозе печени используется диета с ограничением белка (0,5-1 г/кг массы тела) и поваренной соли, а при декомпенсированном циррозе - бессолевая диета. У больных с анорексией, многократной рвотой энтеральное питание

затруднено, даже кратковременное голодание крайне неблагоприятно воздействует на патологический процесс. В этих случаях энергозатраты компенсируют парентеральным введением концентрированных растворов глюкозы, аминокислотных смесей. Больным, находящимся на амбулаторном лечении, рекомендуется домашнее питание, желательно 4-х разовое, соответствующее общему столу с ограничением жирной пищи, желательно с высоким содержанием овощей и фруктов. Запрещаются спиртные напитки.

***Этиотропная (противовирусная) терапия.*** При ГА и ГЕ, для которых характерно острое, в основном доброкачественное, циклическое течение, назначение противовирусных средств не показано.

**Острые гепатиты.** Интерферонотерапию целесообразно использовать в случаях прогрессивного (затяжного) течения острого ГВ и ГД на фоне высокой активности инфекционного процесса с показателями репликации возбудителей (положительные HBeAg, HBV ДНК, HDV РНК) по 3-5 млн МЕ 3 раза в неделю (возможно и через день) подкожно или внутримышечно в течение 1-3 месяцев. Альфа-интерферон назначается во всех случаях острого ГС, учитывая крайне высокую вероятность хронизации, по 3-5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 месяцев.

**Хронический гепатит В.** Лечение подлежат лица с повышенным уровнем аланиновой трансаминазы, наличием маркеров хронического гепатита В, позитивными результатами тестов на определение HBV DNA и морфологическим подтверждением хронического гепатита.

**Хронический HBeAg – позитивный гепатит.**

**Схема 1.** Монотерапия альфа–интерфероном по 5-6 млн МЕ ежедневно или по 9-10 млн МЕ 3 раза в неделю на протяжении 4-6 месяцев. Эффективной считается терапия, приведшая к нормализации уровня аланиновой трансаминазы, исчезновению HBV DNA, сероконверсии HBeAg – анти–HBe; HBsAg – анти–HBs. Лечение осуществляется специалистом, имеющим опыт работы с альфа–интерфероном, динамическое наблюдение и контроль по установленным правилам – контроль показателей периферической крови и аминотрансфераз в первые 2 месяца терапии 2 раза в месяц, затем не реже 1 раза в месяц, определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) не реже 1 раза в 3 месяца.

**Схема 2.** Монотерапия ламивудином в дозе 100 мг однократно в фиксированные часы суток (для поддержания стабильной концентрации препарата в сыворотке крови). Критерии эффективности те же, что и при монотерапии альфа – интерфероном. После появления маркеров сероконверсии (анти–HBe, у некоторых больных анти–HBs) терапию необходимо продолжить еще как минимум на 6 месяцев. Динамическое наблюдение за пациентами, получающими терапию ламивудином аналогично таковому при использовании альфа–интерферона; однако, применение ламивудина не предполагает

мониторинга за уровнем тиреотропного гормона. Длительность терапии ламивудином прямо пропорционально вероятности появления YMDD–мутантного штамма HBV, что может сопровождаться биохимическим и вирусологическим рецидивом.

**Схема 3.** Комбинированная терапия в режиме: альфа–интерферон + ламивудин в стандартных дозах. Данная терапия имеет лишь одно преимущество – уменьшение вероятности частоты образования YMDD–мутантного штамма HBV. Критерии эффективности, режим лечения и наблюдение за пациентами осуществляется по тем же принципам, что и в схемах 1 – 2.

*Хронический HBeAg – негативный (анти–HBe–позитивный) гепатит*

**Схема 1.** Препаратом выбора терапии является ламивудин в общепринятой дозировке. В виду частых рецидивов после терапии альфа–интерфероном данный препарат в лечении HBeAg–негативного варианта хронического гепатита В использовать нецелесообразно. Возможно назначение альфа–интерферона в комбинации с ламивудином исключительно с целью минимизации вероятности образования YMDD–мутантных штаммов HBV в процессе терапии. Критерии эффективности, режим лечения и наблюдение за пациентами те же, что и в схемах, представленных выше. Перспективным направлением в терапии данной формы хронического гепатита В является комбинация двух нуклеозидных аналогов – ламивудина в дозе 100 мг и адефовира в дозе 10 мг в сутки (последний в РФ не зарегистрирован).

### **Хронический гепатит С**

Лечению подлежат лица с наличием повышенного уровня АлАт, позитивным тестом на HCV РНК, гистологически подтвержденным гепатитом. Больные гепатитом с минимальной или низкой гистологической активностью и слабым фиброзом могут оставаться под динамическим наблюдением без терапии. Дополнительное показание к противовирусному лечению – системные проявления HCV-инфекции. Перед началом терапии целесообразно определить уровень виремии и генотип HCV.

*Хронический гепатит С, ассоциированный с 1b – генотипом HCV*

**Схема 1.** Пегилированный альфа2а–интерферон (40KDa) в дозе 180 мкг однократно в неделю в сочетании с рибавирином. Доза рибавирина составляет 1000 мг/сутки при массе тела < 75 кг и 1200 мг/сутки при массе тела > 75 кг. Оптимальный срок терапии – 48 недель. Эффективность может быть прогнозируема через 12 недель лечения: нормализация уровня АлАт, исчезновение (или уменьшение более чем на 2 log) HCV РНК. При отсутствии выраженной вирусологической динамики необходимость продолжения терапии может быть обусловлена противовоспалительным, противофибротическим и противоопухолевым действием альфа-интерферона. Динамическое наблюдение

осуществляется в стандартном режиме при использовании «короткого» альфа-интерферона, однако при этом более внимательно необходимо подходить к оценке состояния гемоглобина, содержания эритроцитов, ретикулоцитов из-за возможного развития гемолиза, связанного с использованием рибавирина. При выраженном снижении гемоглобина исходную дозу рибавирина уменьшают вдвое и повторно оценивают показатели эритроидного ростка через неделю. Если признаки гемолиза сохраняются – терапию рибавирином прекращают, если эти признаки купированы, можно увеличивать дозу рибавирина по 200 мг в неделю до исходной (или до той, когда вновь появляются признаки гемолиза). Обязательным условием применения рибавирина является строгое соблюдение мер контрацепции на весь период терапии и еще в течение 6 месяцев после ее окончания (эмбрио- и спермотоксигенное действие). Использование подобного лечения для пациентов с хроническим гепатитом С должно осуществляться под наблюдением специалистов, имевших опыт работы с препаратами.

**Схема 2.** Комбинированное использование пегилированного альфа 2b-интерферона (12KDa) в дозе 1,5 мкг на 1 килограмм веса пациента один раз в неделю в сочетании с рибавирином; доза последнего аналогична представленной в предыдущей схеме. Критерии эффективности, особенности динамического наблюдения, сроки лечения - см. предыдущую схему.

#### Хронический гепатит С, ассоциированный с не 1b – генотипом HCV

Сочетание пегилированных альфа-интерферонов в дозировках, представленных ранее, с рибавирином (800 мг). Общая продолжительность лечения может быть ограничена сроком 24 недели. Критерии эффективности, особенности динамического наблюдения аналогичны тому, что указано выше.

При отсутствии возможности применения пегилированных интерферонов возможна замена их альфа-интерферонами «короткого» действия (дозировка – 3 млн. МЕ 3 раза в неделю). При этом вероятность достижения стойкого вирусологического ответа снижается приблизительно в 2 раза. При наличии противопоказаний к применению рибавирина (тяжелая анемия, патология сердечно-сосудистой системы и др.) альфа-интерфероны могут назначаться с целью профилактики прогрессирования фиброза и развития гепатоцеллюлярной карциномы.

#### **Хронический гепатит D**

Лечению подлежат пациенты с повышенным уровнем АлАт, наличием маркеров HBV/HDV, позитивными результатами на определение HDV РНК, гистологически подтвержденным гепатитом.

**Схема терапии.** Использование альфа-интерферона в дозе 9 млн. МЕ через день на протяжении как минимум 48 недель. В настоящее время прогностических критериев



эффективности не определено. Иногда позитивные результаты лечения (нормализация уровня АлАт, реже исчезновение или значительное снижение титра HDV РНК) может происходить только к концу лечения. После отмены терапии часто возникает рецидив. Для определения дальнейшей тактики лечения в этом случае целесообразно выполнение повторной пункционной биопсии с целью установления факта позитивных результатов предшествующей терапии (уменьшение воспаления и фиброза). Если позитивное влияние предшествующего лечения установлено, ставится вопрос о неопределенно длительном использовании малых доз альфа-интерферона (1 млн. МЕ ежедневно на протяжении ряда лет). Особенности динамического наблюдения за пациентами аналогичны таковым при использовании альфа – интерферона. Дополнительное назначение ламивудина оправдано лишь при наличии маркеров репликации HBV, однако назначение последнего по данным имеющихся исследований никак не влияет на кинетику HDV и гистологические проявления гепатита.

**Патогенетическая терапия** должна быть максимально взвешенной и щадящей с учетом того, что практически все лекарственные препараты метаболизируются в печени. Увеличение ее функциональной нагрузки вследствие полипрагмазии может быть причиной усиления цитолитического синдрома и декомпенсации патологического процесса. При *легком течении острых ВГ*, кроме охранительного режима, диетического питания и обильного питья до 2-х литров в сутки, показано применение комплекса витаминов в среднетерапевтических дозах. Может быть дополнительно назначен рутин в сочетании с аскорбиновой кислотой (аскорутин по 1 табл. 3 раза в день). В случаях отсутствия пигментного криза в течение недели от начала периода разгара заболевания (максимального значения билирубинемии) применяются энтеросорбенты (микрористаллическая целлюлеза или АНКИР-Б по 2,0-3,0 г; гидролизная целлюлеза - полифепан, билигнин по 0,5-1,0 г/кг, угольные гранулированные сорбенты типа СКН-П, КАУ, СУГС и др.). Энтеросорбенты назначают обычно на ночь через 2-3 часа после последнего приема пищи или лекарств. Их нельзя сочетать с другими лекарственными препаратами или приемом пищи во избежание так называемого "синдрома обкрадывания".

В случаях *среднетяжелых форм* заболевания дополнительно к вышеуказанным средствам назначают ферментные препараты для усиления пищеварительной функции желудка и поджелудочной железы (панкреатин, креон, мезим форте, панцитрат, фестал и др.), которые принимают во время или непосредственно после прием пищи. Проводится инфузионно-дезинтоксикационная терапия, для чего внутривенно капельно вводят 800-1200 мл 5% раствора глюкозы с соответствующим количеством инсулина (1 ЕД на 4 г

глюкозы), к которой добавляют 20-30 мл рибоксина. Дополнительно внутривенно (через систему для введения раствора глюкозы) вводят 5 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты 2 раза в сутки. В качестве средств неспецифической дезинтоксикации можно использовать гемодез (внутривенно капельно по 400 мл через день). При резком снижении аппетита с целью энергообеспечения применяют концентрированные (10-20%) растворы глюкозы с соответствующим количеством инсулина в сочетании с панангином (10-20 мл), калием хлорида (50 мл 3% раствора на 400 мл раствора глюкозы). Вместо глюкозо-калиевых смесей можно вводить раствор Лабори (10% раствор глюкозы - 400 мл, калия хлорида - 1,2 г, кальция хлорида - 0,4 г, магния сульфата - 0,8 г).

При *тяжелом течении острых ВГ* необходимо усиление неспецифической дезинтоксикации путем трехкратного в течение суток приема энтеросорбентов и 5% раствора альбумина, плазмы или протеина (по 250-500 мл). Гемодез вводят ежедневно, но не более 400 мл/сут в течение четырех дней подряд. В случаях анорексии используют концентрированные полиионные энергетические растворы, аминокислотные смеси (гепастерил, гепасол и т.п.), предназначенные для лечения больных с печеночной недостаточностью. Назначается гипербарическая оксигенация (время сеанса - 45 мин, парциальное давление кислорода - 0,2 МПа) 1-2 раза в сутки в течение 10 дней.

При отсутствии эффекта (ухудшение состояния больного на фоне проводимой комплексной патогенетической терапии) показаны глюкокортикостероиды в эквивалентных преднизолону дозах - не менее 60 мг/сут внутрь или 120 мг/сут парентерально. Применение преднизолона предполагает обязательное дробное питание, при необходимости использование антацидных препаратов для предупреждения образования стероидных язв желудка и 12-перстной кишки. Если глюкокортикостероиды не приводят к улучшению состояния больного в течение 2-3 суток или в случаях воздержания от их использования показана экстракорпоральная детоксикация (гемосорбция, плазмаферез с частичным плазмообменом, плазмасорбция, ультрафильтрация).

Отечно-асцитический синдром требует тщательной коррекции водно-электролитного и белкового состава крови. Дефицит белков плазмы восполняют введением концентрированных (10-20%) растворов альбумина, плазмы. Ограничивают поступление в организм хлорида натрия (с пищей и инфузионными растворами) до 5 г в сутки. Парентерально вводят калийсодержащие растворы, особенно ценны глюкозокалиевые смеси. Показаны калийсберегающие мочегонные средства - антагонисты альдостерона (верошпирон по 100-150 мг/сут) и производные птеридина (триамтерен). При отсутствии эффекта назначается фуросемид (лазикс) по 40 мг/сут 2-4 раза в неделю с последующим уменьшением дозы по мере улучшения на фоне введения

калийсодержащих препаратов. Обязательно строгое соблюдение суточного баланса жидкости.

При *затяжном и хроническом течении* вирусных гепатитов (включая стадию цирроза) положительное влияние препаратов патогенетической направленности не подтверждено достаточной доказательной базой. Среди иммунокорректирующих препаратов перспективным по результатам пилотных исследований представляется тимозин- $\alpha 1$ , назначаемый по 1 мл (1,6 мг) подкожно 2 раза в неделю. Препарат в настоящее время проходит клинические испытания в составе комплексной терапии хронических гепатитов В и С; предварительные результаты можно признать обнадеживающими.

Применение препаратов метаболического действия («гепатопротекторов»), к которым относятся «эссенциальные» фосфолипиды, адеметионин, силимарин и др., вероятно, целесообразно при сочетании вирусного гепатита с алкогольным или токсическим поражением печени.

При наличии *холестатического синдрома* особое внимание уделяют неспецифической дезинтоксикации, в частности энтеросорбции. В целях стимуляции желчеотделения в диету включают дополнительное количество овощей, особенно салатов с растительными маслами. Необходимо назначение жирорастворимых витаминов А и Е, адсорбентов желчных кислот (холестирамин 10-16 г/сут в 3 приема, билигнин по 5-10 г 3 раза в сутки), производных желчных кислот (урсодезоксихолевая кислота по 10-15 мг/кг в сутки), адеметионина (в первые 2 недели в/в по 800-1600 мг ежедневно с последующим переходом на пероральный прием по 2-4 таб. в течение 1-3 месяцев).

При хроническом ВГ в стадии *субкомпенсированного цирроза* (класс В по Чайлд-Пью) помимо возможных вышеперечисленных лечебных мероприятий назначаются калийсберегающие мочегонные средства (верошпирон 100 мг/сут, триампур и др.), лактулоза (дюфалак внутрь по 30-50 мл 3 р/сут), орнитин-аспартат внутривенно 20 г/сут или внутрь по 1 пакету гранулята 2-3 р/сут. В стадии *декомпенсированного цирроза* (класс С по Чайлд-Пью) к терапии добавляют парентеральное введение концентрированных (10-20%) растворов альбумина, плазмы, калийсодержащих растворов на фоне ограничения поступления в организм хлорида натрия с пищей и инфузионными растворами, антибактериальные препараты. При отсутствии эффекта назначается фуросемид (лазикс) по 40-80 мг/сут, при этом кратность введения зависит от показателей диуреза. Обязательно строгое соблюдение суточного баланса жидкости. При наличии стойкого асцита и нарастании хронической печеночной недостаточности, не поддающихся адекватному медикаментозному лечению, угрозе развития желудочно-кишечного кровотечения показана консультация хирурга-гепатолога/трансплантолога.

**Выписка** реконвалесцентов при острых вирусных гепатитах осуществляется по клиническим показаниям: хорошее самочувствие, исчезновение желтухи, уменьшение печени до нормальных размеров или четко выраженная тенденция к таковым, отсутствие желчных пигментов в моче, нормализация уровня билирубина в сыворотке крови. Может допускаться выписка при повышении активности aminотрансфераз в 2-3 раза по сравнению с нормой. Кроме того, разрешается выписывать реконвалесцентов с увеличением размеров печени на 1-2 см. Не является противопоказанием для выписки наличие HBsAg и маркеров вирусной репликации. При выписке реконвалесценту дается памятка с указанием рекомендуемого режима и диеты. Что касается хронических вирусных гепатитов, то выписка осуществляется после купирования клинико-биохимических признаков обострения, а при циррозах печени - после стабильной компенсации болезни.

**Диспансеризация.** После выписки все переболевшие ОВГ и больные ХВГ подлежат обязательной диспансеризации. Ее организация и содержание зависят от нозологической формы вирусного гепатита, а также характера остаточных явлений и последствий перенесенного заболевания. В процессе диспансерного наблюдения первый контрольный осмотр должен проводиться не позже, чем через 1 месяц после выписки из стационара. В случаях, когда больной был выписан со значительно повышенными (более чем в 3 раза) показателями активности aminотрансфераз, осмотр выполняется через 10-14 дней после выписки.

После выписки из стационара реконвалесценты ГА и GE нуждаются в освобождении от работы на 2 недели. При затянувшейся реконвалесценции сроки нетрудоспособности соответственно увеличиваются. Кроме того, всем выздоравливающим в течение 3-6 месяцев требуется освобождение от тяжелой физической работы и занятий спортом.

Переболевшие острыми вирусными гепатитами В, С и D могут возвращаться к производственной деятельности и учебным занятиям не ранее, чем через 1 месяц после выписки, если клинико-биохимические показатели являются удовлетворительными (отсутствие астено-вегетативного синдрома, гиперферментемия не более 2-х норм) независимо от наличия HBsAg и маркеров вирусной репликации. При этом сроки освобождения от тяжелой физической работы и спортивных занятий должны составлять 6-12 месяцев.

В течение 6 месяцев после выписки из стационара всем переболевшим любыми острыми вирусными гепатитами противопоказаны профилактические прививки кроме (при наличии показаний) столбнячного анатоксина и антирабической вакцины. Нежелательно проведение плановых операций, противопоказано применение

гепатотоксичных медикаментов. Алкоголь должен быть исключен в любых дозах и в любом виде. Женщинам, перенесшим парентеральные вирусные гепатиты, рекомендуется избегать беременности в течение года после выписки.

Реконвалесценты ГА и ГЕ снимаются с учета через 3 месяца от начала заболевания при условии отсутствия жалоб, нормализации размеров печени и функциональных печеночных проб. В противном случае срок диспансерного наблюдения увеличивается до 6 месяцев.

Лица, перенесшие вирусные гепатиты В, С и D, должны находиться под диспансерным наблюдением в течение 12 месяцев. Медицинские обследования (клинический осмотр, биохимические, иммунологические и вирусологические тесты) проводят каждые 3 месяца. Снятие с учета при ГВ и ГD происходит после 1 года наблюдения при отсутствии признаков гепатита и отрицательном результате исследования на HBsAg. При появлении признаков хронизации ГВ и ГD, а также у всех пациентов, перенесших острый ГС, даже при нормальных биохимических показателях и отсутствии HCV РНК в крови (учитывая высокую вероятность хронизации) диспансерное наблюдение не прекращается.

Наблюдение за больными хроническими вирусными гепатитами осуществляется по индивидуальному плану, в зависимости от особенностей течения заболевания и проводимого лечения.

#### Аутоиммунные заболевания печени

##### ***Аутоиммунный гепатит***

Отсутствие возможности проведения этиотропного лечения выводит на первый план патогенетическую иммуносупрессивную терапию, основой которой до сегодняшнего дня остаются глюкокортикостероиды (преднизолон или метилпреднизолон). С целью уменьшения дозы глюкокортикоидов и усиления их иммуносупрессивного действия применяется их комбинация с азатиоприном (таблицы 1 и 2).

*Таблица 1. Показания к лечению аутоиммунного гепатита*

<i><b>Абсолютные</b></i>	<i><b>Относительные</b></i>	<i><b>Лечение не проводится</b></i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выраженные симптомы</li> <li>• Неуклонное прогрессирование</li> <li>• АСТ <math>\geq 10</math> норм</li> <li>• АСТ <math>\geq 5</math> норм +</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Симптомы умеренно выраженные или отсутствуют</li> <li>• АСТ 3-9 норм</li> <li>• <math>\gamma</math>-глобулины <math>&lt; 2</math> норм</li> <li>• Перипортальный</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бессимптомное течение с небольшими лабораторными изменениями</li> <li>• АСТ <math>&lt; 3</math> норм</li> </ul>

- |  |         |   |
|--|---------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\gamma</math>-глобулины <math>\geq 2</math> норм</li> <li>• Мостовидные или мультилобулярные некрозы</li> </ul> | гепатит | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Выраженная цитопения</li> <li>• Портальный гепатит</li> <li>• Неактивный цирроз</li> <li>• Декомпенсированный цирроз с кровотечением из вен пищевода в анамнезе</li> </ul> |
|--|---------|---|

*Таблица 2. Схемы лечения аутоиммунного гепатита*

<b>Преднизолон, суточная доза</b>	<b>Преднизолон и азатиоприн, суточная доза</b>
Преднизолон:	Преднизолон:
60 мг - 1-я неделя	30 мг - 1-я неделя
40 мг - 2-я неделя	20 мг - 2-я неделя
30 мг - 3-я и 4-я неделя	15 мг - 3-я и 4-я неделя
20 мг – поддерживающая доза	10 мг - поддерживающая доза
	Азатиоприн – 100 мг 1-я неделя, затем 50 мг постоянно
Относительные противопоказания:	Противопоказания:
постменпауза	беременность
остеопороз	цитопения
диабет	злокачественная опухоль
артериальная гипертензия	непереносимость азатиоприна
кушингоид	

В случае недостаточной эффективности рассмотренных схем комбинированной терапии возможно увеличение дозы азатиоприна (до 150-200 мг/сут), а также назначение альтернативных препаратов, таких как циклофосфамид, циклоспорин, будесонид.

На фоне адекватной иммуносупрессии 10-летняя выживаемость больных составляет в среднем 90%. В случае развития декомпенсированного цирроза или тяжелых побочных эффектов стероидной терапии показана трансплантация печени (5-летняя выживаемость превышает 90%).

Наблюдение больных АИГ должно осуществляться в специализированном гепатологическом центре. Решение об отмене иммуносупрессоров может быть принято у пациентов со стойкой ремиссией. Перед отменой обязательно выполнение биопсии печени для констатации исчезновения гистологических признаков активности гепатита, а после отмены – контроль активности трансаминаз: 1-й год – 1 раз в 3 месяца, затем – 1 раз в 6 месяцев.

### ***Первичный билиарный цирроз***

Основной препарат, применяющийся для патогенетической терапии ПБЦ – урсодезоксихолевая кислота. Стандартная дозировка - 13-15 мг/кг/сут, при недостаточной эффективности рекомендуется увеличение дозы до 20-25 мг/кг/сут. Длительность лечения – от 1 года до 4 лет и более. Многие, хотя и не все исследования указывают на увеличение продолжительности жизни больных ПБЦ на фоне лечения урсодезоксихолевой кислотой. Возможна комбинация урсодезоксихолевой кислоты с глюкокортикоидами, однако повышение риска развития остеопороза требует назначения поддерживающей терапии (см. ниже).

Дополнительного лечения требует развитие осложнений, обусловленных остеопорозом: зуда, остеопороза, дефицита жирорастворимых витаминов, стеатореи, гиперхолестеринемии. Для лечения зуда применяются разнообразные методы: назначение урсодезоксихолевой кислоты, холестирамина, антигистаминных препаратов, фенобарбитала, рифампицина, налоксона, гемосорбция, плазмаферез и др. Развитие остеопороза требует увеличения потребления кальция с пищей, назначения витамина D, бифосфонатов и эстрогенных гормонов. У некоторых больных требуется возмещение дефицита также других жирорастворимых витаминов (А, Е, К), назначение гиполипидемических препаратов из группы статинов, уменьшение поступления жира с пищей.

При декомпенсации цирроза, некупирующегося зуда или тяжелого остеопороза показана трансплантация печени. 5-летняя выживаемость в крупных трансплантационных центрах составляет 85-90%.

Больные ПБЦ должны пожизненно наблюдаться в гепатологическом центре.

### ***Первичный склерозирующий холангит***

Эффективное лечение не разработано. В последние годы появились указания на улучшение биохимических и гистологических показателей на фоне применения высоких доз урсодезоксихолевой кислоты (25-30 мг/кг/сут). Лечение осложнений холестаза проводится аналогично таковому при ПБЦ. При формировании стриктур крупных

желчных протоков предпочтение отдается эндоскопической дилатации. Лечение язвенного колита, в том числе проктоколэктомия, не оказывает влияния на течение ПСХ.

По данным крупных центров трансплантации печени, годовая выживаемость больных после трансплантации по поводу ПСХ составляет 90-97%, 5-летняя – 85-88%. Снижению выживаемости в значительной мере способствуют случаи нераспознанной холангиокарциномы (до 10% трансплантаций), в связи с чем представляется целесообразным включение пациентов в лист ожидания до декомпенсации цирроза.

Больные ПСХ должны наблюдаться в гепатологическом центре.

### *Алкогольная болезнь печени*

Обязательное условия лечения АБП на любой стадии – прекращение употребления алкоголя, без чего прогрессирование заболевания почти неизбежно. Во многих случаях выполнение только этого условия ведет к обратному развитию патологических изменений в печени. При наличии наркологических показаний желателен включение пациента в одну из программ социальной реабилитации больных алкоголизмом.

Энергетическая ценность диеты должна составлять не менее 2000 ккал в сутки при содержании белка 1 г на 1 кг массы тела и адекватном количестве витаминов (в составе продуктов или мультивитаминных препаратов). В случае развития анорексии применяют энтеральное зондовое или парентеральное питание.

У больных тяжелым острым алкогольным гепатитом (DF >32 или с печеночной энцефалопатией) показано применение глюкокортикоидов: 40 мг преднизолона или 32 мг метилпреднизолона per os в сутки на протяжении 4 недель. Стероидная терапия приблизительно в 2 раза повышает выживаемость рассматриваемой категории больных в текущую госпитализацию. Антицитокиновые препараты (инфликсимаб) для лечения больных тяжелым алкогольным гепатитом, резистентным к стандартной терапии, в настоящее время проходят клинические испытания.

Пациентам на стадии хронического гепатита, компенсированного и субкомпенсированного цирроза целесообразно назначение препаратов метаболического действия, таких как эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, силимарин, а также урсодезоксихолевой кислоты.

На стадии декомпенсированного цирроза (класс С по Чайлд-Пью) показано включение больного в лист ожидания трансплантации печени. В большинстве трансплантационных центров в качестве обязательного условия предусмотрена 6-месячная абстиненция.



### ***Болезнь Вильсона–Коновалова***

Установление диагноза болезни Вильсона – Коновалова является показанием к немедленному началу лечения на любой стадии заболевания.

*Схема терапии.* Препарат выбора – D-пеницилламин. Начальная доза обычно составляет 500 мг в сутки с постепенным повышением 1500-2000 мг в сутки и более при условии хорошей переносимости... Доза делится на три приема, препарат принимают до еды. Уровень свободной меди на фоне лечения не должен превышать 20мкг/дл, суточная экскреция меди с мочой не должна превышать 0,5 мг/сутки. В дальнейшем, через 3 – 5 месяцев от начала лечения поддерживающая доза препарата обычно составляет 20 мг на килограмм веса пациента в сутки. Поскольку D-пеницилламин является специфическим антагонистом пиридоксина, больному ежедневно назначают 25 мг витамина B<sub>6</sub>. Побочные эффекты терапии: геморрагический дерматит, панцитопения, миопатия. Терапия пожизненная.

*Альтернативные схемы терапии.* Данные схемы обычно используются при непереносимости D – пеницилламина.

Тетраэтиленetetрамин 800 мг 3 раза в день, переносимость препарата хорошая, побочные эффекты редки.

Сульфат или ацетат цинка по 50 мг 3 раза в день строго за 1 час до еды или питья (запивают препарат только водой). Цинк, в отличие от представленных препаратов выше не обладает хелатообразующим действием, он блокирует всасывание меди в кишечнике. Ацетат цинка переносится лучше и практически не вызывает диспепсии, которая может сопутствовать терапии при использовании сульфата цинка. В качестве контроля эффективности терапии цинком рекомендуется определение свободной (не связанной с церулоплазмином) меди, концентрация последней не должна превышать 20 мкг/дл.

### ***Идиопатический гемохроматоз***

Лечение гомозиготных больных проводится до развития осложнений, связанных с перенасыщением железом различных органов.

*Схема лечения.* Еженедельные кровопускания в объеме не менее 500 мл до нормализации ферритина в сыворотке крови. После чего кровопускания проводятся в индивидуальном режиме, обычно это 4 – 6 кровопусканий в год в объеме 500 мл каждое. Для контроля за эффективностью терапии обычно используют не уровень сывороточного железа, а содержание ферритина (приемлемый уровень 30 – 45 мкг/мл).

Использование хелатообразующих препаратов (деферроксамин) в настоящее время признано нецелесообразным, так как даже при однократном кровопускании выводится железа приблизительно в 10 раз больше, чем при использовании данного

препарата в сутки в стандартной дозировке. Сочетание дефероксамина и кровопусканий также не рекомендуется. Применение этого лекарства показано лишь тогда, когда вторичная тяжелая анемия или гипопропротеинемия (на далеко зашедших стадиях цирроза печени) делают невозможным проведения кровопусканий и ретрансфузии плазмы.

### *Дефицит альфа1-антитрипсина*

Специфической терапии печеночных проявлений данной формы заболевания не существует. Лечение обычно симптоматическое, при необходимости решается вопрос о проведении трансплантации печени.

## **ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**

Портальная гипертензия (ПГ)– симптомокомплекс, связанный с затруднением тока крови в портальной системе.

### **Проявления ПГ**

1. варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода и желудка, ректальных сплетений
2. асцит
3. спленомегалия

### **Классификация ПГ**

1. Внепеченочная (врожденные дефекты развития воротной вены, компрессия воротной вены в результате патологического процесса в гепатопанкреатодуоденальной области, сегментарный тромбоз селезеночной вены, тромбоз системы воротной вены при заболеваниях крови)
2. Внутрпеченочная (цирроз, первичные и вторичные очаговые поражения печени, паразитарные заболевания печени)
3. Надпеченочная (Болезнь Киари, синдром Бадда-Киари, врожденные пороки развития нижней полой вены).
4. Смешанная

### **Варикозное расширение вен пищевода и желудка**

*Классификация степени расширения вен пищевода (по А.К. Ерамишанцеву):*

**1ст-** диаметр вен < 3мм

**2ст-** от 3 до 5мм

**3ст-** > 5мм

Dagradi выделяет и 4ст- диаметром более 1,0 см.

*По Sherlock:*

**F1-** при надавливании эндоскопом размер вен уменьшается,

**F2-** при надавливании эндоскопом размер вен не уменьшается ,

**F3-** при надавливании эндоскопом вены сливаются по окружности пищевода .

Наиболее грозным осложнением ВРВ является кровотечение, сопровождающееся высокой летальностью.

#### **Цели лечения:**

1. Снижение давления в системе воротной вены.
2. Профилактика кровотечения из ВРВ.
3. Устранение причины портальной гипертензии.

#### Методы лечения синдрома портальной гипертензии

1. Консервативные
2. Эндоскопические
3. Эндоваскулярные
4. Оперативные (паллиативные, радикальные)

#### **Консервативная терапия больных с кровотечением из ВРВ**

*Баллонная тампонада зондами Сенгстейкена - Блейкмора, Линтона - Нахласса .*

#### Методика постановки зонда Сенгстейкена - Блейкмора.

Премедикация - 1мл 2% раствора промедола .

Зонд смазывают вазелином, после чего проводят через носовой ход в желудок. Желудочный баллон с интервалом 3-5 мин постепенно раздувают до 100-120 см<sup>3</sup>. Затем зонд подтягивают до упора, фиксируют и опорожняют содержимое желудка . После этого надувают пищеводный баллон. Воздух также вводят порциями по 30-40 см<sup>3</sup> затем по 10-15 см<sup>3</sup> с интервалом 3-5 мин. Общий объем вводимого воздуха в пищеводный баллон не должен превышать 100-150 см<sup>3</sup> . Каждый час следует проверять натяжение зонда и давление в пищеводном баллоне. Через 4-6ч пищеводный баллон распускают и при отсутствии кровотечения манжетку оставляют спущенной. Желудочную манжетку распускают спустя 1,5-2 часа . У больных с циррозом печени класса А и В по Чайлд-Пью зонд должен находиться в желудке до 12 часов для контроля. При рецидиве кровотечения зонд обтуратор должен быть введен вновь, а больному предложена операция. У больных с циррозом класса С по Чайлд-Пью тампонада зондом-обтуратором в сочетании с медикаментозной терапией является единственной надеждой на гемостаз. Операция в 90-95% непереносима .

При безуспешности консервативных мероприятий, рецидиве кровотечения после распускания манжеты или удаления зонда-обтуратора больных циррозом (классы А и В) и больных с внепеченочной портальной гипертензией следует оперировать.

Медикаментозная терапия (проводится одновременно с постановкой зонда Сенгстейкена

- Блейкмора)

**А** Уменьшение кровотока в системе воротной вены

1) Перлинганит 40мг на 400мл раствора Рингера в/в капельно по 10-15 капель в мин – 48-72часа.

2)1% спиртовой раствор нитроглицерина - 10мг на 400мл раствора Рингера в/в капельно по 10-15 капель в минуту 48-72часа (суточная доза 0.43мг/кг) .

3) Соматостатин 50мкг/ч -48ч непрерывно

4) Триглицил-вазопрессин—болюсно 2мг, затем с интервалом 6 часов вводят 1мг препарата.

*Вазопрессин* вводится в течение 20 мин вводят в дозе 20 МЕ на 100мл изотонического раствора NaCl, после чего препарат вводят со скоростью 20 МЕ/ч. При прекращении кровотечения дозу снижают до 10 МЕ/ч, а затем до 5 МЕ/ч. Продолжительность лечения 48 часов (в комбинации с нитроглицерином).

**Б.** Для нормализации свертывания:

-свежезамороженная плазма

- 1% раствор викасола в/в по 6 мл/сут.

- 10% раствор CaCl 10мл на протяжении 5 дней

- дицинон в/в 4мл ,а затем по 2мл каждые 4-6 часа,

или 4мл 12,5% раствора этамзилата, а затем по 2 мл каждые 6 часов в течение 3-5 дней .

-5% аминокaproновая кислота в/в по 100 мл через каждые 6 ч.

-ингибиторы протеаз - контрикал 20 тыс ЕД разовая доза , суточная доза 60 тыс

ЕД

- антигистаминные препараты для нейтрализации действия гистамина на проницаемость капилляров.

**В.** Замещающая терапия:

Эритроцитарная масса (хранившаяся не более 48 часов) в зависимости от степени кровопотери

**Д.** Профилактика и лечение печеночной энцефалопатии:

- лактулоза, орнитин-аспартат в стандартных дозах (см. «лечение циррозов»)

- селективная деконтаминация кишечника (все антибиотики принимаются per os): неомицин 1 г 4 раза, паромомицин 1г 4 раза, метронидазол 200мг 4 раза, ванкомицин 0,5 г 4 раза в сутки.

**Е. Профилактика повторного кровотечения**

- постоянный прием бета-блокаторов (анаприлин 10-20 мг 2 раза в сутки)

### **Эндоскопические методы лечения**

#### Эндоскопическая склеротерапия

Используемые склерозанты: 1% раствор тетрадецилсульфата натрия, 5% раствор этаноламина олеата, 5% раствор морруата натрия, 1% раствор этосисклерола, 1-3% раствор тромбовара, тканевой клей цианоакрилат для узлов фундального отдела желудка .

На каждый варикозный узел используют 1-4мл препарата. При отсутствии склерозанта возможно использование 20% раствора глюкозы (10-20 мл вводится паравазально).

Склерозирование ВРВ проводится в 3 этапа: первый сеанс склеротерапии предполагает проведение 2-й серии инъекций через 3 дня, 3-й серии - через 6 дней . Склеротерапию проводят еженедельно до полного исчезновения ВРВ. Контроль осуществляется через 3 и 6 месяцев.

#### Эндоскопическое лигирование варикозно расширенных узлов пищевода и кардии.

Для процедуры используют специальный набор для эндоскопического накидывания, затягивания и снятия петель на основании ВРВ.

### **Эндоваскулярные методы лечения**

*ТВПШ (TIPS) -трансюгулярное внутрпеченочное портосистемное шунтирование* представляет собой шунт бок в бок, который обеспечивает сообщение между основной ветвью воротной вены и печеночной веной. Процедуру проводят под местной анестезией. Под контролем УЗИ выявляют бифуркацию воротной вены. Через яремную вену катетеризируют среднюю печеночную вену и через этот катетер проводят иглу в ветвь воротной вены . Через иглу устанавливают проводник и по нему вводят катетер. Иглу извлекают и определяют градиент давления в воротной вене. Пункционный канал расширяют баллоном ,после чего выполняют ангиографию.Затем вводят саморасправляющийся металлический стент, имеющий диаметр 8-12мм. Диаметр стента подбирают таким образом, чтобы градиент портального давления оказался ниже 12мм рт. ст. Если портальная гипертензия сохраняется , параллельно первому можно установить второй стент. Всю процедуру

проводят под контролем УЗИ. ТВПШ не мешает в дальнейшем трансплантации печени.

*Чрезкожная чрезпеченочная эмболизация вен пищевода.* В 9-м межреберье справа специальной иглой пунктируется одна из ветвей портальной вены, проводится управляемый катетер, который последовательно проводят в левую желудочную вену и в вены пищевода. На обратном токе в сосуды вводится эмболизирующее средство; тем самым уменьшается приток портальной крови к варикозным венам гастроэзофагеальной зоны. Процедура проводится в ангиографическом кабинете.

### **Оперативное лечение**

Лечебная тактика при кровотечении из ВРВ пищевода при циррозах печени (по Bismuth, 1990):

- цирроз класса А по Чайлд-Пью - шунтирование
- цирроз класса В по Чайлд-Пью - шунтирование или склеротерапия и включение в лист ожидания трансплантации печени
- цирроз класса С по Чайлд-Пью - склеротерапия и включение в лист ожидания трансплантации печени

### Паллиативные операции при ВРВ

1. Прошивание ВРВ кардии (операция Пациоры)
2. Шунтирующие операции ( дистальный спленоренальный анастомоз, мезентерикокавальный анастомоз, атрио-портальное шунтирование при синдроме Бадда-Киари).

Радикальная операция – трансплантация печени.

### Асцит

Основные патогенетические факторы, ведущие к развитию асцита - портальная гипертензия, гипоальбуминемия и вторичный гиперальдостеронизм. Консервативное лечение асцита рассмотрено при описании методов лечения цирроза. При отсутствии эффекта от вышеизложенной терапии показано проведение парацентеза в сочетании с заместительной терапией альбумином (6-10 г на 1 л эвакуированной асцитической жидкости). Асцит, не поддающийся массивной диуретической (до 400 мг спиронолактона и до 160 мг фуросемида в сутки) и белковозамещающей терапии, считается резистентным.

Осложнения асцита. *Спонтанный бактериальный перитонит* развивается вследствие инфицирования асцитической жидкости бактериями кишечного происхождения. Основной метод диагностики – подсчет нейтрофильных лейкоцитов в асцитической

жидкости (более 250 клеток в 1 мм<sup>3</sup>). *Гепаторенальный синдром* проявляется прогрессирующим снижением фильтрационной функции почек у больных циррозом с наличием, как правило, резистентного асцита при отсутствии первичного почечного заболевания.

#### *Лечение резистентного асцита*

1. Перитонеовенозный шунт
2. Портосистемный шунт
3. Трансплантация печени

#### *Лечение осложнений асцита*

*Спонтанный бактериальный перитонит*: цефотаксим 1г 2 раза в сутки в/м 10-14 дней; при наличии противопоказаний или неэффективности применяются антибиотики резерва (амоксциллин/клавуланат, триметоприм/сульфометоксазол и др.)

*Гепаторенальный синдром*: увеличение объема вводимой жидкости, инфузия допамина, орнипрессина, TIPS, пересадка печени.

## **ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ**

Трансплантация печени в настоящее время является единственным радикальным методом лечения больных с терминальными заболеваниями печени различного генеза. Только в США ежегодно выполняется до 5000 тыс. трансплантаций печени. Необходимость выполнения трансплантации печени возникает ежегодно у 10-20 человек на 1 миллион населения. С учетом этой цифры несложно высчитать потребности различных стран в этой операции.

#### Показания

- Необратимое заболевание печени с прогнозом жизни менее 12 мес.
- Хроническое заболевание печени, значительно снижающее качество жизни и трудоспособность
- Прогрессирующее заболевание печени с ожидаемой продолжительностью жизни меньшей, чем в случае трансплантации печени (в течение 1 года после трансплантации печени живет 85% реципиентов, в течение 5 лет- 70%, в течение 20 лет- 40%).

#### Противопоказания

- Активная ВИЧ-инфекция
- Внепеченочное распространение злокачественных опухолей

- Внутривенная холангиокарцинома
- Сепсис (кроме билиарного)
- Тяжелое кардиореспираторное заболевание
- Активный алкоголизм

#### Фульминантная печеночная недостаточность(ФПН)

ФПН развивается в результате острого некроза большей части гепатоцитов, или резкого ухудшения функции печени у пациентов, не имеющих предшествующего заболевания печени. Одним из облигатных проявлений ФПН является печеночная энцефалопатия. О ФПН можно говорить только в том случае, если энцефалопатия развивается в пределах 8 недель от появления первых симптомов острой печеночно-клеточной недостаточности. Если острая печеночная энцефалопатия развивается в сроки от 8 до 24 недель от появления первых симптомов поражения печени, то следует говорить о подострой (субфульминантной) печеночной недостаточности. Летальность при ФПН достигает 50-90%.

Причиной ФПН в 30-80% являются вирусные гепатиты, в 30-50% - химические реагенты и лекарства, в 5% - яды, в 5% - ишемия и гипоксия печени, в 5-10%- метаболические аномалии.

Трансплантация печени в связи с ФПН у взрослых выполняется в 5,4%, у детей- в 10,5% случаев

#### Нехолестатические циррозы печени

Нехолестатические циррозы печени составляют большую группу заболеваний, которые приводят к необходимости трансплантации печени. Так, по поводу алкогольного цирроза печени выполняется 21,6% всех трансплантаций у взрослого населения, цирроза печени, обусловленного HCV – 19,5%, HBV – 6,1%, криптогенного цирроза – 12%, аутоиммунного цирроза – 5%.

#### Холестатические циррозы печени

Другую большую группу составляют холестатические циррозы печени (первичный билиарный цирроз, вторичный билиарный цирроз, нередко возникающий на фоне болезни Кароли или кисты холедоха, первичный склерозирующий холангит). Так, по поводу первичного билиарного цирроза выполняется 10,9% трансплантаций у взрослых, первичного склерозирующего холангита - 9,9%. 55% детских трансплантаций печени выполняется по поводу билиарной атрезии.



### Метаболические заболевания

15,4% детских трансплантаций и 3,3% взрослых выполняется по поводу врожденных дефектов метаболизма печени. К таким заболеваниям относятся недостаточность альфа1-антирипсина, болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз, тирозинемия, гипероксалурия, гликогенозы I и II типа, гиперлипидемия II типа.

### Опухоли печени

Трансплантация печени позволяет значительно продлить жизнь и при ряде злокачественных поражениях печени при условии отсутствия признаков внепеченочного распространения опухоли. Немаловажным является пред- и послеоперационная химиотерапия, в виду значительного риска рецидива основного заболевания в трансплантате. Среди взрослого населения 4,6% трансплантаций производится в связи со злокачественными заболеваниями печени, среди детского – в 1,5% случаев. Наиболее частыми злокачественными поражениями печени являются гепатоцеллюлярная карцинома, холангиоцеллюлярная карцинома, гепатобластома, гемангиоэндотелиома, метастатические поражения. Лучшие отдаленные результаты отмечены при фиброламеллярном варианте гепатоцеллюлярного рака, гепатобластоме, а также метастазах нейроэндокринных опухолей.

### Прочие заболевания

К другим заболеваниям являющиеся показаниями для трансплантации печени относятся:

- Кистозный фиброз печени (муковисцидоз)
- Синдром Бадда-Киари
- Цирроз печени, индуцированный полным парентеральным питанием
- Неонатальный гепатит
- Семейный холестаз или болезнь Байлера
- Поликистоз печени
- Ряд доброкачественных опухолей, которые могут поражать всю печень (гемангиоматоз, аденома, узловатая фиброзная гиперплазия)

Следует подчеркнуть, что показания к операции трансплантации печени должны определяться специалистами-гепатологами. Формирование листа ожидания трансплантации печени производится при тесном сотрудничестве терапевтов-гепатологов, инфекционистов и хирургов-трансплантологов. Важным условием для успешной операции является раннее выявление заболеваний печени, которое при своем прогрессировании может привести к необходимости пересадки. К сожалению, в России

еще бытует мнение о бесперспективности этой операции, что ведет к неоправданно длительной симптоматической терапии терминальных форм цирроза печени, которое заведомо неэффективно. Кроме того, в ряде стационаров страны до сих пор продолжают лечение пациентов с циррозами печени ушедшими в историю методами (денервация печеночной артерии, оменто-гепатопексия, спленэктомия при портальной гипертензии и.т.п.). Это ведет к увеличению летальности в листе ожидания трансплантации печени. В большинстве стран эта цифра не превышает 10%, что говорит о своевременном направлении больных в трансплантационные центры. В Москве летальность в листе ожидания превышает 30%.

В первую очередь у пациентов с терминальными поражениями печени необходимо исключить противопоказания для операции, перечисленные выше. Крайне важным является вирусологический скрининг на HCV, HBV, HDV и другие вирусы, которые могут вызвать поражение печени (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирусы герпеса). Активная репликация одного из вирусов определяет тактику предоперационного и послеоперационного ведения. Немаловажным является оценка функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, почек, питательного статуса и психотерапевтическая поддержка пациента. Осложнения цирроза печени требуют адекватной терапии, что позволяет стабилизировать состояние больного перед трансплантацией, уменьшить риск кровотечения из варикозных вен пищевода, уменьшить риск усугубления энцефалопатии и инфицирования асцита.

Больные, ожидающие трансплантацию печени в зависимости от тяжести их состояния распределяются по 4 категориям (статусам). К 1 статусу относятся больные с ФПН; без срочной трансплантации прогноз жизни не превышает 7 суток. К 2А статусу (0,3%) относят больных с хроническими заболеваниями печени, находящихся в критическом состоянии в отделении интенсивной терапии в результате декомпенсации заболевания печени, ожидаемый прогноз жизни не превышает при этом 7 дней. К 2В статусу (18,6%) относят больных требующих длительного лечения (более 5 дней) в палате интенсивной терапии, к 3 статусу (48%-66%) относят больных в стабильном состоянии, требующих частых госпитализаций в стационар.

Очередность операции, прежде всего, определяется статусом больного в листе ожидания, а также совместимостью по системе АВ0, антропометрическим показателям и времени постановки в лист. Динамика листа ожидания в последние годы свидетельствует о возрастающей потребности в трансплантации печени. В США на 16 мая 2003 г. этой операции ожидало 17450 пациентов. Статистического учета всех пациентов,

нуждающихся в трансплантации печени в России нет, однако количество их сопоставимо с таковым в США и странах Европы.

В России имеется настоятельная необходимость регистрации всех пациентов с ФПН и хроническими диффузными и очаговыми поражениями печени в едином центре, который также обобщал бы данные, касающиеся трансплантации органов в различных регионах страны и осуществлял координацию деятельности различных Центров трансплантации и органного донорства.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При подготовке настоящего методического пособия авторы отдавали себе отчет в том, что издание небольшого объема не способно охватить все аспекты естественного течения, диагностики и лечения болезней такой обширной и разнообразной нозологической группы. Мы видим свою задачу в другом – продемонстрировать необходимость этапного лечения диффузных заболеваний печени. Больные острыми вирусными гепатитами должны наблюдаться и лечиться в стационарах инфекционного профиля, хроническими вирусными гепатитами – в гепатологических центрах, созданных на базе общетерапевтических, гастроэнтерологических и инфекционных стационаров (клиник), хроническими невирусными заболеваниями печени – в общетерапевтических, гастроэнтерологических и гепатологических отделениях, терапевтических гепатологических центрах. На стадии цирроза печени, особенно при развитии осложнений портальной гипертензии, необходимо подключение хирургов, имеющих опыт лечения таких пациентов. Наконец, больные с декомпенсированным циррозом, гепатоцеллюлярной карциномой на фоне цирроза, фульминантной печеночной недостаточностью должны попадать в поле зрения трансплантологов.

Еще одна цель нашей работы – обоснование необходимости создания специализированных центров, занимающихся лечением диффузных заболеваний печени, которые, естественно, должны тесно сотрудничать с хирургическими и трансплантационными центрами. Специализация в современной медицине – требование времени. Только концентрация диагностических возможностей и воспитание специалистов, вооруженных знаниями и опытом позволит максимально эффективно помочь больным, количество которых в России исчисляется миллионами.