

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

**КАФЕДРА ТЕРАПИИ ВОП №2**

**Зав.кафедры д.м.н. доцент Ташкенбаева Э.Н.**

**Дифференциальная диагностика желтухи**

(текст лекций)

Самарканд 2013 г.

## Лекция

### Дифференциальная диагностика при желтушном синдроме. Тактика ВОП. II-терапии ВОП СамМИ

#### Содержание.

- I. Введение. Определение, классификация, причины.
  - II. Основная часть.
    1. Дифференциальная диагностика заболеваний сопровождающихся гемолитической желтухой: болезнь Миньковского-Шаффара (наследственный микросфероцитоз, наследственная гемолитическая анемия при недостаточности б-глюкозо-фосфат-дегидрогеназы, талассемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, аутоиммунная гемолитическая анемия.
    2. Конституциональная желтуха: синдромы Жильбера, Криглер-Наяра, Дубин-Джонсона, Ротора.
    3. Дифференциальная диагностика заболеваний сопровождающихся холестатической (механической) желтухой:
      - 3.1. Внепеченочный: холангит, холедохолитиаз, стриктура желчевыводящих путей, рак желчевыводящих путей, рак головки поджелудочной железы. Рак желчного пузыря, аскаридоз.
      - 3.2. Внутрпеченочный: лекарственный холестаза, первичный и вторичный билиарный цирроз печени, рак печени.
      - 3.3. Гепатиты.
        - а) вирусные: А, В, С, Д, Е, криптогенный, аутоиммунный, лекарственный, токсический, алкогольный цирроз печени, инфекционные заболевания.
        - б) «Желтая лихорадка», инфекционный мононуклеоз, сальмонеллез, лептоспироз.
        - в) болезнь Вейля-Васильева, кишечный иерсинеоз, орнитоз, эпидемический паротит, сепсис, бруцеллез, паразитарные заболевания: опистархоз, фасциолез, аскаридоз, эхинококкоз, амебиаз, лямблиоз, токсоплазмоз.
  4. Тактика ВОП. Показания для консультации специалистов, дифференциальная терапия в зависимости от заболевания. Показания к госпитализации.
- III. Выводы.

#### СИНДРОМ «ЖЕЛТУХА»

Желтуха является одним из основных симптомов, встречающихся при заболеваниях печени и желчных путей.

Хронические заболевания печени являются серьезной социально-экономической и клинико-эпидемиологической проблемой практического здравоохранения. Это обусловлено неуклонным ростом заболеваемости, смертности и широкой распространенностью среди населения гемоконтактных вирусов (В, С, D, G), что диктует необходимость более глубокого усвоения и применения в клинической практике семейного врача современных подходов к диагностике, лечению и профилактике хронических заболеваний печени.

Желтуха- синдром, развивающийся вследствие накопления в крови избыточного количества билирубина. В клинике он диагностируется по желтушному окрашиванию кожи, слизистых оболочек и склер. Выделяют различные оттенки желтого окрашивания: шафраново-желтый, характерный для печеночной желтухи; лимонно-желтый при гемолитической анемии; зеленый и темно-оливковый при длительной внутри- и внепеченочной билиарной обструкции.

Принято выделять следующие виды желтухи:

-обтурационная  
-паренхиматозная  
-гемолитическая

*Необходимы следующие поправки:*

- желтуха лучше заметна при естественном освещении  
-желтуху не следует путать с каротинодермией – желтым окрашиванием кожи при каротинемии, которая наблюдается при употреблении большого количества моркови, тыквы, манго и папайи, а также у больных гипотиреозом. При каротинемии склеры остаются белыми.

### **Дифференциальная диагностика при желтухе. Самая вероятная причина.**

Гепатит А

Гепатит Б

Гепатит С

Желчнокаменная болезнь

Алкогольное поражение печени

***Наиболее опасные заболевания***

Злокачественные новообразования

- Рак поджелудочной железы
- Рак желчного пузыря и общего желчного протока
- Печеночноклеточный рак
- Метастазы в печень

Инфекции

- Сепсис
- Восходящий холангит
- Молниеносный гепатит

Редкие причины

- Болезнь Вильсона
- Синдром Рейе
- Острая жировая дистрофия печени
- У беременных

***Источники неверного диагноза***

Желчнокаменная болезнь

Синдром Жильбера

Сердечная недостаточность

Первичный билиарный цирроз

Хронический активный гепатит

Гемохроматоз

***Семь главных притворщиков***

Депрессия

Сахарный диабет

Побочное действие лекарственных средств и интоксикация

Анемия

Болезни щитовидной железы

Болезни позвоночника

Инфекция мочевых путей

***Психические нарушения и симуляция***

Маловероятны.

Самые частые причины желтух ( перечислены в порядке убывания): вирусные гепатиты, желчекаменная болезнь, рак поджелудочной железы, цирроз печени, панкреатит и побочные действия лекарственных средств.

Больного с желтухой обязательно спрашивают о поездках в другие страны, о том, какие лекарства он употребляет, о контактах с больными вирусными гепатитами, употреблении наркотиков.

**-При надпеченочной желтухе** образование билирубина превышает над выделением (гемолиз внутрисосудистый и внутриклеточный) с повышением непрямого билирубина и увеличением уробилиногена в моче и кале. Другие редкие причины надпеченочной желтухи являются инфаркты других органов (легких) и обширные гематомы.

**-При печеночной желтухе:**

-нарушение захвата билирубина наблюдается при поражении печени некоторыми средствами ( антигельминтные средства) выражается в подъеме непрямого билирубина, исчезают после прекращения лечения;

- нарушение связывания билирубина обусловлены недостаточностью глюкуронилтрансферазы, они могут быть врожденными ( синдром Жильбера, желтуха новорожденных) или приобретенными (гепатит, цирроз) и сопровождаются повышением непрямого (несвязанного) билирубина в крови.

-Нарушения выведения билирубина обуславливает повышение уровня прямого (связанного) билирубина в крови и его появления в моче.

**-Подпеченочные желтухи** по существу являются холестатическими и препятствие оттоку желчи находится во внепеченочных желчевыводящих путях. Чаще всего это конкременты, опухоли, стриктуры. При этом характерно повышение щелочной фосфатазы и желчных кислот с возникновением кожного зуда.

#### ***Обследование.***

##### **Анамнез.**

Тщательный сбор анамнеза играет важную роль в дифференциальной диагностике желтухи.

##### ***Основные вопросы.***

- Не было ли желтухи в прошлом?
- Не было ли похудания и снижения аппетита
- Не менялся ли цвет мочи и кала
- Нет ли боли в горле, зуда, боли в животе
- Где вы живете и с кем
- Нет ли желтухи у ваших близких
- Не общались ли вы с теми, у кого была желтуха
- Не были ли вы недавно в других странах
- Не переливали ли вам кровь
- Когда вам последний раз делали уколы
- Не делали ли вам иглоукалывание
- Не делали ли вы себе татуировки
- Употребляете ли вы в пищу моллюсков, пьете ли вы сырую воду
- Употребляете ли вы спиртные напитки, наркотики
- Кто ваши половые партнеры
- Чем вы еще болеете ( болели)? Были ли у вас операции
- Не было ли у ваших родственников желтухи, гемолитической анемии, болезней печени
- Откуда вы родом ( в некоторых странах широко распространены гемолитические анемии и вирусные гепатиты).
- Кем вы работаете ( на производстве возможны контакты с гепатотоксичными веществами.)

### **Анализ симптомов.**

- Боль в правом подреберье:
  - желчекаменная болезнь
  - острый гепатит ( постоянная боль)
  - холецистит
- Потеря аппетита, темная моча, лихорадка:
  - вирусные гепатиты
  - алкогольное поражение печени
  - побочное действие препаратов
- Кожный зуд:
  - холестаза.

### **Физикальное исследование.**

Обращают внимание на следы расчесов - они характерны для холестаза. При циррозе печени наблюдается покраснение ладоней, геморрагическая сыпь, сосудистые звездочки, атрофия мышц и яичек, гинекомастия, при тяжелой печеночной недостаточности – сладковатый запах изо рта. При обнаружении увеличенных лимфоузлов следует заподозрить злокачественное новообразование.

При желтухе обязательны тщательный осмотр и пальпация живота. Во время пальпации определяют размеры печени, ее консистенцию, болезненность, отмечают наличие асцита. Затем исследуют желчный пузырь и селезенку. Увеличение желчного пузыря наблюдается при обструкции общего желчного протока, а селезенки – при гемолитической анемии, портальной гипертензии, вирусных гепатитах.

### **Лабораторные исследования.**

Всем больным желтухой проводят серологические исследования для исключения вирусных гепатитов ( в первую очередь гепатита В) и биохимическое исследование крови. При желтухе обязательно определяют концентрации как прямого, так и непрямого билирубина в сыворотке, что особенно существенно при подозрении на синдромы Жильбера, Криглера-Найяра, Ротора, Дубина-Джонсона.

### **Лабораторные исследования при вирусных гепатитах.**

И при остром, и при хроническом гепатите, вызванном вирусом гепатита В, обнаруживается HBs Ag? Кроме того, могут обнаруживаться HBe Ag и антитела к HBs Ag и HBe Ag.

Признаком недавно перенесенного гепатита А служат антитела к вирусу гепатита А: при только что перенесенной инфекции это антитела класса М, а при далеко перенесенной – класса G.

### **Другие лабораторные исследования.**

- Иммунологические исследования при хроническом аутоиммунном гепатите и первичном билиарном циррозе.
- Определение раково-эмбрионального антигена в сыворотке при подозрении на метастазы рака толстой кишки в печень.
- Определение уровней железа и ферритина в сыворотке: повышены при гемохроматозе.
- Определение уровня альфа-фетопротейна в сыворотке: значительно повышен при печеночно-клеточном раке.
- Определение уровня церулоплазмينا в сыворотке: снижен при болезни Вильсона.

### **Инструментальные исследования.**

Выбор инструментальных исследований зависит от клинической картины.

- Рентгенография брюшной полости в прямой проекции – только 10% желчных камней удастся выявить таким способом.
- УЗИ брюшной полости – наиболее информативный метод диагностики желчнокаменной болезни, позволяет выявить расширение общего желчного протока.
- Холесцинтиграфия – при подозрении на острый холецистит.
- КТ брюшной полости – позволяет выявить изменения поджелудочной железы.
- Чрескожная чреспеченочная холангиография- позволяет выявить уровень обструкции желчных путей.
- Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография- выявляет уровень обструкции желчных путей.
- Гепатосцинтиграфия – используют для диагностики цирроза печени, метод позволяет хорошо исследовать состояние левой доли печени.
- Биопсия печени.

### **Желтуха у детей.**

#### **Желтуха новорожденных.**

Желтуха наблюдается у 50% доношенных и более чем у 80% недоношенных новорожденных, в большинстве случаев это физиологическая желтуха, она не требует лечения. При подозрении на патологический характер желтухи следует определить уровень прямого и непрямого билирубина сыворотки.

#### ***Физиологическая желтуха.***

Из-за разрушения эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин Hb F. Уровень билирубина в сыворотке быстро повышается, достигая максимума на 3-5 сутки. Затем уровень билирубина снижается: сначала быстро ( в течение 2-3 суток), а затем медленно ( в течение 1-2 недель). При физиологической желтухе иногда проводят светолечение.

#### ***Патологическая желтуха.***

Основные причины:

- Гемолитическая болезнь новорожденных,
- Эритроцитоз,
- Наследственный дефицит ферментов, например дефицит глюкуронилтрансферазы, приводящий к нарушению связывания билирубина с глюкуроновой кислотой,
- Желтуха от материнского молока,
- Побочное действие лекарственных средств.
- Сепсис,
- Гипотиреоз,
- Атрезия желчных путей.

Во всех перечисленных случаях необходима консультация педиатра.

#### ***Билирубиновая энцефалопатия.***

Непрямой билирубин является нейротропным ядом: высокая концентрация его в сыворотке вызывает повреждение ЦНС; при длительной гипербилирубинемии это повреждение становится необратимым – развивается билирубиновая энцефалопатия (ядерная желтуха).

Уровень непрямого билирубина, при котором возникает энцефалопатия, индивидуален. Опасным считают уровень выше 20мг%.

### ***Желтуха у детей младшего и старшего возраста.***

Самая частая причина желтухи у детей младшего и старшего возраста – гепатиты А и В. Хронические вирусные гепатиты у детей встречаются редко.

### ***Желтуха у пожилых.***

При желтухе у пожилых в первую очередь исключают обструкцию желчных путей. Самые частые причины обструкции желчных путей – камни общего желчного протока и рак головки поджелудочной железы, общего желчного протока или желудка, а также метастазы в печень и ее ворота.

Алкогольное поражение печени обычно развивается в возрасте 40-60 лет, иногда после 60 лет. Гепатит А у пожилых встречается крайне редко. У каждого пожилого больного с желтухой всегда следует выяснить, какие лекарственные средства он принимает.

### ***Желтуха у беременных.***

Причины желтухи у беременных в 40% вызвана вирусным гепатитом.

Повышение уровня эстрогенов во время беременности предрасполагает к холестазу. Обычно он выражен умеренно, исчезает после родов, но при приеме комбинированных пероральных контрацептивов может возобновляться.

Желтуха может развиваться при преэклампсии, эклампсии и в тяжелых случаях рвоты беременных при этих состояниях она вызвана повреждением печени. У ослабленных женщин, в III триместре беременности, применение гепатотоксичных лекарственных средств может вызвать острую жировую дистрофию печени. Летальность очень высокая (до 75%), поэтому при острой жировой дистрофии печени делают экстренное кесарево сечение; только оно может спасти жизнь матери и ребенка.

### **Гемолитические анемии.**

Гемолитические анемии (ГА) представляют крайне разнородную группу заболеваний крови, при которых укорочена продолжительность жизни эритроцитов. По своей природе они могут быть врожденными и приобретенными.

Преждевременное разрушение эритроцитов может происходить двумя путями. Первый, более часто встречающийся, внесосудистый или внутриклеточный гемолиз, при котором эритроциты разрушаются макрофагами ретикулоэндотелиальной системы. Как правило, он происходит при наличии на поверхности эритроцитов антител, к которым макрофаги проявляют особый интерес.

Другой причиной внутриклеточного гемолиза может быть повышенная врожденная или приобретенная деформабильность эритроцитов, затрудняющая их прохождение через синусоиды селезенки и, отсюда, ухудшающая их выживание.

В случае внутрисосудистого гемолиза разрушение эритроцитов происходит непосредственно в сосудистом русле, а их содержимое поступает прямо в кровь. Как правило, повышенное разрушение эритроцитов сопровождается компенсаторным усилением их продукции, нередко в 6-8 раз.

Наследственные гемолитические анемии встречаются достаточно часто, среди них наиболее распространены наследственный микросфероцитоз и талассемии. Известна также наследственная гемолитическая анемия, вызванная снижением активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. Гемолиз в этом случае возникает при употреблении конских бобов (фавизм) и приеме некоторых лекарственных средств. Приобретенные гемолитические анемии возникают при переливании несовместимой крови, лимфомах, тяжелом сепсисе и приеме некоторых лекарственных средств.

Для гемолитических анемий характерны уменьшение продолжительности жизни эритроцитов и спленомегалия.

### **Врожденные гемолитические анемии.**

В эту группу ГА входят анемии с нарушением мембраны эритроцитов (эритропатии), дефектом ферментов ( ферментопатии) и дефектом гемоглобина ( гемоглобинопатии).

- **Наследственный микросфероцитоз ( Болезнь Миньковского-Шаффара).**

Врожденная микросфероцитарная гемолитическая анемия представляет собой группу семейных заболеваний, обусловленных патологией мембраны эритроцитов. У трех четвертей больных заболевание передается по аутосомно-доминантному типу, у четверти – по аутосомно-рецессивному.

Патология эритроцитов при наследственном микросфероцитозе связана с аномалией мембранных белков, в частности основного белка цитоскелета- спектрина. В настоящее время показано, что костный мозг этих больных продуцирует эритроциты нормальной формы. Однако часть их мембраны, не поддерживаемая белками цитоскелета, при прохождении синусов селезенки утрачивается. В результате отношение площади эритроцита к его объему уменьшается. Клетки становятся сферическими, а размеры их отчетливо уменьшаются. Общая деформобильность таких эритроцитов еще больше снижается. В итоге они не могут пройти в отверстия селезеночных синусов, захватываются макрофагами и разрушаются.

#### **Клиническая картина.**

Включает анемический синдром, желтуху, изменение костей скелета и спленомегалию. Анемический синдром, как правило выражен умеренно. Проявление желтухи варьирует и во многом зависит от функционального состояния печени. Если она работает хорошо, желтухи может не быть даже при выраженном гемолизе. В случае же функциональной недостаточности печени даже умеренный гемолиз может сопровождаться выраженной желтухой. Почти у всех больных имеет место спленомегалия разной степени выраженности. Чрезвычайно характерны также такие изменения костей, как «башенный череп» и « высокое небо», которые являются прямым отражением ненормального развития плоских костей новорожденных в условиях резко активированного гемолизом эритропоэза. Основными осложнениями заболевания могут быть гемолитические и апластические кризы, а также желчнокаменная болезнь.

**Диагноз** заболевания ставится при наличии у больного повторяющейся в течение жизни желтухи, отмеченных выше изменений со стороны костной системы и спленомегалии при наличии подобных симптомов у нескольких членов семьи.

Подтверждается диагноз обнаружением в крови микросфероцитов ( менее 6 микрон в диаметре), увеличенным содержанием ретикулоцитов в крови, активацией эритроидного ростка в костном мозге, выявлением укороченной длительности жизни эритроцитов после мечения их  $Cr^{51}$ . Содержание гемоглобина крови обычно превышает 90 г/л, но в период кризов может резко снижаться. При обострении может быть отмечено повышение в крови непрямого билирубина, увеличенное содержание в кале стеркобилиногена и стеркобилина, а в моче – уробилиногена и уробилина. При ультразвуковом исследовании печени может быть выявлен холелитиаз.

**Дифференциальный диагноз** микросфероцитарной анемии следует проводить с другими гемолитическими и негемолитическими анемиями и различными видами желтух, в том числе доброкачественных. В отличие от других гемолитических анемий, диагноз микросфероцитарной анемии ставится с учетом наследственной природы заболевания, возможности характерных изменений плоских костей и выраженности феномена микросфероцитоза.

Отличить микросфероцитарную анемию от негемолитических желтух помогает выраженный микросфероцитоз и ретикулоцитоз в крови, наличие в костном мозге компенсаторной реакции эритроидного ростка на гемолиз, снижение осмотической стойкости эритроцитов, а также обнаружение спленомегалии без признаков порта

льной гипертензии.

**Лечение.** Единственным способом лечения микросфероцитарной анемии является спленэктомия.

- **Гемолитическая анемия, связанная с дефицитом в эритроцитах глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.**

Дефицит Г6ФД связан с X-хромосомой, и поэтому поражает в основном мужчин. Он зарегистрирован приблизительно у 200 млн человек, живущих, в основном, в Средиземноморье, на Ближнем Востоке, в Западной Африке и в Юго-Западной Азии.

**Клиническая картина.** Дефицит Г6ФД обнаруживает себя в клинике острым внутрисосудистым гемолизом, который часто возникает на фоне острых инфекционных или каких либо других заболеваний, а также после приема различных медикаментов ил еды конских бобов. Клинические проявления гемолиза обычно обнаруживают себя на 2-5 день после воздействия провоцирующего агента. Выраженность симптомов может быть различной – от легкой желтушности до острой почечной недостаточности. Главными же признаками внутрисосудистого гемолиза будут лихорадка ( как при малярии), боли в пояснице, появление темной или черной мочи из-за присутствия в ней гемоглобина.

**Лабораторная диагностика.** В межкризовый период картина крови не изменена. В период криза выявляется анемия, иногда очень тяжелая, с фрагментированными эритроцитами, тельцами Гейнца ( окисленный денатурированный гемоглобин). В ретикулоцитах, повышенным ретикулоцитозом. В биохимическом исследовании крови находят свободный гемоглобин, уменьшение содержания связывающего свободный гемоглобин гаптоглобина и умеренное повышение прямого билирубина. В моче также обнаруживают свободный гемоглобин, а при умеренном гемолизе – гемосидерин.

**Диагноз.** Г6ФД- дефицитной гемолитической анемии ставится на основе характерных особенностей гемолиза. В частности, появления на фоне инфекции или приема лекарств немотивированно высокой температуры тела, болей в пояснице, гемоглобинемии, гемоглобинурии и характерной для нее темной мочи, а также снижения гемоглобина крови. Окончательный диагноз ставится после выявления у больного дефицита Г6ФД.

**Дифференциальный диагноз** этой формы гемолитической анемии проводится с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (болезнь Маркиафава-Микели) и гемолизиновой формой приобретенной гемолитической анемии.

**Лечение** показано только при гемолитическом кризе. Оно начинается с немедленной отмены вызвавшего гемолиза препарата ( далагил, фенацетин, аспирин в больших дозах, сульфаниламиды, нитрофураны, ПАСК и т.д.). Проводится инфузионное введение физиологического раствора, направленного на профилактику острой почечной недостаточности. В тяжелых случаях проводят обменные переливания крови и методы экстракорпоральной детоксикации. Трансфузия эритроцитов показана только в случае тяжелой анемии. При этом в качестве доноров не должны использоваться родственники больного, у которых также может иметь место дефицит Г6ФД.

Профилактика гемолитических кризов заключается в своевременной диагностике заболевания, в том числе у родственников больного, тщательном опросе больных перед дачей лекарств о наличии гемолитических кризов в анамнезе, а также в объяснении больным необходимости осторожного обращения с лекарствами в будущем.

### ***Приобретенные гемолитические анемии.***

Эту довольно обширную группу ГА представляют заболевания как иммунной, так и неиммунной природы. Первые связаны с выработкой в организме различного класса агглютинирующих антител к эритроцитам больного, вторые – с повреждающим действием химических и физических факторов окружающей среды, а также клапанных и сосудистых протезов.

В группу иммунных ГА входят заболевания, при которых разрушение эритроцитов происходит под влиянием антител. Среди них выделяются изоиммунные, трансиммунные, гетероиммунные и аутоиммунные.

В то же время по характеру повреждающих эритроциты антител иммунные гемолитические анемии могут быть: а) с неполными тепловыми агглютининами; б) с тепловыми гемолизинами; в) с полными холодowymi агглютининами; г) с двухфазными гемолизинами, причем появление в крови больного агглютининов способствует развитию внесосудистого гемолиза, а гемолизинов – внутрисосудистого.

#### **• Иммунная гемолитическая анемия с тепловыми агглютининами.**

Эта форма ГА может начинаться по – разному. Реже имеет место очень бурный процесс, чаще – подострый и даже хронический. В первом случае на фоне полного благополучия у больного неожиданно падает гемоглобин, повышается температура тела и темнеет моча. Причем лихорадка, как правило, тем выше, чем острее протекает сам гемолиз. Селезенка не успевает увеличиться. Костный мозг богат клеточными элементами с расширенным эритроидным ростком. В крови помимо увеличенного количества ретикулоцитов может быть адаптационный лейкоцитоз и выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Нередко встречаются также эритрокарициты. В других случаях темп развития болезни не столь бурный. Больных больше беспокоит слабость и другие признаки анемического синдрома, хотя может быть зарегистрировано и легкое повышение температуры тела, и увеличение селезенки, и различной степени выраженности желтушность кожи и склер.

**Диагноз** иммунной ГА с тепловыми агглютининами ставится на основании появления у больного анемического синдрома, не связанного с кровопотерей, который чаще появляется на фоне какой-нибудь инфекции или приема лекарства, сопровождается разной степени выраженности желтухой, высоким ретикулоцитозом и выраженной адаптационной реакцией эритроидного ростка костного мозга. Гемолиз может быть подтвержден выявлением у больного укороченной жизни эритроцитов и повышением в крови непрямого билирубина. Иммунная природа гемолиза доказывается положительной прямой пробой Кумбса, обнаруживающей наличие фиксированных на эритроцитах больного антител.

**Дифференциальный диагноз** иммунной ГА следует проводить с врожденным микросфероцитозом. Поставить окончательный диагноз помогает то, что при микросфероцитозе анемия и связанная с ней желтуха носит отчетливый семейный характер. Она встречается у нескольких членов одной и той же семьи и может сопровождаться отмеченными выше изменениями в костной системе. Кроме того, диагностически значимой в отношении иммунного гемолиза будет положительная проба Кумбса.

**Лечение ГА** с тепловыми агглютининами начинается с отмены провоцирующих ее лекарств. Неотложная терапия включает назначение глюкокортикоидов из расчета 1 мг/кг массы тела. При отсутствии эффекта начальную дозу преднизолона увеличивают в 1,5-2 раза или заменяют его на метилпреднизолон (метипред). При достижении положительного эффекта дозу глюкокортикоидов постепенно снижают. Если на этом фоне наступает рецидив гемолиза, добавляют иммунодепрессанты: азатиоприн (имуран) или сандимун (циклоспорин А).

### ***Талассемия.***

В основе талассемии лежит нарушение синтеза одного вида цепей глобина, что связано с наследственным дефектом транспортной РНК или гена-регулятора.

**Клиническая картина.** Бета-талассемия протекает в двух вариантах:

1) большая талассемия (анемия Кули), наблюдается в детском возрасте (гомозиготная форма); 2) малая талассемия, встречается у взрослых (гетерозиготная форма).

Можно выявить жалобы на повышенную утомляемость, слабость, головные боли, желтуху. В анамнезе – указания на периоды повышения уровня билирубина, обнаружение увеличенной селезенки, а также безуспешность лечения препаратами железа. Такие симптомы могут быть и у родственников больного, что указывает на наследственный характер болезни.

**Лабораторные исследования** выявляют признаки гемолиза (увеличение уровня непрямого билирубина, ретикулоцитов, уробилинурия), а также характерные признаки талассемии: 1) гипохромную анемию в сочетании с высоким содержанием сывороточного железа; 2) характерные мишеневидные эритроциты; 3) увеличение количества малых фракций гемоглобина.

**Диагностика.** Распознавание талассемии основывается на выявлении следующих критериев.

1. Выраженная гемолитическая анемия с гипохромными микроцитарными эритроцитами.
2. Анизоцитоз, множество мишеневидных эритроцитов, а также капле- и сигарообразные эритроциты в мазке периферической крови.
3. Повышение фракции гемоглобина HbF, отсутствие фракции HbA.
4. Может иметь место повышение фракции HbA<sup>2</sup> почти вдвое.

**Лечение.** Терапию талассемии схематически можно представить следующим образом:

- 1) Гемотрансфузии + прием десферала (во избежание развития гемосидероза);
- 2) Фолиевая кислота по 0,005 г. 1-2 раза в день при снижении уровня гемоглобина в связи с инфекционными заболеваниями, при беременности;
- 3) Витамины группы В (В6, В12), С для улучшения эритропоэза.
- 4) Спленэктомия при значительной спленомегалии и распаде в ней эритроцитов.

### ***Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ),***

называемая также болезнью Маркиафавы-Микели, представляет собой приобретенную гемолитическую анемию с постоянным внутрисосудистым гемолизом и выделением с мочой гемосидерина.

В основе заболевания лежит выработка патологического клона эритроцитов с повышенной чувствительностью к различным гемолитическим агентам (таким веществам, как тромбин, комплемент, снижение pH крови и т.д.

**Клиническая картина.** Проявления болезни определяется выраженностью внутрисосудистого гемолиза, а также возникновением множественных тромбозов мелких сосудов (мезентериальных, верхних и нижних конечностей, а также почечных, мозговых, сосудов селезенки). Предполагается, что склонность к тромбозам, отмечаемая в периоды гемолитических кризов, обусловлена высвобождением при гемолизе эритроцитов (в особенности ретикулоцитов) большого количества веществ, обладающих тромбофилической активностью.

Можно выявить жалобы больного на периодически возникающую слабость, легкое желтушное окрашивание склер. Типичным признаком болезни является моча черного цвета, обусловленная наличием в ней гемоглобина и гемосидерина. Нередко гемоглобинурия появляется в ночное время, что объясняется наступающим во время сна физиологическим ацидозом, а также активацией других факторов, усиливающих гемолиз. Больные также отмечают приступы боли в животе (капиллярные тромбозы мезентериальных сосудов). Определяются признаки острого живота (резкие боли, симптомы раздражения брюшины). Может повышаться температура тела. При развитии достаточно выраженной анемии выявляют циркуляторно-гипоксический синдром (тахикардия, анемический систолический шум, снижение АД, шум «волчка» на яремных венах). Выявляется небольшое увеличение селезенки и печени.

**Общий анализ крови** помогает установить снижение показателей гемоглобина и числа эритроцитов. В период обострения болезни содержание гемоглобина существенно снижается (до 30-50г/л), повышаясь до нормы в период ремиссии. Содержание ретикулоцитов повышено умеренно (до 2-4 %). Количество лейкоцитов чаще бывает умеренно снижено, тромбоцитов – нормальное или умеренно сниженное. Уровень билирубина повышается в большинстве случаев нерезко или сохраняется нормальным.

**Диагностика.** Распознавание болезни основывается на положительном результате кислотного и сахарозного тестов, а также на особенностях клинической картины болезни – приступах болей в животе, выделении темной мочи, волнообразном течении болезни. Необходимо дифференцировать ее от приобретенной аутоиммунной гемолитической анемии. Дифференциальный диагноз основывается на обнаружении гемолизина, для чего используют пробу Кумбса.

**Лечение.** Патогенетических методов лечения ПНГ не существует. При анемии целесообразно переливание эритроцитов, предварительно отмытых трижды изотоническим раствором хлорида натрия. Такие эритроциты переливают 1 раз в 4-5 дней в дозе 200-400 мл. Многие больные нуждаются в таких переливаниях в течение нескольких месяцев.

В последние месяцы время стали применять препараты обладающие антиоксидантным действием, способствующие стабилизации мембраны эритроцитов. Препарат витамина Е назначают в дозе 3-4 мг/сут.

Препараты железа показаны при его значительной потере и выраженном дефиците.

Для борьбы с тромбозами применяют гепарин, чаще в небольших дозах (5000 ЕД 2-3 раза в день под кожу живота), а также антикоагулянты непрямого действия.

**Прогноз.** Редко наблюдают полную ремиссию и даже полное выздоровление.

### ***Конституциональные желтухи.***

Диагностика синдрома доброкачественной гипербилирубинемии нередко вызывает определенные трудности у ВОП и в связи с этим нередко пациенты с конституциональными желтухами наблюдаются как больные хроническими гепатитами, холестатическими заболеваниями, гемолитическими анемиями. В то же время неверная и несвоевременная диагностика доброкачественной гипербилирубинемии ведет к необоснованным затратам времени и средств в связи с ненужными обследованиями и лечением пациентов. Конституциональная желтуха-заболевания, связанные с наследственным нарушением обмена билирубина, проявляющиеся хронической или перемежающейся желтухой без выраженного изменения структуры и функции печени и явных признаков повышенного гемолиза и холестаза.

К ним относятся 7 врожденных синдромов: синдром Жильбера; синдром Криглера-Найяра I и II типов; синдром Дабина-Джонсона; синдром Ротора. Возникновение всех синдромов обусловлено нарушением обмена билирубина.

? Дополнить.

**Синдром Криглера-Найяра I типа** является врожденной патологией, развивающейся в первые часы жизни ребенка, с аутосомно-рецессивным типом наследования. Распространена одинаково среди мальчиков и девочек. Патогенез болезни обусловлен полным отсутствием фермента уридин-5-дифосфатглюкурозилтрансферазы (УДФГТ), необходимого для процесса конъюгации билирубина в гепатоцитах. При синдроме Криглера-Найяра I типа, характеризующейся полным отсутствием УДФГТ, происходит резкое повышение концентрации неконъюгированного билирубина в плазме крови (выше 200 мкмоль/л). Поскольку в первые сутки после рождения ребенка проницаемость гематоэнцефального барьера достаточно высока, а это способствует быстрому накоплению билирубина в ядрах серого вещества мозга и тяжелой картине ядерной желтухи. Билирубиновая энцефалопатия проявляется развитием мышечной гипертонии, нистагма, опистотонуса, тонических и клонических судорог, заканчиваются иногда летально. При биохимических и гистологических исследованиях печени изменений нет. В моче билирубина нет, кал ахоличен из-за отсутствия конъюгированного билирубина в желчи больных. Проба с фенобарбиталом не дает положительного результата, что отличает его от синдрома Жильбера и Криглера-Найяра II типа. Без лечения больной умирает в первые сутки после рождения от тяжелого поражения ЦНС. Прогноз неблагоприятен. Рациональное лечение синдрома Криглера-Найяра – назначение частой фототерапии. Цель лечения – разрушение билирубина в тканях с последующей трансплантацией печени. Наиболее перспективным считается метод генной терапии. При тяжелых состояниях возможно обменное переливание крови.

**При синдроме Криглера-Найяра II типа** УДФГТ гепатоцитами синтезируется, но активность значительно снижена.

Концентрация общего билирубина при синдроме Криглера-Найяра II типа достигает менее 200 мкмоль/л. Поэтому развивается менее выраженная билирубиновая энцефалопатия. Желтуха начинается в первые месяцы жизни, течение прогрессирует. Морфология в норме. При адекватном лечении прогноз благоприятный. Лечение: фенобарбитал.

Самой распространенной формой конституциональной желтухи является **синдром Жильбера** (11% в популяции). Передается по аутосомно-доминантному типу, чаще встречается у молодых. Часто протекает бессимптомно, является случайной находкой. Уровень неконъюгированного билирубина составляет около 80 мкмоль/л, желтуха носит интермиттирующий характер с периодами полной компенсации. Клиника: появление легкой иктеричности склер и кожных покровов, усиливающиеся после физической нагрузки или после голодания. Триада симптомов: ксантелазмы век, печеночная маска и желтый цвет кожи. Биохимические данные: изолированное повышение неконъюгированных фракций билирубина после голода. Морфология: нормальная морфологическая картина при значительном накоплении в гепатоцитах пигмента липофусцина. Гипербилирубинемия при синдроме Жильбера сохраняется пожизненно, а продолжительность жизни нормальная. Лечение: правильный режим и диета без лекарств. Желтушность может быть спровоцирована голоданием, инфекцией. Фенобарбитал назначают по 0,1-3 раза в день.

**Синдром Дабина-Джонсона** распространен преимущественно на Среднем Востоке, частота встречаемости 0,2%. Чаще встречается у мужчин 20-25 лет, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Патогенез: нарушение транспорта билирубина в гепатоцит и из него за счет несостоятельности АТФ-зависимой транспортной системы мембраны клетки, что ведет

к поступлению билирубина в кровь из гепатоцита. Морфология: в ткани печени темно-коричневый грубозернистый пигмент («шоколадная печень»). Синдром Дубина-Джонсона проявляется постоянной желтухой, сопровождающей зудом, боли по типу колик в правом подреберье, диспепсическими явлениями, астенизацией больных, возможно увеличением печени и селезенки. Иногда синдром Дубина-Джонсона развивается после длительного приема гормональных противозачаточных средств при беременности. Лечение до сих пор не разработано. Продолжительность жизни нормальная.

Близок с синдрому Дубина-Джонсона, **синдром Ротора** клинически проявляется диспепсическими явлениями, болями в правой подвздошной области, выраженной желтушностью кожи. Отличительными признаками от синдрома Дубина-Джонсона служат отсутствие накопления пигмента печени.

## ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ

Хронический гепатит - полиэтиологичный диффузный воспалительный процесс в печени, продолжающийся более 6 месяцев (Рим, 1988; Лос-Анджелес, 1994 - Европейский и Всемирный конгрессы гастроэнтерологов). Распространенность его составляет 50-60 больных на 100 000 населения. Среди взрослого населения хронический гепатит встречается у 5%.

Обозначения:

HBsAg – поверхностный (superficialis) белок-антиген;

HBcAg (HBcoreAg) – сердцевинный антиген, локализуется исключительно в ядрах гепатоцитов и не обнаруживается в крови;

HBprecoreAg (HBeAg) – локализуется в нуклеокапсиде вируса рядом с HBcAg, представляя секретлируемую растворимую его часть; допускается существование двух вариантов HBeAg – HBeAg1 и HBeAg2, отличающихся по степени связи с HBcAg, HBeAg циркулирует в крови;

HBcAb (HBcAntibody) – антитела к HBcAg.

### Этиология и патогенез

Самая частая причина хронического гепатита – это перенесенный острый вирусный гепатит. Способность к хронизации воспалительного процесса имеют четыре из семи острых вирусных гепатитов – В, С, D, G.

Перенесенный острый вирусный гепатит В (ОВГ-В) – одна из наиболее частых причин хронического вирусного гепатита. По данным ВОЗ, в мире насчитывается до 300 миллионов носителей вируса гепатита В (HBV). Приблизительно в 5-10% случаев ОВГ-В переходит в хронический вирусный гепатит.

Основными путями передачи вируса гепатита В являются парентеральный, половой и от матери к плоду. ОВГ-В проявляется в безжелтушной, желтушной или фульминантной (молниеносной) формах. После выздоровления от ОВГ-В через 4-6 недель от начала болезни HBsAg исчезает из сыворотки крови, а переход процесса в хронический вирусный гепатит В (ХВГ-В) сопровождается HBsAg-емией. ХВГ-В способен эволюционировать в цирроз печени, на фоне которого может развиваться рак печени.

Некоторые лекарственные препараты могут вызывать хронический гепатит. Они делятся на 2 группы:

1. Истинные гепатотоксины.

2. Гепатотоксины идиосинкразии.

- К истинным гепатотоксинам прямого гепатотоксического действия относятся салицилаты, парацетамол, антиметаболиты (метотрексат, 6-меркаптопурин, большие дозы тетрациклина, амиодарон (кордарон)). Существуют гепатотоксины, которые действуют опосредованно, повреждая печень путем интерференции с каким-либо процессом обмена веществ. Среди них выделяют цитотоксические (пуромицин, тетрациклин), холестатические (анаболические стероиды, хлорпромазин, аминазин, новобиоцин) лекарственные средства и канцерогены.

- К гепатотоксинам идиосинкразии относятся:

а) препараты, вызывающие поражение печени за счет аллергических реакций по типу гиперчувствительности замедленного типа – это фторотан; транквилизаторы фенотиазины; противосудорожные препараты (дифенин, фенацеид); противодиабетические средства (букарбан, хлорпропамид); антибиотики (оксациллин).

б) препараты, вызывающие поражение печени за счет токсичных метаболитов, которые образуются за счет биотрансформации лекарственных средств в печени (ацетоминофен, изониазид).

Хронический лекарственный гепатит встречается в 9% случаев лекарственных гепатопатий и может быть персистирующим и активным.

**СЛАЙД.**

### **Лекарственные средства вызываемые желтуху.**

- Вызывают гемолиз: метилдофа.
- Вызывают некроз гепатоцитов: (сила действия зависит от дозы ) парацетамол (может вызвать острый некроз печени); салицилаты; тетрациклины. (Сила действия не зависит от дозы): антибиотики – пенициллины; антидепрессанты в частности ингибиторы МАО; НПВС; общие анестетики –галотан; противомаларийные средства – фанзидар; противосудорожные средства – фенитоин, вальпроевая кислота; противотуберкулезные средства – изониазид; сердечно-сосудистые средства – амиодарон, метилдофа, пергексиллин; сульфаниламиды.
- Вызывают холестаз: анаболические стероиды- метолтестостерон; антииреодные препараты; пенициллины; пероральные контрацептивы (эстрогены); пероральные сахаропонижающие средства - хлорпропамид; препараты золота; хлорпромазин; эритромицина эстолат.
- Вызывают желтуху иным путем: аллопуринол, гидралазин, нитрофурантоин, ретинол ( в больших дозах); циметидин (особенно в сочетании с алкоголем); цитостатики – метотрексат; этретинат.

Различают также генетически обусловленные формы хронического гепатита – гепатит при гемохроматозе, болезни Вильсона-Коновалова, недостаточности  $\alpha_1$ -антитрипсина.

### **Классификация**

В 1994 году Всемирным конгрессом гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе были приняты рекомендации Международной рабочей группы по новой номенклатуре и терминологии хронических гепатитов и цирроза печени (Таблица 1). В соответствии с этим выделяют:

**1. Хронический гепатит В** - воспалительное заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита В (HBV), длящееся 6 месяцев или более и способное привести к циррозу или быть ассоциированным с циррозом.

Выражение «быть ассоциированным с циррозом» наиболее вероятно означает следующие возможности:

- хронический гепатит В присоединяется к уже имеющемуся циррозу другой этиологии;
- хронический гепатит В протекает параллельно с циррозом одноименной природы и определяет степень активности процесса.

**2. Хронический гепатит D** – воспалительное заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита D (HDV) в сочетании с HBV – инфекцией, длящееся 6 месяцев или более, способное привести к циррозу или быть ассоциированным с циррозом.

**3. Хронический гепатит С** – воспалительное заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита С, длящееся 6 месяцев и более, способное привести к циррозу или быть ассоциированным с циррозом.

**4. Хронический вирусный гепатит**, не характеризуемый иным образом – воспалительное заболевание печени, длящееся 6 месяцев и более, вызываемое неидентифицированным или неизвестным вирусом.

**5. Аутоиммунный гепатит** – неразрешающийся, преимущественно перипортальный гепатит (обычно с гипергаммаглобулинемией и тканевыми антителами), который в большинстве случаев поддается иммуносупрессивной терапии.

**6. Хронический гепатит, не классифицируемый как вирусный или как аутоиммунный** – воспалительное заболевание печени, длящееся 6 месяцев и более, которое имеет черты вирусного и/или аутоиммунного гепатита, но при этом невозможно ясно установить вирусный или аутоиммунный этиологический фактор.

**7. Хронический лекарственный гепатит** – это воспалительное заболевание печени, длящееся 6 месяцев и более, обусловленное побочным действием лекарственного препарата. В основе побочного действия лекарственного препарата могут лежать:

- прямое токсическое действие препарата или его метаболитов;
- реакции идиосинкразии к препарату или его метаболиту.

**8. Болезнь недостаточности  $\alpha_1$ -антитрипсина печени** – хроническое заболевание печени, сопряженное с или вызываемое аутосомно-рецессивным расстройством белкового метаболизма, протекающее в типичных случаях с ненормально низкими значениями сывороточного  $\alpha$ -антитрипсина. Болезнь печени может приводить к хроническому гепатиту или циррозу печени, или быть ассоциированной с этими осложнениями.

**9. Первичный билиарный цирроз.**

**10. Первичный склерозирующий холангит.**

**11. Заболевание печени Вильсона-Коновалова.**

С учетом вышеизложенных рекомендаций Всемирного конгресса гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе (1994), предложений Desmet и соавт. (1995), современная классификация хронического гепатита представлена в таблице 1.

**Классификация хронического гепатита  
(Всемирный конгресс гастроэнтерологов, Лос-Анджелес, 1994, Desmet и  
соавт., 1995)**

Этиология	Серологические маркеры и варианты	Степень активности	Степень (стадия) фиброза
1. Хронический гепатит В	1. Фаза репликации (HBeAg-положительный хронический гепатит) Серологические маркеры: HBeAg, HBcAbIgM, антигены pre-S, ДНК-полимераза, ДНК-HBV Фаза интеграции (HBeAg-отрицательный хронический гепатит) Серологические маркеры: HBsAg, HBcAbIgG, HBeAb HBeAg-отрицательный хронический гепатит с сохраненной репликацией вируса (мутантный HBVе-вариант) Серологические маркеры: ДНК-полимераза, ДНК-HBV, HBcAbIgM, антигены pre-S, HBeAb	Хронический гепатит с минимальной активностью Слабовыраженный хронический гепатит Умеренный хронический гепатит Тяжелый хронический гепатит	Нет фиброза Слабовыраженный Умеренный фиброз Тяжелый фиброз Цирроз печени
2. Хронический гепатит D	Серологические маркеры фазы репликации: HDV-РНК, антитела к D-антигену IgM и IgG		
3. Хронический гепатит С	Серологические маркеры фазы репликации: HCV-РНК, HCVcoreAbIgM и IgG		
4. Хронический гепатит	HGV-РНК		
5. Аутоиммунный гепатит тип 1 тип 2 тип 3	Антитела к ядерным антигенам или к гладкой мускулатуре Антитела к печеночно-почечным микросомам I типа, направленные против цитохрома Р-450 11 D6 Антитела к солюбилизованному печеночному антигену		
Лекарственно-индуцированный	В ряде случаев антиядерные антитела и антитела к печеночно-почечным микросомам		
Криптогенный			



## Клиника

### Хронический гепатит В

#### **Хронический гепатит В, ассоциированный с репликативной фазой (HbeAg-положительный репликативный хронический гепатит В)**

При этом варианте хронического гепатита клиника и лабораторные данные соответствуют активному гепатиту.

Больные жалуются на общую слабость, утомляемость, повышенную температуру тела (до 37,5° С), похудание, раздражительность, плохой аппетит, чувство тяжести и боли в правом подреберье, ощущение горечи во рту, вздутие живота, неустойчивый стул. Чем выше активность патологического процесса, тем выраженнее субъективные проявления.

При осмотре выявляется транзиторная желтушность кожи, склер, похудание, при высокой активности процесса возможны геморрагические высыпания на коже и носовые кровотечения. Появление «сосудистых звездочек», «печеночных ладоней», кожного зуда, транзиторного асцита указывает на трансформацию в цирроз печени, хотя эти симптомы могут наблюдаться и при выраженной активности гепатита.

При пальпации практически у всех больных отмечается гепатомегалия различной степени. Печень болезненна, с закругленным краем, умеренно увеличена селезенка. Выраженная гепатоспленомегалия с явлениями гиперспленизма характерна для цирроза печени.

Иногда может наблюдаться холестатический вариант ХВГ-В, который характеризуется желтухой, зудом, гипербилирубинемией и гиперхолестеринемией, высоким уровнем трансаминаз.

У небольшого количества больных ХВГ-В выявляются внепеченочные системные поражения с развитием панкреатита, синдрома Шегрена, аутоиммунного тиреоидита Хашимото, синовита, фиброзирующего альвеолита, полимиозита, васкулита, полинейропатии и гломерулонефрита. Следует подчеркнуть, что выраженные системные проявления характерны для аутоиммунного гепатита и для трансформации хронического гепатита в цирроз печени.

#### **Лабораторные исследования**

Общий анализ крови: возможны анемия, лимфопения, увеличение СОЭ.

Общий анализ мочи: в целом без изменений, однако при высокой активности может возникнуть протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия как проявления гломерулонефрита.

Биохимические анализы: гипербилирубинемия с повышением конъюгированного билирубина, снижение содержания белка, диспротеинемия с повышением  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов, повышение трансаминаз в зависимости от степени активности процесса.

Иммунологические показатели: снижение количества Т-лимфоцитов-супрессоров, высокие титры антител к печеночному липопротеину, повышение иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов.

Наличие сывороточных маркеров репликации вируса гепатита В: HBV-ДНК, HbeAg, HbsAbIgM, ДНК-полимераза, антигены pre-S. Наиболее надежным критерием репликативной активности является обнаружение в крови высокого содержания HBV- ДНК (> 200 нг/л).

Морфологические исследования: выявляются чаще «ступенчатые», а при высокой активности воспалительного процесса – «мостовидные» и мультилобулярные некрозы паренхимы печени, лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация портальных трактов и долек печени. В репликативной фазе в ткани печени обнаруживаются HBV-ДНК, в ядрах гепатоцитов – HBsAg.

Радиоизотопная гепатография выявляет нарушение секреторно-эксcretорной функции печени.

Ультразвуковое и радиоизотопное сканирование выявляют диффузное увеличение печени.

Продолжительность репликативной фазы и степень активности воспалительного процесса в печени определяют течение и прогноз болезни. Если репликативная фаза завершается до формирования цирроза печени, прогноз благоприятный, так как процесс переходит из активной

фазы в неактивную. Прекращение репликации вируса при уже сформировавшемся циррозе печени не может привести к его обратному развитию, но в определенной степени может задержать дальнейшее прогрессирование процесса.

### **ХГВ, ассоциированный с интегративной фазой (HBeAg-негативный интегративный хронический гепатит)**

Данный вариант гепатита имеет благоприятное течение, как правило, это неактивная фаза заболевания, протекает без выраженных субъективных проявлений. Лишь некоторые больные жалуются на нерезко выраженную слабость, плохой аппетит, неинтенсивные боли в области печени. Объективно отмечаются гепатомегалия и очень редко незначительная спленомегалия. Лабораторные показатели в норме или на верхней границе нормы, трансаминазы тоже в пределах нормы. Обычно существенных отклонений среди иммунологических показателей нет.

В биоптатах печени отмечается лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация портальных полей, внутридольковый и портальный фиброз, некроза гепатоцитов нет.

В сыворотке крови обнаруживаются маркеры интеграции вируса гепатита В: HbsAg, анти-HBe, анти-HBcIgG.

Радиоизотопное и УЗИ-исследования печени выявляют гепатомегалию различной степени выраженности.

### **Хронический HBeAg-негативный (интегративный) гепатит с высоким уровнем АЛТ в крови – интегративный микст-гепатит**

При этом варианте хронического гепатита, несмотря на отсутствие маркеров репликации вирусного гепатита В, сохраняется высокий уровень АЛТ, что указывает на продолжающийся выраженный цитолиз гепатоцитов и здесь надо исключать присоединение других гепатотропных вирусов, или такое состояние может указывать на сочетание вирусного гепатита В в фазе интеграции с другими заболеваниями печени (алкогольное, медикаментозное, рак печени).

### **HBeAg – негативный гепатит с сохраненной репликацией вируса (мутантный вариант -негативный вариант хронического гепатита В)**

Мутантный HBeAg-негативный вариант хронического гепатита В характеризуется потерей способности вируса синтезировать HBeAg и возникает в основном у больных, у которых ослаблен иммунный ответ.

Особенности мутантного HBeAg-негативного варианта хронического гепатита В

- отсутствие HBeAg в сыворотке крови (в связи с низкой продукцией он остается в гепатите) при наличии маркеров репликации;
- обнаружение ДНК HBV в сыворотке крови больных;
- наличие HBeAg в сыворотке крови;
- наличие HBs- антигенемии в высокой концентрации;
- обнаружение HBcAg в гепатоцитах;
- более тяжелое клиническое течение заболевания с гораздо менее выраженным ответом на лечение интерфероном по сравнению с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В.

Морфологическая картина биоптатов печени соответствует HBeAg-позитивному хроническому гепатиту В, возможно развитие деструктивного активного гепатита. Предполагают, что при мутантном негативном хроническом гепатите велика угроза малигнизации с развитием гепатокарциномы.

### **Течение HBV- инфекции**

Острый гепатит В переходит в хронический примерно в 5-10% случаев у пациентов, которые прежде были здоровы. У лиц с нарушенным иммунитетом частота хронического гепатита

возрастает до 20-50%. Переход хронического гепатита в цирроз печени наблюдается у 30-40% больных.

### **Хронический гепатит D**

Хронический гепатит D является исходом острого вирусного гепатита D, протекающего в виде суперинфекции у хронических носителей маркеров HBV. Частота хронизации HDV-инфекции составляет 60-70%. Вирус гепатита D оказывает на гепатоциты цитопатогенный эффект, постоянно поддерживает активность воспалительного процесса в печени и, следовательно, способствует прогрессированию заболевания.

Клиническая картина хронического гепатита D близка по течению манифестной формы к хроническому репликативному гепатиту B и у большинства больных протекает тяжело. Больные жалуются на общую слабость, быструю утомляемость, снижение работоспособности, плохой аппетит, чувство тяжести и боли в правом подреберье, похудание и кровоточивость десен, носовые кровотечения, зуд кожи, половую слабость и нарушение менструальной функции. Причем эти жалобы неуклонно прогрессируют.

Объективно – желтуха, значительное похудание, увеличенная плотная печень, хотя при высокой активности воспалительного процесса возможно уменьшение ее размеров. Характерна спленомегалия, иногда с синдромом гиперспленизма. Важной особенностью хронического гепатита D является его циррозогенность и исход в цирроз наблюдается чаще (14-15%) чем при ХВГ-B (2,3- 2,5%) и развивается на 10-15 лет раньше.

Отмечаются также и внепеченочные знаки – сосудистые «звездочки», пальмарная эритема, «лакированные» губы, ногти в виде часовых стекол, пастозность голеней и отрицательный диурез как начальные проявления цирроза печени. Асцит и «голова медузы» появляются позже и свидетельствуют о выраженной портальной гипертензии.

Внепеченочные системные проявления для хронического гепатита D малохарактерны, так как внепеченочная репликация вируса D отсутствует. Трансформация хронического гепатита D в рак печени наблюдается реже, чем при ХВГ-B, так как хронический гепатит D протекает тяжело, дает большую летальность и большинство больных не доживает до исхода болезни в рак печени.

#### **Лабораторные данные**

Общий анализ крови: анемия, лимфопения, увеличение СОЭ.

Биохимия: гипербилирубинемия, повышение трансаминаз, гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия, увеличение тимоловой и снижение сулемовой пробы, а также протромбинового индекса. При переходе хронического гепатита D в цирроз активность ферментов уменьшается, увеличивается степень гипоальбуминемии и возрастает уровень гаммаглобулинов.

Иммунология: снижается количество Т-лимфоцитов-супрессоров, повышается содержание иммуноглобулинов.

Маркеры вирусной инфекции: характерно отсутствие или низкие титры маркеров репликации вируса гепатита B. Обнаруживаются антитела HDV классов M и G, длительное сохранение HDV-РНК в сочетании с высоким содержанием в крови АЛТ.

Основным критерием активной продолжающейся HDV-инфекции является обнаружение в сыворотке крови анти-HDV IgM.

Дельта–антиген в крови при хроническом гепатите D не выявляется (он обнаруживается только при остром варианте), но может выявляться методом иммунофлюоресценции в биоптатах печени, особенно при формировании цирроза.

Морфология: явления мостовидного некроза, внутريدольковой и портальной лимфоидной инфильтрации, ранние признаки цирроза.

УЗИ и радиоизотопное исследование выявляют диффузное увеличение печени и нередко селезенки.

## Хронический гепатит С

Хронический гепатит С является исходом острого гепатита С, хронизация которого наблюдается в 75-80% случаев. Основной причиной формирования всей группы хронических болезней печени - хронического гепатита, цирроза и гепатокарциномы является именно HVC-инфекция. Хронический гепатит С всегда потенциально опасен. В мире инфицирование HVC достигает 10% всей популяции.

Вирус гепатита С оказывает цитопатогенный (цитотоксический) эффект на гепатоциты, его персистенция и репликация в гепатоцитах всегда идут параллельно с активностью и прогрессированием воспалительного процесса в печени.

Хронический гепатит С у большинства больных протекает малосимптомно или даже латентно (бессимптомно). Развитие цирроза печени наблюдается у 20-25% больных хроническим гепатитом С, а при гистологическом исследовании биоптатов – у 50% больных. Часто болезнь бывает не всегда демонстративной и ярко выраженной, без субъективных и объективных клинических проявлений, обнаруживается в крови лишь высокий уровень трансаминаз. При клинически выраженном манифестном течении хронического гепатита С больные жалуются на выраженную общую слабость, утомляемость, снижение аппетита, похудание, боли и чувство тяжести в правом подреберье, возможны носовые кровотечения.

При объективном осмотре обнаруживаются кратковременная желтуха, геморрагическая сыпь на коже, субфебрильная температура тела, гепатомегалия с болезненностью и нередко спленомегалия. Отмечаются также и многочисленные внепеченочные проявления: гломерулонефрит, васкулит, пневмофиброз, синдром Шегрена, поздняя кожная порфирия, увеит, кератит. Также в последние годы сообщается о наличии аплазии костного мозга в основном у больных, выходцев из стран Азии. Внепеченочные проявления заболевания обусловлены способностью вируса гепатита С к внепеченочной репликации, а поражение почек - циркулирующими в крови HCV-Ag- содержащими иммунными комплексами.

### **Лабораторные и инструментальные данные**

Общий анализ крови: анемия, увеличение СОЭ при развитии аплазии – панцитопения.

Общий анализ мочи: возможно появление билирубина, а при развитии гломерулонефрита - протеинурия.

Биохимия: умеренная и транзиторная гипербилирубинемия, гипоальбуминемия, гаммаглобулинемия.

Иммунология: снижение количества и функции Т-лимфоцитов-супрессоров, увеличение содержания иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов.

Маркеры HCV-инфекции: в активной фазе болезни выявляются - HCV-РНК, анти-HCVcoreIgM.

Ультразвуковое и радиоизотопное исследование обнаруживают диффузное увеличение печени различной степени и нередко спленомегалию.

### **Диагностические критерии хронического вирусного гепатита (В, С, D)**

- Указание в анамнезе на перенесенный острый вирусный гепатит, контакт с больными вирусным гепатитом.
- Желтушность кожи и склер.
- Геморрагические проявления по петехиально-пятнистому типу.
- Печеночные знаки.
- Гепатомегалия и/или спленомегалия.
- Проявления печеночно-клеточной недостаточности различной степени выраженности.
- Синдром цитолиза.
- Мезенхимально-воспалительный синдром.
- Биопсия печени: лимфогистиоцитарная инфильтрация расширенных трактов с проникновением инфильтратов вглубь печеночных долек, через поврежденную пограничную пластинку, дистрофические изменения и некрозы гепатоцитов, формирование септ и «ложных долек».
- Обнаружение маркеров вирусов гепатита (В, С, D, E).
- Длительность заболевания 6 месяцев и более.

### **Аутоиммунный гепатит**

Аутоиммунный гепатит – хронический гепатит неизвестной этиологии, в патогенезе которого ведущую роль играют аутоиммунные механизмы. Чаще встречается у женщин, соотношение мужчины и женщины составляет 1:3, наиболее часто поражаемый возраст 10-30 лет.

**Этиология** болезни неизвестна, а в патогенезе важное звено принадлежит дефектам иммунорегуляции, в частности, снижению Т-супрессорной функции лимфоцитов и появлению различных аутоантител, которые фиксируются на мембране гепатоцитов, в результате чего создаются условия для развития цитотоксических реакций, повреждающих печень и вызывающих развитие иммунного воспаления.

Отмечаются 2 варианта начала аутоиммунного гепатита. У части больных заболевание начинается как острый вирусный гепатит с симптомами слабости, отсутствием аппетита, появлением темной мочи, с присоединением в последующем интенсивной желтухи с выраженной гипербилирубинемией и высоким содержанием трансаминаз, а в дальнейшем через 1-6 месяцев развертывается четкая клиническая картина аутоиммунного гепатита.

Второй вариант начала болезни характеризуется преобладанием в клинической картине внепеченочных проявлений и лихорадки, что приводит к ошибочному диагнозу системной красной волчанки, ревматизма, ревматоидного артрита и сепсиса.

В периоде развернутой клиники болезни характерны следующие клинические проявления:

1. Основные жалобы больных - выраженная общая слабость, утомляемость,

значительное снижение трудоспособности; снижение аппетита, боли и чувство тяжести в правом подреберье, тошнота, появление желтухи, кожного зуда, боли в суставах, повышение температуры тела, появление различных сыпей на коже, нарушение менструального цикла.

2. При осмотре больных выявляется желтуха различной степени выраженности, геморрагические экзантемы с последующей гиперпигментацией, волчаночноподобная эритема нередко в виде «бабочки» на лице, узловатая эритема, очаговая склеродермия, лимфаденопатия. При тяжелом течении появляются сосудистые звездочки, гиперемия ладоней.

3. Поражение системы пищеварения характеризуется увеличением печени. При пальпации печень болезненна, консистенция ее умеренно плотная. Возможно увеличение селезенки. В период резко выраженной активности болезни отмечается преходящий асцит. Практически у всех больных имеется хронический гастрит со сниженной секреторной функцией.

4. Внепеченочные системные проявления. Так как аутоиммунный гепатит является системным заболеванием, кроме поражения печени имеет место перикардит, миокардит, гломерулонефрит, язвенный колит, синдром Шегрена, аутоиммунный тиреоидит, фиброзирующий альвеолит, синдром Кушинга, гемолитическая анемия.

Из внепеченочных системных проявлений наиболее важным является гломерулонефрит, хотя он развивается в терминальной стадии болезни. Внепеченочные проявления не доминируют в клинической картине болезни и развиваются они в основном не одновременно с симптоматикой гепатита, а значительно позже.

### **Лабораторные данные**

Общий анализ крови: анемия (может быть очень высокая из-за гемолиза), лейкопения, тромбоцитопения, увеличение СОЭ.

Общий анализ мочи: возможны протеинурия, микрогематурия, появление билирубина в моче.

Биохимия: гипербилирубинемия (за счет неконъюгированной его фракции), высокий уровень трансаминаз (в 5-10 раз по сравнению с нормой, чаще АЛТ), гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия, повышение тимоловой и снижение сулемовой проб.

Иммунология: снижение количества и функции Т-супрессоров, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов, наличие LE-клеток, антинуклеарного фактора, положительная реакция Кумбса, повышение HLA B8, DR3, DR4.

Серологические маркеры иммунного ответа: высокие титры антител к гладкой мускулатуре и антител к печеночно-почечным микросомам, SLA- антитела (антитела к растворимому печеночному антигену). Могут появиться антитела к слизистой желудка, щитовидной железе, к клеткам почечных канальцев и к печеночному специфическому протеину.

Морфологическое исследование печени. Для аутоиммунного гепатита характерна выраженная портальная и перипортальная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, а также ступенчатые и мостовидные некрозы в дольках.

### **Диагностические признаки аутоиммунного гепатита**

- Резко выраженные астено-вегетативные нарушения.
- Желтуха.
- Геморрагические проявления по петехиально-пятнистому типу.
- Печеночные знаки («печеночные ладони», «сосудистые звездочки»).
- Гепатоспленомегалия.
- Проявления печеночно-клеточной недостаточности различной степени выраженности.
- Увеличение лимфоузлов.
- Внепеченочные органические поражения аутоиммунного характера (пневмонит, легочный васкулит, язвенный колит, гломерулонефрит, тиреоидит, миокардит, артралгии, синдром Рейно, синдром Шегрена, эндокринные нарушения).
- Чаще женщины молодого возраста.
- Анемия, тромбоцитопения, лейкопения или гиперспленизм, выраженное увеличение СОЭ.

- Высокие показатели синдрома цитолиза, мезенхимально-воспалительного и печеночно-клеточной недостаточности.
- Обнаружение в крови увеличения Т-супрессорной субпопуляции лимфоцитов.
- Характерные сывороточные антитела: антитела к ядерным антигенам (ANA), микросомам печени и почек (анти-LKM), антитела к гладкой мускулатуре (SLM), растворимым печеночным (SLA) печеночно-панкреатическим антигенам (LP), асиалогликопротеиновым рецепторам и антигенам плазматической мембраны гепатоцитов (LM).
- Выявление HLA A1, B8, DR3 или DR4.
- Биопсия печени: массивная клеточная инфильтрация печеночной ткани, присутствие в инфильтрате большого числа плазматических клеток, деструкция пограничной пластинки, выраженные дистрофические и некротические изменения паренхимы.
- Отсутствие маркеров вирусного гепатита.
- Эффективность глюкокортикостероидной и иммунодепрессивной терапии.

### **Лечение**

При хроническом вирусном гепатите с выраженной активностью программа лечения включает:

1. Лечебный режим.
2. Лечебное питание.
3. Противовирусное лечение.
4. Иммунодепрессивную терапию.
5. Иммуномоделирующую терапию.
6. Метаболическую и коферментную терапию.
7. Дезинтоксикационную терапию.

### **Лечебный режим**

Лечебный режим включает в себя исключение алкоголя, приема гепатотоксичных лекарственных средств, контакта с гепатотропными ядами на производстве и работ, связанных с физической и психоэмоциональной нагрузкой. В период активации болезни больные должны соблюдать постельный режим. Кроме того, не рекомендуется прием транквилизаторов, седативных средств, анальгетиков, желчегонных препаратов. Категорически запрещены физиопроцедуры на область печени и бальнеотерапия.

### **Лечебное питание**

При хроническом вирусном гепатите показана диета № 5, которая содержит: белков –100 г, углеводов – 450 г, жиров - 80 г. В периоде ремиссии больному разрешаются вегетарианские супы, нежирные сорта мяса (кролик, говядина, курица) и рыбы в отварном, запеченном виде, творог и его продукты, молоко во всех видах. Также рекомендуют сливочное и растительное масло, сметана, овощи в виде салатов и гарниров, фрукты и соки из них, сахар, мед, варенье, некрепкий чай с молоком. Из рациона исключаются жирные сорта мяса и рыбы, острые и соленые закуски, копчености, бобовые, шпинат, щавель, кислые фрукты, крепкий кофе, какао. Пища принимается небольшими порциями 4-5 раз в день.

При выраженном обострении хронического активного гепатита с высокой степенью активности и при наличии диспептических явлений рекомендуется диета № 5а (из протертых блюд), механически и химически щадящая. Овощи и зелень дают в протертом виде, мясо в виде фрикаделек, паровых котлет. Грубую растительную клетчатку исключают. Количество жиров ограничивают до 70 г.

## Противовирусное лечение

Это лечение проводится в фазе репликации вируса, оно сокращает сроки этой фазы, приводит к эрадикации вируса, способствует переходу патологического процесса в интегративную фазу, предупреждает развитие цирроза печени, возможно рака печени. Применяются следующие противовирусные препараты: интерфероны, индукторы интерферона и химиопрепараты.

**Интерфероны** – это группа низкомолекулярных пептидов, обладающих противовирусной, противоопухолевой и иммунорегулирующей активностью. Выделяют 2 типа интерферонов: I тип –  $\alpha$ -интерферон и  $\beta$ -интерферон, II тип-  $\gamma$ -интерферон.  $\alpha$ -Интерферон обладает преимущественно противовирусным и антипролиферативным эффектом. Препараты  $\alpha$ -интерферона широко применяются при лечении хронического вирусного гепатита.  $\beta$ -Интерферон обладает противовирусной активностью, в организме вырабатываются фибробластами, макрофагами.  $\beta$ -интерферон при лечении хронического вирусного гепатита в качестве монопрепарата используется редко из-за его малой эффективности, кроме того, в некоторых случаях он может приводить к неожиданному противоположному эффекту – нарушению иммунной функции, обострению гепатита.

$\gamma$ -Интерферон вырабатывается в организме Т-лимфоцитами и является универсальным эндогенным иммуномодулятором. Под его влиянием усиливается связывание антигенов клетками, экспрессия антигенов HLA, продукция иммуноглобулинов, повышается фагоцитарная активность макрофагов и их взаимодействие с лимфоцитами. В больших дозах он может оказывать тормозящее действие на иммунные реакции. Методика лечения хронического вирусного гепатита  $\gamma$ -интерфероном еще не разработана.

В настоящее время для лечения **хронического вирусного гепатита В** применяются препараты  $\alpha$ -интерферона, полученные рекомбинантным путем – интрон А, реаферон, роферон и при этом существуют разные методы лечения.

Интрон назначается по 5 млн МЕ 5-7 раз в неделю или по 10 млн МЕ 3 раза в неделю, длительность лечения составляет 4-6 месяцев. Оптимальным считается последний вариант, препарат вводится в/м или п/к.

Критериями эффективности лечения являются:

- исчезновение маркеров репликации вируса гепатита В;
- нормализация содержания в крови трансаминаз;
- улучшение гистологической картины в печени (исчезновение воспалительной инфильтрации, ступенчатых и фокальных некрозов и пролиферации желчных протоков).

К побочным эффектам при лечении этим препаратом относятся: гриппоподобные явления, умеренно выраженные цитопении, головные боли, депрессивные состояния, анорексия, иногда явления аутоиммунного тиреоидита, гипотиреоза.

Противопоказаниями к лечению интроном являются: декомпенсированный цирроз и сахарный диабет, тяжелые заболевания почек, легких, сердечно-сосудистые болезни, алкоголизм.

Реаферон назначают в фазе репликации, по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3-4 месяцев.

**Лечение хронического гепатита D** проводится такими же методиками как при ХВГ-В, но эффективность лечения гораздо ниже. Основным показанием к назначению  $\alpha$ -интерферона при хроническом вирусном гепатите D является высокая активность и применяют его по 5 млн МЕ 3 раза в неделю 3 месяца, при отсутствии эффекта - по 10 млн МЕ 3 раза в неделю до 12 месяцев.

**Лечение хронического гепатита С.** Интерферон применяется в фазе репликации, в частности интрон вводится по 3 млн МЕ 3 раза в неделю п/к или в/м в течение 6-12-18 месяцев, для коррекции холестаза возможно сочетание его с препаратами урсодезоксихолевой кислоты.

Критерии эффективности лечения: исчезновение маркеров фазы репликации HCV, нормализация уровня трансаминаз. Чем длительнее курс терапии, тем лучше результат. Есть также данные о хорошей эффективности сочетания  $\alpha$ -интерферона с цитокинами.

### Индукторы интерферона

В настоящее время широкое распространение получают интерлейкины и циклоферон.

При лечении ХВГ-В есть данные об эффективности интерлейкина-2, при применении которого отмечалось исчезновение маркеров вирусного гепатита В, повышение количества Т-хелперов. Иногда применяется комбинированное лечение интерлейкином-2 и катергеном.

Циклоферон выпускается в ампулах 12,5% - 2,0 мл, вводится в/м или в/в. Препарат вызывает образование интерферона  $\alpha$ -,  $\beta$  и  $\gamma$ -интерферонов в организме лейкоцитами, макрофагами, фибробластами, эпителиальными клетками и оказывает иммуномоделирующее действие. Применяется для лечения хронических вирусных гепатитов в/м по 2 мл на 1, 2, 4, 8, 10 и 12 день курса лечения.

### **Химиопрепараты**

Видарабин - противовирусный препарат, назначается по 7,5-15 мг в сутки в течение 3-х недель. Тормозит репликацию вируса гепатита В, вызывает стойкий эффект со снижением активности ДНК-полимеразы у 73% и исчезновением HBeAg у 40% больных.

К побочным эффектам препарата относятся нейромиопатия, пирогенные реакции.

Рибавирин активен в отношении РНК- и ДНК-вирусов, ингибирует отдельные этапы их репликации. Для лечения хронического гепатита В и С он применяется в дозе 1000-1200 мг в день в 2 приема в течение 3-4 месяцев. При его применении возможны побочные эффекты: абдоминальный дискомфорт, небольшая гемолитическая анемия. Монотерапия рибавирином оказалась малоэффективной, поэтому предпочтительнее сочетание его с интроном.

### **Иммунодепрессантная терапия**

Иммунодепрессантные препараты делятся на 2 группы:

1. Глюкокортикостероидные препараты.
2. Негормональные иммунодепрессанты (цитостатики).

### **Глюкокортикоидные препараты**

Вопрос о применении глюкокортикоидных препаратов при лечении хронического активного гепатита вирусной этиологии до сих пор остается спорным, так как кроме известных иммунодепрессивных и противовоспалительных свойств, они подавляют функцию макрофагов, а это подавляет элиминацию вируса из организма. Целесообразно при назначении глюкокортикоидных препаратов ограничить применение цитостатиков. Показанием к назначению глюкокортикоидных препаратов при высокой активности является тяжелое клиническое течение болезни с резкими изменениями функциональных проб и активности ферментов, и выявление при гистологическом исследовании мостовидных или мультилобарных некрозов гепатоцитов.

Начальная доза преднизолона составляет 20-30 мг в сутки. Снижение дозы производят не раньше чем через 3-4 недели при наличии положительной клинической и биохимической динамики, несмотря на то, что улучшение общего состояния больного отмечается уже через 1-2 недели. Дозу снижают медленно - по 2,5 мг через 7-10 дней под контролем состояния больного, уровня трансаминаз и сывороточных маркеров гепатита В. Кроме того, больной после достижения ремиссии получает поддерживающие дозы (10-15 мг) преднизолона постоянно в течение 8-10 месяцев, после чего дозу постепенно снижают на 2,5 мг ежемесячно. Иногда лечение продолжают 2-3 года. При лечении глюкокортикоидными препаратами необходимо помнить об их побочных эффектах. Учитывая возможность индуцирования репликации вируса гепатита В под влиянием глюкокортикоидов рекомендуют комбинировать их с противовирусными средствами. В частности, преднизолон назначается в дозе 40 мг в сутки в течение недели с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей, а затем подключается к лечению видарабин по 10-15 мг/кг парентерально на протяжении 20-25 дней. Такое лечение приводит к исчезновению ДНК-полимеразы и HBeAg из крови. Одновременно снижаются показатели трансаминаз и  $\gamma$ -глобулина, уменьшается активность и патологические морфологические изменения. Также было показано, что сочетанное применение интрона (в дозе 3-6 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 16 недель) с преднизолоном (по 20-30 мг в сутки в течение 4-12 недель) улучшает результаты по сравнению с монотерапией интроном.

### **Цитостатики**

Цитостатики обладают способностью подавлять иммунопатологический процесс, образование антител (в том числе аутоантител) и вызывать противовоспалительный эффект. Препаратом выбора является азатиоприн. Показанием к назначению цитостатиков при хроническом активном гепатите вирусной этиологии являются высокая степень активности и тяжелое клиническое течение, а также развитие системных побочных эффектов от приема преднизолона. Монотерапия хронического активного гепатита азатиоприном не проводится, необходимо обязательное сочетание его с глюкокортикоидными препаратами. Побочные эффекты от приема цитостатиков общеизвестны – это цитопении, обострение очагов инфекции, угнетающее влияние на половые железы, возможное ухудшение состояния печени. Также необходимо предупредить, что цитостатики при хроническом вирусном гепатите могут индуцировать репликацию вируса и назначать их надо только по строгим показаниям. При умеренной и минимальной степени активности патологического процесса иммунодепрессанты не назначаются.

### **Иммуномоделирующая терапия**

Есть данные об эффективности назначения этих препаратов, хотя сообщения об этом по данным литературы единичные. Реализуются следующие эффекты этих препаратов – стимулирующее и нормализующее влияние на иммунную систему, усиление клеточной иммунореактивности, устранение дефекта иммунной системы, что в конечном счете предполагает элиминацию вируса. Описаны случаи эффективного приема таких препаратов из этой группы как Д-пеницилламин, нуклеинат натрия, препараты вилочковой железы.

### **Метаболическая и коферментная терапия**

Применение препаратов данной группы по мнению некоторых авторов положительно влияет на функциональное состояние гепатоцитов. В качестве таких средств применяют поливитаминные сбалансированные комплексы (ундевит, декамевит), витамин Е, пиридоксальфосфат, липоевую кислоту, рибоксин, эссенциале.

### **Дезинтоксикационная терапия**

При тяжелом течении хронического активного гепатита вирусной этиологии с выраженными явлениями интоксикации проводится дезинтоксикационная терапия гемодезом, глюкозой и т.д.

### **Лечение хронического аутоиммунного гепатита («люпоидного») гепатита**

Программа лечения этой формы гепатита складывается из следующих мероприятий:

1. Лечебный режим.
2. Лечебное питание.
3. Иммунодепрессивная терапия.
4. Коферментная и метаболическая терапия.

Вирусная природа хронического аутоиммунного гепатита не доказана, не известны другие этиологические моменты, поэтому главным направлением в лечении больных хроническим аутоиммунным гепатитом является применение иммунодепрессивных средств. Препаратами выбора являются преднизолон и имуран, реже применяется делагил. Показанием к назначению этих препаратов являются следующие критерии:

- клинические критерии – тяжелое течение болезни с яркими клиническими признаками (желтуха, выраженные системные проявления, прекома, кома);
- биохимические критерии – увеличение уровня  $\gamma$ -глобулинов выше 30-40%, повышение уровня трансаминаз более чем в пять раз, повышение тимоловой пробы более чем в 3 раза;

- иммунологические критерии - увеличение содержания IgG выше 2000 мг/100 мл, высокие титры антител к гладкой мускулатуре, повышение хелперной активности, дефект супрессорной активности;
- морфологические критерии - наличие ступенчатых, мостовидных или мультилобулярных некрозов.

При лечении иммунодепрессантами препаратами используется одна из двух систем:

1. Монотерапия глюкокортикоидными препаратами. При этом начальная доза преднизолона составляет 30-40 мг в сутки, длительность терапии - 4-10 недель с последующим снижением дозы до поддерживающей – 10-20 мг, которую больные принимают в течение 6-ти месяцев и более, иногда до 4 лет, а некоторые - в течение всей жизни.

2. Комбинированная терапия глюкокортикоидных препаратов с истинными цитостатиками. При этом варианте терапии преднизолон с самого начала сочетают с азатиоприном с целью коррекции побочных эффектов преднизолона. Доза преднизолона в начале лечения составляет 15-25 мг и азатиоприна - 50-100 мг в сутки, в последующем поддерживающая доза их составляет 10 мг и 50 мг соответственно. Длительность лечения та же, что и при лечении только преднизолоном. При комбинированном лечении частота побочных эффектов и осложнений значительно реже.

Делагил – препарат из группы аминохинолиновых производных – обладает умеренным иммунодепрессивным действием. Его назначают при умеренно выраженной активности хронического аутоиммунного гепатита по 0,25–0,5 мг в сочетании с 10-15 мг преднизолона. В последующем дозу преднизолона снижают до 5 мг в сутки, а затем назначают только делагил. Длительность курса от 1,5 до 6 месяцев, а у отдельных больных – до 1,5–2 лет.

**Осложнения хронических вирусных гепатитов:** печеночная кома, цирроз печени, трансформация в рак печени.

**Показания к госпитализации:** высокая активность процесса, несмотря на проводимое этиопатогенетическое лечение, наличие осложнений.

**Прогноз:** зависит от степени выраженности активности процесса, от разновидности вируса, приведшего к хроническому гепатиту, от наличия осложнений и от эффективности проведенной ранее терапии.

### Диспансеризация

Диспансерное наблюдение больных хроническим вирусным гепатитом (хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом (вирусом) или хронический вирусный гепатит В без дельта-агента (вируса), хронический вирусный гепатит С, D) проводится врачом поликлиники (семейный врач, участковый терапевт). При легких формах хронического гепатита диспансеризация носит профилактический характер – ограничение физических нагрузок, рациональное трудоустройство, лечебное питание, поливитамиотерапия, лечение сопутствующих болезней.

Контрольные осмотры проводят в зависимости от активности болезни 1-4 раза в год. Гастроэнтеролог и онколог консультируют по показаниям. Функциональные пробы (билирубин, холестерин, АЛТ, АСТ, общий белок и его фракции, осадочные пробы) проводят 1 раз в год, при необходимости – чаще. УЗИ печени, исследование крови больного на маркеры вирусных гепатитов – по показаниям.

При хроническом активном гепатите диспансеризация предусматривает режим с ограничением физических нагрузок, лечебное питание, трудоустройство. При тяжелом течении решается вопрос о группе инвалидности, продолжаются поддерживающие курсы иммунодепрессивной терапии.

Контрольные осмотры и лабораторные обследования проводятся каждые 3-4 месяца, а при продолжении иммунодепрессивной терапии – 1-2 раза в месяц.

### **Инфекционный мононуклеоз.**

Инфекционный мононуклеоз ( мононуклеоз Эпштейна-Барр, железистая лихорадка) – заболевание, вызываемое вирусом Эпштейна-Барр ( из семейства герпесвирусов).

Дифференциальную диагностику проводят с ВИЧ инфекцией, стрептококковой ангиной, вирусными гепатитами и лимфолейкозом. Выделяют три варианта течения – с лихорадкой, с ангиной и с увеличением лимфоузлов.

Наиболее часто встречается в возрасте 10-35 лет ( пик заболеваемости – в 15-25 лет).

#### **Эпидемиология.**

Заболеваемость мононуклеозом составляет 4-5 случаев на 2500 человек. Мононуклеоз встречается почти повсеместно. Болеют подростки и взрослые до 25 лет. Инкубационный период – около 4 недель. У маленьких детей часты стертые формы болезни. Возможно повторное заболевание.

Вырус Эпштейна-Барр выделяется со слюной в течение всего периода заболевания и нескольких месяцев ( иногда лет) после него. Даже после прекращения выделения вирус остается в организме.

Контагиозность не велика, поэтому больного не изолируют. Передача возбудителя возможна только при тесном общении, например при поцелуях или пользовании общей посудой.

#### **Клиническая картина.**

Жалобы на постепенное ( в течение 1-6 недель) нарастание слабости, лихорадка, головная боль, потеря аппетита, заложенность носа, дыхание через рот, гнусавость, боль в горле (85%), тошнота, рвота, сыпь (5%), дисфункция ЖКТ.

#### **Данные физикального обследования.**

Фарингит (от катарального до некротического) , петехии на небе, увеличение лимфоузлов, особенно латеральных шейных, пятнисто-папулезная сыпь, спленомегалия (50%), желтуха и гепатомегалия (5-10%), клинические и биохимические признаки гепатита.

#### **Лабораторные исследования.**

Лабораторные данные подтверждающие диагноз: абсолютный лимфоцитоз, атипичные мононуклеары в мазке крови, положительная проба Пауля –Буннеля ( появление гетерофильных антител).

#### **Лечение.**

Лечение симптоматическое: постельный режим, аспирин или парацетамол внутрь, растворимый аспирин или 30% глюкоза для полосканий, отказ от алкоголя и жирной пищи, при неврологических осложнениях, тромбоцитопении, угрозе обструкции дыхательных путей – кортикостероиды.

#### **Прогноз.**

Заболевание чаще протекает без осложнений и заканчивается выздоровлением через 6-8 недель. Основные симптомы исчезают через 2-3 недели. Освобождение от работы дают на месяц.

#### **« Желтая лихорадка».**

Вирусная инфекция, встречается в тропических районах Африки и Южной Америки.

Клинические проявления разнообразны. Начинается с высокой лихорадки, головной боли.

Характерны покраснение лица, артралгия, дисфункция ЖКТ, брадикардия ( симптом Фаже). Затем наступает период мнимого выздоровления, который сменяется новым повышением температуры. Нарастает желтуха, появляются протеинурия и кровотечения из десен. При легком течении желтая лихорадка напоминает грипп.

#### **Паразитарные заболевания.**

##### **Токсоплазмоз.**

Возбудитель заболевания паразит *Toxoplasma gondii*. Распространение повсеместно, однако заболевание встречается редко. Основные хозяева – кошки, свиньи, овцы – выделяют возбудитель с фекалиями. Человек ( промежуточный хозяин) заражается при употреблении инфицированной пищи. Выделяют острую и хроническую форму токсоплазмоза. Наиболее тяжелое течение наблюдается при иммунодефиците.

##### **Клиническая картина.**

Ниже перечислены 5 вариантов течения токсоплазмоза.

1. Увеличение лимфоузлов ( чаще всего).
2. Увеличение лимфоузлов и лихорадка – мононуклеозоподобный синдром.
3. Острый токсоплазмоз. По течению напоминает острый лейкоз или инфекционный мононуклеоз. Характерны лихорадка, сыпь, миокардит, пневмонит, хориоретинит и гепатоспленомегалия.
4. Хронический токсоплазмоз. Наблюдается головная боль, ригидность затылочных мышц, миалгия. Наиболее тяжело протекает заболевание при поражении ЦНС.
5. Врожденный токсоплазмоз. Редкое заболевание, при нем почти всегда поражается ЦНС. Прогноз неблагоприятный. Часто развивается менингоэнцефалит.

#### **Диагностика.**

Применяются серологические исследования, чувствительность и специфичность их высока.

#### **Лечение.**

Применяется сульфадиазин. Во время беременности применяют спирамицин. При бессимптомном и легком течении лечение не показано, за исключением детей до 5 лет ( для предотвращения хориоретинита).

#### **Амебиаз.**

Амебиаз диагностируют по эпидемиологическим ( посещение эндемического района) и клиническим признакам ( понос с выделением крови и слизи). Осложнения амебиаза – молниеносная форма колита, амебома ( утолщение стенки кишки за счет воспалительной инфильтрации и грануляции) и абсцесс печени.

## **ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ**

Цирроз печени – это хроническое полиэтиологическое диффузное прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся значительным уменьшением количества функционирующих гепатоцитов, нарастающим фиброзом, перестройкой нормальной структуры паренхимы и сосудистой системы печени, появлением узлов регенерации и развитием в последующем печеночной недостаточности и портальной гипертензии. По заключению группы экспертов ВОЗ, цирроз печени определяют как процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией органа в аномальные узелки в результате:

- непрерывного некроза паренхимных клеток, поддерживающего хроническое воспаление;
- непрерывной регенерации печеночных клеток;
- несбалансированного фиброгенеза;
- нарушения архитектоники печеночной доли с появлением ложных долек во всей печени.

Последнее десятилетие отмечено ростом числа больных циррозом печени, что обусловлено в основном увеличением заболеваемости вирусным гепатитом и ростом числа людей, злоупотребляющих алкоголем. По данным ВОЗ, частота заболевания по результатам вскрытий колеблется от 1 до 11%, составляя в среднем 2-3%.

Особой формой цирроза печени является билиарный цирроз, развивающийся в результате длительного поражения желчных путей и холестаза. Различают первичный и вторичный билиарный цирроз печени. Первичный билиарный цирроз печени – это аутоиммунное заболевание печени, проявляющееся в виде малосимптомного хронического деструктивного негнойного холангита, далее проходящее стадию холестаза, которая завершается формированием цирроза. Распространенность заболевания составляет 23-50 человек на 1 млн. взрослого населения, болеют в основном женщины в возрасте 40-60 лет.

#### **Этиология**

К наиболее частым причинам развития распространенных форм цирроза печени относятся вирусная инфекция и хроническая интоксикация алкоголем. Эти этиологические факторы определяют развитие более 80% циррозов печени.

## **1. Вирусный гепатит**

Этиологическая роль вирусного гепатита в развитии цирроза печени убедительно доказана в работах отечественных и зарубежных ученых. Например, Е.М. Тареев отводил вирусному гепатиту в этиологии цирроза печени такую же роль, какая принадлежит ревматизму в развитии пороков сердца. Исходом в цирроз печени может закончиться хронический гепатит В, С, D и, вероятно, G, а также аутоиммунный гепатит, прогноз при котором значительно серьезнее, чем при вирусном гепатите.

## **2. Хроническая алкогольная интоксикация**

В среднем, цирроз печени развивается обычно через 10-15 лет после начала злоупотребления алкоголем. Острый алкогольный гепатит, особенно перенесенный повторно, существенно ускоряет и увеличивает вероятность развития алкогольного цирроза печени.

## **3. Генетически обусловленные нарушения обмена веществ**

**Дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина.**  $\alpha_1$ -Антитрипсин представляет собой гликопротеин, синтезируемый в печени, который ингибирует трипсин, коллагеназу, эластазу, химотрипсин и плазмин. В крови больных снижена концентрация  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_1$ -глобулина, при этом в печени имеются отложения  $\alpha_1$ -антитрипсина и образуются антитела к нему. Вероятно, недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина в сыворотке крови и отложения его в гепатоцитах делают печень особенно чувствительной к повреждающему влиянию алкоголя и других гепатотропных токсинов, нарушается синтез и транспортировка белков. При  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности наиболее часто развивается первичный билиарный цирроз печени.

**Дефицит галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы.** Врожденное отсутствие галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы является редким нарушением, проявляющимся галактоземией. При этом формируется ранний детский цирроз печени, клиническая картина которого включает в себя асцит и симптомы портальной гипертензии.

**Дефицит фермента амило-1,6-гликозидазы** приводит к развитию болезней накопления гликогена и циррозу печени.

**Гемохроматоз и гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Вильсона-Коновалова)** – эти заболевания генетически обусловлены и могут привести к развитию цирроза печени.

## **4. Химические токсические вещества и лекарственные средства**

Цирроз печени может возникать при длительном употреблении некоторых лекарственных веществ (метилдофа, изониазид, препараты, содержащие мышьяк, цитостатики, стероидные анаболические препараты и др.). Кроме того, на формирование цирроза печени влияют химические токсические вещества (промышленные яды, соли тяжелых металлов, грибные яды, афлатоксины).

## **5. Обструкция внепеченочных и внутрипеченочных желчных путей**

Различные нарушения эвакуации желчи на уровне крупных внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков (желчнокаменная болезнь, воспалительные и рубцовые сужения желчевыводящих путей, врожденные пороки развития внепеченочных желчных путей, опухоли гепатопанкреатодуоденальной зоны и т. д.) также могут приводить к развитию вторичного билиарного цирроза печени.

## **6. Длительный венозный застой в печени**

Развитию цирроза печени способствует длительный венозный застой в печени, обусловленный недостаточностью кровообращения, констриктивным перикардитом и эндофлебитом печеночных вен.

## 7. Болезнь Рандю-Ослера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия)

Болезнь Рандю-Ослера является редкой причиной цирроза печени, который считается специфическим проявлением этого заболевания.

Около 50% всех циррозов печени развиваются под влиянием нескольких этиологических факторов. Частота циррозов неизвестной этиологии (**криптогенных**) достигает 25-30%. Диагноз криптогенного цирроза будет ставиться реже по мере роста специфических диагностических тестов.

### Патогенез

Центральным звеном в патогенезе цирроза печени является механизм самопрогрессирования и стимуляция образования соединительной ткани. Массивные или субмассивные некрозы печеночной паренхимы служат пусковым фактором в морфогенезе циррозов. На месте погибших печеночных клеток образуется органический рубец, сосуды портального тракта приближаются к центральной вене, вследствие чего создаются условия для перехода крови из печеночной артерии и воротной вены в центральную вену, минуя синусоиды расположенных рядом неповрежденных участков печени. Ток крови в обход синусоидов неповрежденных участков печени приводит к их ишемизации, а затем и к некрозу, при котором выделяются вещества, стимулирующие регенерацию печени. В последующем развиваются узлы регенерации, которые сдавливают сосуды и способствуют дальнейшему нарушению кровотока в печени. Продукты распада гепатоцитов стимулируют воспалительный процесс, характеризующийся интенсивным фиброобразованием. Основные клинические проявления цирроза связаны с отложением фиброзной ткани по ходу синусоидов, из-за чего нарушается диффузия питательных веществ из сосудов в клетки печени. Вследствие этого вступает в действие «порочный круг»: гепатоциты без питания гибнут, и тем самым фиброгенез еще больше нарушает трофику гепатоцитов. Нарушение архитектоники печеночной долики приводит к появлению ложных долек, в которых изменено взаимоотношение портальных сосудов и центральной вены. Они окружены соединительнотканнми септами, содержащими сосуды, соединяющие центральные вены с ветвями печеночной вены (внутрипеченочные порто-кавальные шунты). Кровь поступает сразу в систему печеночной вены, минуя паренхиму ложных долек, что приводит к ишемии и некрозу.

В патогенезе первичного билиарного цирроза ведущую роль играют аутоиммунные клеточные реакции по типу «трансплантат против хозяина». В качестве трансплантата выступает собственная печень больного. Формируются иммунные комплексы, содержащие гепатобилиарные и митохондриальные антигены, антимитохондриальные антитела и C<sub>3</sub> – фракцию комплемента. Иммунные комплексы в большом количестве циркулируют в крови и откладываются в желчных протоках, вызывая иммунное воспаление – аутоиммунный небактериальный холангит и холангиолит. У 80-100% больных первичным билиарным циррозом печени выявляются антимитохондриальные антитела. Наряду с ними обнаруживаются антиядерные антитела, антитела к компонентам гладкой мускулатуры, антитела к компонентам желчных протоков, ревматоидный фактор и т. д.

Основные механизмы развития портальной гипертензии (повышение давления в бассейне воротной вены):

- постсинусоидальный блок кровотока в печени (сдавление разветвлений воротной вены узлами регенерирующих гепатоцитов или разрастаниями фиброзной ткани)
- перисинусоидальный фиброз
- наличие артериовенозных анастомозов во внутридольковых соединительнотканнми септах (передача печеночного артериального давления на воротную вену)
- портальная инфильтрация и фиброз
- повышение притока крови к печени

Вследствие портальной гипертензии развиваются важнейшие клинические проявления цирроза печени – порто-кавальные анастомозы, асцит и спленомегалия.

Продолжающееся действие первичного патогенного этиологического фактора, аутоиммунных процессов и гемодинамические расстройства в печени могут привести к развитию синдрома печеночно-клеточной недостаточности, который объясняется уменьшением массы функционирующих гепатоцитов и снижением их функциональной активности.

Помимо этого, в патогенезе циррозов печени большое значение имеет активация перекисного окисления липидов, образование свободных радикалов и перекисей, которые повреждают гепатоциты и способствуют их некрозу. В последние годы появились сообщения о роли кейлонов в патогенезе циррозов печени. Кейлоны - это тканеспецифические митотические ингибиторы, которые контролируют рост тканей, подавляя клеточное деление. Они являются пептидами или гликопептидами и обнаруживаются в клетках всех тканей. Предполагается, что кейлоны способствуют развитию узлов регенерации при циррозе печени.

### **Морфология**

По международной классификации хронических диффузных заболеваний печени различают следующие морфологические формы циррозов печени: микронодулярный, макронодулярный, смешанный и неполный септальный. Для микронодулярного цирроза характерны узлы регенерации диаметром менее 3 мм и перегородками одинаковой ширины. Макронодулярному циррозу свойственны крупные (до 5 см в диаметре) узлы и полиморфные септы. Смешанный цирроз печени сочетает в себе черты микро- и макронодулярного цирроза и в большинстве случаев представляет собой промежуточную стадию перехода микронодулярного цирроза в макронодулярный. При неполном септальном циррозе в узлах отчетливо видны узлы регенерации, между крупными узлами имеется тонкая, иногда неполная, перегородка, связывающая участки портальных трактов, некоторые из которых заканчиваются слепо, не образуя типичные псевдодольки. Цирроз вирусной этиологии чаще имеет признаки макронодулярного типа, а алкогольный цирроз – микронодулярного типа.

При первичном билиарном циррозе макроскопически печень несколько увеличена, зеленоватого цвета, в воротах печени определяются увеличенные лимфатические узлы.

По данным пункционной биопсии выделяют 4 стадии первичного билиарного цирроза печени:

1. Хронический негнойный деструктивный холангит, характеризующийся воспалением и деструкцией междольковых и септальных желчных протоков с гранулематозной реакцией.

2. Пролиферация холангиол и перидуктулярный фиброз наступает вслед за деструкцией междольковых и септальных протоков.

3. Фиброз стромы при наличии воспалительной инфильтрации паренхимы печени. В этой стадии формируются соединительнотканые тяжи, отходящие от портальных трактов и соединяющие между собой соседние тракты (портопортальные септы) и центральные вены с портальными трактами (портоцентральные септы).

4. Заключительная стадия характеризуется всеми признаками крупноузлового или смешанного цирроза печени с выраженным холестазом на фоне обеднения паренхимы желчными канальцами.

### **Классификация цирроза печени (А. С. Логинов, Ю. Е. Блок, 1987)**

#### **Этиологические варианты**

- Вирусный
- Алкогольный
- Аутоиммунный
- Токсический
- Генетический
- Кардиальный

- Вследствие внутри- и внепеченочного холестаза
- Криптогенный

### **Морфологические варианты**

- Макронодулярный
- Микронодулярный
- Смешанный
- Неполный септальный
- Билиарный

### **Стадия портальной гипертензии**

- Компенсированная
- Стадия начальной декомпенсации
- Стадия выраженной декомпенсации

### **Стадия печеночно-клеточной недостаточности**

- Компенсированная (начальная)
- Субкомпенсированная
- Декомпенсированная

### **Активность и фаза**

- Обострение (активная фаза): активность минимальная, умеренная, выраженная
- Ремиссия (неактивная фаза)

### **Течение**

- Медленно прогрессирующее
- Быстро прогрессирующее
- Стабильное

## **Клиника**

Клинические проявления цирроза печени варьируют в зависимости от этиологии, стадии развития цирротического процесса, степени нарушения функции печени, выраженности и характера портальной гипертензии, активности воспаления. Несвоевременная диагностика цирроза печени приводит к тому, что у многих больных заболевание диагностируется лишь при развитии осложнений или выраженных обострений болезни в терминальной стадии. Сложность ранней диагностики циррозов печени в большей степени обусловлена разнообразием его первых клинических проявлений.

Больные циррозом печени жалуются на тупые боли в правом подреберье и подложечной области, усиливающиеся после приема пищи и физической нагрузки, повышенную утомляемость, вздутие живота, тошноту, иногда рвоту, периодическое потемнение цвета мочи, частый жидкий стул, особенно после приема жирной пищи, похудание, зуд кожи. Болевой синдром обусловлен растяжением глиссоновой капсулы увеличенной печенью и вовлечением ее в воспалительный процесс.

Кожный зуд – наиболее характерный начальный симптом первичного билиарного цирроза печени, наблюдающийся у большинства больных. Он обусловлен высоким уровнем в крови желчных кислот. Соли желчных кислот накапливаются в коже и вызывают раздражение окончаний кожных нервов. В начале заболевания кожный зуд может носить перемежающийся

характер, затем становится постоянным и усиливается после теплой ванны и по ночам. Кожный зуд сочетается с желтушным окрашиванием кожи и склер, но у некоторых больных он предшествует желтухе, иногда за несколько месяцев и даже лет. Ксантелазмы (узловатые образования мягкой консистенции, обусловленные отложением холестерина) чаще выявляются при первичном билиарном циррозе печени и локализуются преимущественно в области верхних век, но могут обнаруживаться также на ладонях, груди, спине, разгибательной поверхности локтей, коленных суставов, ягодицах

При осмотре больных часто выявляется похудание, связанное с уменьшением запасов жира и мышечной массы, особенно у страдающих алкоголизмом. Атрофия мышц обусловлена уменьшением синтеза белка в мышцах, что связано с нарушением белкового обмена в организме в целом.

Желтуха обусловлена нарушением способности гепатоцитов осуществлять метаболизм билирубина. Раньше всего она появляется на склерах, нижней поверхности языка, небе, затем – на лице, ладонях, подошвах, и, наконец, окрашивается вся кожа. Желтушное окрашивание кожи имеет свои оттенки в зависимости от длительности существования желтухи. В самом начале кожа оранжево-желтая, затем она приобретает зеленовато-желтый цвет, а очень длительная желтуха приводит к коричневато-бронзовой окраске кожи.

Увеличение околоушных слюнных желез и контрактура Дюпюитрена могут встречаться при алкогольном циррозе печени.

У больных циррозом печени также наблюдаются ретракция век и отставание верхнего века от глазного яблока, на коже обнаруживаются геморрагические сыпи различного характера, часто бывают кровотечения, обусловленные поражением печени и нарушением выработки свертывающих факторов крови.

Помимо этого, при осмотре выявляются малые признаки заболевания, обусловленные гиперэстрогемией (цирротически измененная печень плохо участвует в метаболизме эстрогенов) и усилением периферического превращения андрогенов в эстрогены: «сосудистые звездочки» (телеангиэктазии в виде паучков на коже верхней половины туловища), ангиомы у края носа, в углу глаз, эритема ладоней, лакированный язык бруснично-красного цвета.

У 10-18% больных циррозом печени выявляются язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, которые большей частью протекают бессимптомно, нередко развиваются хронический гастрит и рефлюкс – эзофагит. Хронический рецидивирующий панкреатит, обызвествление поджелудочной железы и дисбактериоз тонкой кишки часто встречаются при алкогольном циррозе печени.

Часто имеют место спленомегалия и гиперспленизм, который проявляется синдромом панцитопении (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), печень увеличена, плотная, нередко бугристая, с острым краем.

**Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы** обнаруживаются в виде: увеличения сердечного выброса, частоты сердечных сокращений и снижения общего периферического сосудистого сопротивления и артериального давления. Дистрофия миокарда проявляется сердцебиениями, расширением границы сердца влево, глухостью тонов и одышкой; на ЭКГ – снижением интервала ST, изменением волны T (снижение, двуфазность, в тяжелых случаях – инверсия).

Поражение центральной нервной системы проявляется симптомами токсической энцефалопатии, которая характеризуется астенией, нарушением сна, снижением памяти, головными болями и апатией.

Большие изменения могут претерпевать почки. В частности, **гепаторенальный синдром** (стойкая функциональная почечная недостаточность, не исчезающая при коррекции гиповолемии) проявляется постепенным нарастанием в плазме крови креатинина, мочевины; олигоурией, последующим развитием гиперкалиемии и метаболического ацидоза.

**При декомпенсированном циррозе печени** преимущественно изменяется функциональное состояние половых желез у мужчин, что проявляется в снижении содержания в крови тестостерона, повышении эстрогенов, пролактина, глобулина, связывающего половые гормоны. У женщин наблюдаются нарушение менструального цикла, атрофия грудных желез, снижение полового влечения, а у мужчин - гипогонадизм (атрофия яичек, полового члена,

уменьшение выраженности вторичных половых признаков, половая слабость), гинекомастия, феминизация.

У половины больных циррозом печени обнаруживаются нарушения углеводного обмена в виде снижения толерантности к углеводам, что сопровождается повышенным содержанием в крови инсулина.

Для билиарного цирроза печени характерна системность поражения различных внутренних органов (синдром Шегрена, эндокринные нарушения, полигландулярный синдром и т. д.) и частое сочетание с другими хроническими заболеваниями, преимущественно аутоиммунной природы – ревматоидным полиартритом, тиреоидитом Хашимото, миастенией, аутоиммунной тромбоцитопенией.

Помимо клинических проявлений основного заболевания, при циррозе печени наблюдаются два основных синдрома: **печеночно-клеточная недостаточность и портальная гипертензия**. Тяжесть этих двух синдромов определяет прогноз и тактику лечения. Прогрессирование портальной гипертензии приводит к появлению и усугублению гипоальбуминемии, задержке натрия и воды на фоне имеющегося вторичного гиперальдостеронизма, что влечет за собой появление асцита. Определяются увеличение в размерах живота, отек мошонки, расширение подкожной венозной сети на верхнебоковых поверхностях живота справа и в области грудины, спленомегалия, прогрессирующее похудание и признаки полигиповитаминоза при достаточно полноценном питании. **Декомпенсированная стадия портальной гипертензии** характеризуется геморрагическим синдромом, значительным гиперспленизмом, резко выраженным расширением вен нижней трети пищевода и желудка, кровотечениями из них, отеками, асцитом и развитием энцефалопатии.

**Стадия декомпенсации печеночно-клеточной недостаточности** включает в себя следующие клинические проявления: выраженная слабость, значительное падение массы тела, желтуха, кожный зуд, геморрагический синдром, отеки, асцит, печеночный запах изо рта и симптомы печеночной энцефалопатии.

**Различают низкую, среднюю и высокую степень активности цирроза**. О степени активности процесса судят по комплексу клинико-лабораторных показателей и гистологических изменений печени. Для определения степени активности цирроза наибольшее диагностическое значение придают уровню активности аминотрансфераз, содержанию  $\gamma$ -глобулинов, альбумина, билирубина, показателям осадочных проб, морфологическим данным.

### Осложнения цирроза печени

1. Энцефалопатия с развитием печеночной комы.

Степени печеночной комы:

I степень (прекома) - немотивированное ухудшение настроения или эйфория, кратковременные легкие затемнения сознания, сонливость днем, бессонница ночью, проявления повышенной кровоточивости.

II степень (состояние, угрожающее развитию комы) - сознание спутанное, нарушение ориентировки в окружающем, периодические делириозные состояния, тремор, изменения тонуса мышц, рефлексы повышены. Появляются начальные нарушения дыхания.

III степень (кома) - сознание отсутствует. Рефлексы снижены или отсутствуют, дыхание глубокое, шумное, нередко «печеночный» запах изо рта.

2. Профузные кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.
3. Кровотечения из варикозно расширенной нижней геморроидальной вены.
4. Тромбоз воротной вены.
5. Присоединение вторичной бактериальной инфекции (пневмония, сепсис, перитонит).
6. Прогрессирующая печеночно-почечная недостаточность.
7. Трансформация цирроза печени в цирроз - рак.

## Лабораторные данные

- анемия наблюдается обычно при декомпенсированном циррозе печени; при развитии синдрома гиперспленизма – панцитопения;
- в периоде обострения цирроза – лейкоцитоз и увеличение СОЭ;
- протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия выявляются в активной фазе болезни и при развитии гепаторенального синдрома;
- отмечаются гипербилирубинемия, гипоальбуминемия, гипер  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинемия, высокие показатели тимоловой и низкие показатели сулемовой проб, гипопротромбинемия, высокая активность аланиновой аминотрансферазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и органоспецифических ферментов печени. Эти изменения более выражены в активной и декомпенсированной фазах цирроза печени, а также при развитии печеночно-клеточной недостаточности.

Биохимические проявления воспалительного процесса (увеличение содержания в крови гаптоглобина, фибрина, сиаловых кислот и серомукоида) выражены при активном циррозе печени.

Биохимический синдром холестаза характеризуется гипербилирубинемией преимущественно за счет увеличения конъюгированной фракции билирубина; при полном прекращении оттока желчи гипербилирубинемия достигает 250-340 мкмоль/л, отмечается увеличение содержания в крови щелочной фосфатазы (3-5 кратное повышение), лейцинаминопептидазы, гамма-глутамилтранспептидазы, желчных кислот, меди, холестерина,  $\beta$ -липопротеинов, уменьшение содержания в крови железа. Помимо этого, чрезвычайно характерно обнаружение антимитохондриальных антител, которые выявляются уже на ранних стадиях первичного билиарного цирроза печени.

При иммунологических исследованиях выявляются снижение активности и количества Т-лимфоцитов – супрессоров, повышение уровня иммуноглобулинов, гиперчувствительность Т-лимфоцитов к печеночному специфическому липопротеину. Эти изменения более выражены в активной фазе цирроза печени.

## Инструментальные методы исследования

При ультразвуковом исследовании признаками цирроза являются неравномерная плотность ткани печени и участки повышенной эхогенности. Хвостатая доля оказывается увеличенной. Тем не менее, до появления асцита данные УЗИ не позволяют диагностировать цирроз. Узлы регенерации могут напоминать участки очагового поражения печени. Для исключения их злокачественной природы необходимо динамическое наблюдение или определение уровня  $\alpha$ -фетопротеина.

Проведение компьютерной томографии позволяет оценить размеры печени и выявить неровность ее поверхности, обусловленную узлами. На компьютерных томограммах невозможно отличить узлы регенерации от остальной ткани печени. Компьютерная томография дает возможность после внутривенного введения контрастного вещества визуализировать воротную и печеночную вены, а также коллатеральные сосуды и увеличенную селезенку - достоверные признаки портальной гипертензии. Возможно выявление асцита, жировой инфильтрации, повышения плотности ткани печени, вызванного отложением железа, объемных образований. Кроме того, под контролем компьютерной томографии можно выполнить прицельную биопсию печени с минимальным риском.

Морфологическая диагностика цирроза печени с помощью слепой пункционной биопсии очень сложна. Частота ложноотрицательных результатов достигает 15-20% в связи с неравномерностью поражения органа, а также в случаях крупноузлового цирроза, когда мультилобулярная долька занимает большую часть препарата. Противопоказаниями к биопсии печени являются наличие геморрагического синдрома или измененные лабораторные показатели, характеризующие состояние коагуляции (скорость свертывания крови, снижение протромбина, тромбоэластограмма и др.). Биопсию печени необходимо отсрочить до снижения выраженных проявлений активности процесса. Асцит также является относительным противопоказанием к

проведению биопсии печени, так как он может явиться причиной осложнений, в частности кровотечений.

При гистологическом исследовании биоптатов цирротической печени может быть выявлен целый ряд этиологических маркеров. Так, вирусный цирроз печени чаще крупноузловой, мультилобулярный. В гепатоцитах могут быть обнаружены орсеин-положительные включения, а с помощью иммуногистохимических методов – HbsAg в цитоплазме и HbcAg в ядрах. Цирроз печени алкогольной этиологии обычно мелкоузловой, монолобулярный, гепатоциты содержат большое количество жира, часто образуются жировые кисты, выражен перипортальный фиброз, в воспалительном инфильтрате многочисленные полиморфно-ядерные лейкоциты, в звездчатых ретикулоэндотелиоцитах и гепатоцитах нередко выявляется гемосидерин. Диагностическое значение имеют отсутствие портальных трактов, нарушение сосудистого рисунка, выявление веточек печеночной артерии, не сопровождаемых ветвями воротной вены, наличие узлов с фиброзными септами, неоднородность размеров и внешнего вида гепатоцитов в различных участках, утолщение печеночных балок.

Холангиография (инфузионная холангиография выполняется при гипербилирубинемии, не превышающей норму в 3-4 раза; ретроградная эндоскопическая или чрескожная чреспеченочная) позволяет выявить неизмененные внепеченочные желчные ходы.

При сцинтиграфии выявляются снижение поглощения радиофармацевтического препарата, его неравномерное распределение и поглощение селезенкой, костным мозгом, узлы не визуализируются.

Эзофагогастродуоденофиброскопия, рентгеноскопия пищевода и желудка выявляют варикозно расширенные вены пищевода и желудка, хронический гастрит, а у ряда больных - язву желудка или 12-перстной кишки.

### **Дифференциальная диагностика**

Дифференциальная диагностика цирроза должна проводиться с болезнями печени (жировой гепатоз, хронические гепатиты, рак, опухоли печени, амилоидоз, кисты печени и др.), саркоидозом, первичным гемохроматозом, заболеваниями, вызывающими асцит (КБС, пороки сердца, нефротический синдром и др.), с метастатическим поражением печени при злокачественных новообразованиях, гемобластозами, инфекционными и паразитарными заболеваниями (сифилис, туберкулез, бруцеллез, инфекционный мононуклеоз).

### **Диагностические критерии цирроза печени (как исхода постнекротического вирусного гепатита)**

1. В анамнезе – вирусный гепатит.
2. Желтуха.
3. Лихорадка.
4. Гепатоспленомегалия, гиперспленизм.
5. Признаки портальной гипертензии в стадии сформировавшегося цирроза.
6. Синдром гепатоцитолита.
7. Синдром печеночно-клеточной недостаточности.
8. Обнаружение серологических маркеров вирусов (HbsAg, HbcAg, HbeAg, HbdAg).
9. Биопсия печени: появление большого количества ступенчатых некрозов, резко выраженная гидropическая дистрофия, большое количество очаговых скоплений, гистиолимфоидных инфильтратов, узлы регенерации больше 3 мм с «ложными» дольками и шунтами между портальной системой и системой печеночных вен, нарушение нормальной архитектоники печени.

### **Диагностические критерии алкогольного цирроза печени**

1. Злоупотребление алкоголем в анамнезе.

2. Раннее появление симптомов портальной гипертензии.
3. Геморрагические проявления по петехиально-пятнистому типу.
4. Печеночная энцефалопатия.
5. Алкогольные стигмы.
6. Палочкоядерный сдвиг, диспротеинемия, увеличение аланиновой трансаминазы, увеличение  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, синдром портокавального шунтирования крови.
7. Биопсия печени: тонкие одинаковой ширины соединительнотканые септы, псевдодольки, узелки регенерации до 3 мм, баллонная дистрофия гепатоцитов, выраженный фиброз, центролобулярный склероз, корригирующий со степенью портальной гипертензии.

## Диагностические критерии билиарного цирроза печени

1. Наличие в анамнезе первичного склерозирующего холангита.
2. Наличие внутриспеченочного холестаза (желтуха, кожный зуд).
3. Увеличение печени и селезенки.
4. Остеопороз, геморрагические проявления по петехиально-пятнистому типу, ксантомы, ксантелазмы.
5. В развернутой стадии проявления портальной гипертензии.
6. Увеличение СОЭ, Ig M, появление аутоантител к компонентам митохондрий, ядер.
7. Биопсия печени: негнойное воспаление междольковых желчных ходов, их разрушение, пролиферация эпителия желчных протоков, проникающих за пограничную пластинку и окруженных лимфоидными клетками, лейкоцитами, фибробластами, нарушение дольковой структуры печени с формированием ложных долек. В портальных трактах запустевают мелкие желчные протоки, обнаруживают перидуктулярный и перилобулярный фиброз.

## Лечение

Лечебная программа при циррозе печени включает:

1. Этиологическое лечение.
2. Лечебный режим.
3. Лечебное питание.
4. Улучшение метаболизма гепатоцитов.
5. Снижение активности патологического процесса и подавление аутоиммунных реакций (патогенетическое лечение).
6. Угнетение синтеза соединительной ткани в печени.
7. Лечение отечно-асцитического синдрома.
8. Лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.
9. Лечение хронической печеночной энцефалопатии.
10. Лечение синдрома гиперспленизма.
11. Лечение синдрома холестаза.

Течение цирроза печени хроническое, прогрессирующее, с обострениями и ремиссиями и определяется активностью патологического процесса в печени, выраженностью синдромов печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии.

При малоактивных циррозах лекарственные препараты обычно не используются, за исключением поливитаминной терапии; наблюдение и лечение за такими больными осуществляет семейный врач.

В случае продолжающегося прогрессирования патологического процесса, выраженной активности цирроза печени, декомпенсации заболевания с выраженными проявлениями портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности, а также появления осложнений лечение проводится в стационаре.

## Этиологическое лечение

К сожалению, этиологическое лечение цирроза печени возможно лишь при некоторых формах заболевания, а в случаях далеко зашедших вариантов является малоэффективным. Прекращение употребления алкоголя существенно улучшает состояние печени при алкогольном циррозе печени. Противовирусная терапия применяется у больных компенсированным вирусным циррозом печени в фазе репликации вируса ( $\alpha$ -интерферон-2а подкожно или внутримышечно по 1 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 4-6 месяцев), что способствует уменьшению активности процесса. Устранение застойной сердечной недостаточности значительно уменьшает проявления заболевания при «кардиальном» варианте.

## Лечебный режим

Больным циррозом печени в стадии компенсации и вне обострения рекомендуется облегченный режим труда с кратковременным отдыхом в середине дня, исключаются физические и нервные перегрузки. Постельный режим показан при активности и декомпенсации цирроза печени. Категорически запрещается употребление алкогольных напитков, исключаются препараты с гепатотоксическим действием (антидепрессанты, цитостатики, транквилизаторы, барбитураты и т. д.), не рекомендуются печеночные экстракты, физиотерапевтические и тепловые процедуры на область печени, бальнеологические методы лечения, минеральные воды, лечебное голодание и желчегонные средства.

## Лечебное питание

Полноценное сбалансированное питание назначается в пределах стола № 5 с четырех- или пятиразовым питанием. Энергетическая ценность диеты составляет 2000-2800 ккал., в состав диеты включаются белок в количестве 1-1,5 г на 1 кг массы больного, жиры - 1 г на 1 кг массы, углеводы - 4-5 г на 1 кг массы и 4-6 г соли (при отсутствии отечно-асцитического синдрома), сахаристые и молочные послабляющие продукты (однодневный кефир, ряженка, ацидофилин, творожные пасты и др.) для предотвращения запоров.

Благотворное влияние на больных циррозом печени оказывают разгрузочные дни - питание ягодами (1,5 кг клубники, 1,5-2 кг малины), фруктами (1,5 кг яблок), творогом (400 г) с молоком (4 стакана).

Резкое сокращение белка в суточном рационе до 30-50 г при развитии энцефалопатии позволяет уменьшить образование аммиака и ароматических аминокислот, причем в период угрожающей печеночной комы белок из диеты полностью исключается. Количество жиров в суточном рационе составляет 80 г (преимущественно растительных), углеводов - 200-300 г, энергетическая ценность пищевых продуктов соответствует 500-1700 ккал.

При выраженном холестазе с резким уменьшением поступления желчи в кишечник количество жира ограничивают до 40-50 г в сутки, рекомендуются преимущественно растительные масла.

Больному с асцитом рекомендуется следующий состав диеты: белок - до 1 г на 1 кг массы больного (т.е. 70-80 г), в том числе 40-50 г белков животного происхождения; углеводы - 300-400 г; жиры - 80-90 г. Энергетическая ценность рациона составляет 1600-2000 ккал., содержание соли - 0,5-2 г в сутки в зависимости от выраженности отечно-асцитического синдрома. Количество жидкости при отсутствии почечной недостаточности - около 1,5 л в сутки, диурез должен поддерживаться на уровне не менее 0,5-1 л в сутки. При очень выраженном асците и отеках можно назначать бессолевой стол № 7.

## Улучшение метаболизма гепатоцитов

В целях улучшения метаболизма гепатоцитов при субкомпенсированном и декомпенсированном циррозах печени применяется лечение поливитаминными препаратами, которое проводится в течение 1-2 месяцев с повторением курса 2-3 раза в год, особенно в зимне-весенний период.

В субкомпенсированной стадии цирроза печени липоевую кислоту назначают внутрь по 0,025 г (1 таблетка) 4 раза в день после еды. Курс лечения составляет 45-60 дней. Рекомендуемая доза эссенциале составляет 1-2 капсулы 3 раза в день перед едой или во время еды в течение 30-40 дней.

В декомпенсированной стадии цирроза печени при энцефалопатии, асците или выраженном геморрагическом синдроме дозу липоевой кислоты увеличивают до 2-3 г в сутки, курс лечения - 60-90 дней. Прием внутрь сочетают с внутримышечными или внутривенными вливаниями 2-4 мл 2% раствора липоевой кислоты в течение 10-20 дней. Эссенциале принимают по 2-3 капсулы 3 раза в день одновременно с внутривенным капельным введением 10-20 мл 2-3 раза в сутки на 5% растворе глюкозы. Курс комбинированного лечения составляет от 3 недель до 2 месяцев. После

исчезновения явлений печеночно-клеточной недостаточности переходят к приему только капсул. Общая продолжительность курса лечения составляет 3-6 месяцев.

При развитии гепатоцеллюлярной недостаточности, выраженном холестатическом синдроме, прекоматозном состоянии проводится дезинтоксикационная терапия с помощью внутривенных капельных вливаний 300-400 мл гемодеза (на курс 5-12 трансфузий), 500 мл 5% глюкозы в день (вместе с 50-100 мг кокарбоксилазы). При выраженной гипоальбуминемии используют растворы альбумина (по 150 мл 10% раствора внутривенно капельно 1 раз в 2-3 дня, 4-5 вливаний). С дезинтоксикационной целью больным циррозом печени показано также внутривенное капельное вливание изотонического раствора натрия хлорида, раствора Рингера.

### **Патогенетическое лечение**

Для патогенетического лечения применяются глюкокортикоиды и негормональные иммунодепрессанты, которые должны назначаться только с учетом степени активности патологического процесса. Больным компенсированным или субкомпенсированным неактивным или с минимальной активностью циррозом печени глюкокортикоиды и иммунодепрессанты не показаны.

Глюкокортикоиды назначаются в активной стадии вирусного и при аутоиммунном циррозе печени, а также при выраженном гиперспленизме. Начальная суточная доза преднизолона при циррозах с умеренной активностью составляет 15-20 мг, при резко выраженной активности – 20-25 мг. Максимальная доза назначается в течение 3-4 недель до уменьшения желтухи и снижения активности аминотрансфераз в 2 раза. Доза преднизолона снижается медленно, не более чем на 2,5 мг каждые 10-14 дней под контролем тимоловой пробы, уровня  $\gamma$ -глобулинов и иммуноглобулинов сыворотки крови, затем через 1,5-2,5 месяца переходят на поддерживающие дозы (7,5-10 мг). Курс лечения составляет от 3 месяцев до нескольких лет. Короткие курсы преднизолонотерапии в течение 20-40 дней показаны при гиперспленизме. При аутоиммунном циррозе печени лечение преднизолоном начинают в дозе 30-40 мг.

При декомпенсированном циррозе печени любой этиологии лечение глюкокортикоидами не показано, особенно в терминальной стадии, так как это может способствовать присоединению инфекционных осложнений, сепсиса и остеопороза, изъязвлению желудочно-кишечного тракта, а также уменьшению продолжительности жизни больных.

Делагил – назначается в дозе 0,37-0,5 г в сутки (1,5-2 таблетки) при умеренно выраженной активности цирроза, а также при резко выраженной активности, если имеются противопоказания к назначению кортикостероидов. У части больных циррозом печени благоприятное действие оказывает комбинированная терапия преднизолоном (5-15 мг) и делагилом (0,25-0,5 г).

Для базисной терапии первичного билиарного цирроза печени применяется урсодезоксихолевая кислота по 12-15 мг/кг в течение нескольких месяцев. При отсутствии эффекта возможно увеличение суточной дозы до 18-20 мг/кг в сутки. Препарат наиболее эффективен при лечении в прецирротической стадии заболевания и в этом случае рассматривается как препарат выбора.

Кроме того, для патогенетической противофиброзной, иммуносупрессивной терапии первичного билиарного цирроза печени используются такие препараты, как метотрексат, азатиоприн (имуран), циклоспорин-А, колхицин, хлорамбуцил.

### **Угнетение синтеза соединительной ткани в печени**

Одна из задач лечения цирроза печени – блокирование синтеза коллагена. Этот процесс могут блокировать препараты, разрывающие комплексы микротрубочек, например колхицин. Препарат назначается в суточной дозе 1 мг в день 5 дней в неделю. Однако вопрос об эффективности колхицина при циррозе печени окончательно еще не решен.

### **Лечение отечно-асцитического синдрома**

Лечение отечно-асцитического синдрома проводится в стационарных условиях. Больному с асцитом назначается постельный режим. Ежедневно следует определять суточный диурез, суточное количество принятой жидкости, артериальное давление, частоту пульса, массу тела больного, проводить лабораторный контроль электролитных показателей, а также уровня в крови альбумина, мочевины, креатинина.

В начале лечения целесообразно использовать антагонисты альдостерона (верошпирон, альдактон, спиронолактон), действующие на уровне конечного отрезка дистальных извитых канальцев и кортикального сегмента собирательных трубочек почек, в суточной дозе 100-200 мг. Больным с респираторным алкалозом и метаболическим ацидозом, обычно при декомпенсированном циррозе с выраженной печеночно-клеточной недостаточностью, назначают меньшие дозы верошпирона, начиная с 50-75 мг в сутки с учетом функционального состояния печени.

При отсутствии положительного эффекта от лечения альдактоном целесообразно комбинировать его с фуросемидом (лазиксом), который рекомендуют принимать однократно утром (40-80 мг в один прием) 2-3 раза в неделю на фоне ежедневного приема альдактона в дозе 100-150 мг. После достижения выраженного терапевтического эффекта переходят на прием альдактона в поддерживающей дозе 75 мг в сутки и фуросемида в дозе 20-40 мг 1 раз в 7-10-14 дней. При отечно-асцитическом синдроме эффективна комбинация верошпирона (150-200 мг в сутки) и урегита (25-100 мг в сутки) или верошпирона (100-150 мг в сутки) и триампура (2-4 таблетки в сутки). Возможна комбинация альдактона с гипотиазидом, обеспечивающая блокаду реабсорбции натрия в проксимальных и дистальных отделах канальцев почек. Гипотиазид назначают в дозе 50-100 мг в день 2-3 дня в неделю под тщательным контролем артериального давления, содержания калия в крови и ЭКГ.

Так как при выраженном асците нарушается всасывание в желудочно-кишечном тракте мочегонных препаратов, то в таких случаях целесообразно начинать терапию с внутривенного введения фуросемида или этакриновой кислоты. Кроме того, при лечении отечно-асцитического синдрома необходимо учитывать уровень альбумина в крови, так как гипоальбуминемия способствует развитию асцита и отечного синдрома. В этой ситуации используются нативная или свежезамороженная плазма и 20% раствор альбумина.

Показанием для проведения абдоминального парацентеза является асцит, рефрактерный к лечению диетой, альдактоном, салуретиками и комбинированной терапии с применением белковых препаратов. При его проведении объем извлекаемой жидкости не должен превышать 3 л в связи с потерей больших количеств белков и электролитов, а также вследствие того, что из-за резкого снижения внутрибрюшного давления возможно падение артериального давления. Парацентез противопоказан при выраженном проявлении печеночной недостаточности, кровотечении из расширенных вен пищевода и желудка, гемодинамических нарушениях.

Проведение асцитосорбции (пропускание асцитической жидкости через сорбционные колонки с углеродным сорбентом, после чего очищенная асцитическая жидкость вводится больному внутривенно) позволяет предупредить потери белка и электролитов, которые неизбежны при обычном абдоминальном парацентезе, что способствует предупреждению развития энцефалопатии.

Хирургические методы лечения асцита (трансьюгулярное внутрипеченочное портокавальное шунтирование, эндоваскулярная редукция селезеночного артериального кровотока, наложение перитонеовенозного шунта) применяются при рефрактерности отечно-асцитического синдрома к медикаментозной терапии. Оперативные вмешательства противопоказаны при выраженной печеночной недостаточности, а также при указании на кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода в анамнезе.

### **Лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.**

При наличии кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка в стационарных условиях проводятся следующие мероприятия:

1. Строгий постельный режим.
2. Холод на эпигастральную область.

3. Увеличение объема циркулирующей крови, для чего используются внутривенные введения 5% раствора глюкозы, полиглюкина, нативной плазмы, 20% раствора альбумина, изотонического раствора натрия хлорида и раствора Рингера в суммарном количестве от 1 до 2,5 л в сутки под контролем центрального венозного давления, АД и частоты пульса.
4. Снижение давления в системе воротной вены с применением следующих препаратов: вазопрессина (питрессина), терлипрессина, нитропруссид натрия, нитроглицерина и соматостатина.

Кроме того, используются такие методы остановки кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, как лазерная коагуляция, эндоскопическая склеротерапия, баллонная тампонада, гастростомия с прошиванием вен пищевода и желудка.

### **Профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.**

В целях профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка применяются пропранолол (анаприлин) в дозе 40-80 мг в сутки в течение 1-2 лет и более (при значительном нарушении функции печени, низком АД, брадикардии, нарушении внутрисердечной проводимости доза пропранолола уменьшается), антагонисты кальция, комбинированная терапия β-блокаторами и нитратами пролонгированного действия, оперативное лечение (портокавальное шунтирование, баллонирование нижней полой вены, операции на грудном лимфатическом протоке, сочетанная эмболизация печеночной и селезеночной артерий и др.). Для предупреждения энцефалопатии и комы у больных с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка рекомендуется удаление крови из кишечника с помощью очистительных клизм, введение через зонд в кишечник неомидина по 0,25 г 4 раза в день, внутривенное капельное введение гемодеза, 5% раствора глюкозы.

### **Лечение хронической печеночной энцефалопатии**

В лечении энцефалопатии важное значение имеет устранение факторов, способствующих ее развитию и прогрессированию. В стационарных условиях проводятся:

#### **Устранение аммиачной интоксикации и гиперазотемии**

Для подавления микрофлоры кишечника необходимо ежедневно 1-2 раза в день ставить высокие очистительные клизмы и вводить в кишечник нерезорбируемые антибактериальные средства (неомидина сульфат в суточной дозе 4-6 г, мономицин, канамицин), которые применяются в течение недели.

Лактулоза (нормазе, порталак) применяется в виде сиропа по 30 мг 3-5 раз в день после еды до легкого послабляющего эффекта (стул 2-3 раза в день).

Лактоза принимается внутрь в суточной дозе 50-100 г или в клизмах в виде 20% раствора 2 раза в день.

Орнитетил вводится внутривенно капельно в дозе 15-25 г в сутки в 5% растворе глюкозы или внутримышечно в дозе 2-6 г в сутки.

Глутаминовая кислота вводится внутривенно капельно в виде 1% раствора в дозе 300-500 мл.

Для коррекции метаболического алкалоза показана калиевая диета и внутривенное капельное введение 50-80 мл 4% раствора калия хлорида в 500-1000 мл 5% раствора глюкозы.

### **Дезинтоксикационная терапия**

С целью дезинтоксикации больному вводятся внутривенно капельно 5% раствор глюкозы, раствор Рингера, изотонический раствор натрия хлорида. Вместе с глюкозой можно вводить витамин С (1000 мг в сутки), тиамин бромид (50 мг) или кокарбоксилазу (до 200-400 мг), пиридоксин (50-100 мг), никотинамид (100 мг). Также применяется внутривенное капельное

введение 400 мл гемодеза, 100 – 150 мл 10-20 % раствора альбумина. В целом, больному за сутки вводят около 2500-3000 мл жидкости под контролем центрального венозного давления и суточного диуреза.

В лечении печеночной энцефалопатии широко применяют гемосорбцию, обменное замещение плазмы 1 раз в 3-4 дня, возможно также использование энтеросорбции (адсорбция токсических веществ кишечника на энтеросорбентах и их дальнейшее удаление).

### **Лечение синдрома гиперспленизма**

Для увеличения числа лейкоцитов применяются стимуляторы лейкопоза – нуклеиновокислый натрий по 0,3 г 3-4 раза в день от 2 недель до 3 месяцев; пентоксил по 0, 2 г 3 раза в день в течение 2-3 недель. При отсутствии эффекта от применения стимуляторов лейкопоза и в случаях выраженной панцитопении назначается преднизолон в суточной дозе 20-40 мг в течение 2-3 месяцев с постепенным последующим снижением дозы. Критическое снижение числа эритроцитов и тромбоцитов является показанием для переливания эритроцитарной и тромбоцитарной массы. При отсутствии эффекта от вышеизложенных методов лечения при резко выраженном гиперспленизме, геморрагическом и гемолитическом синдромах показаны спленэктомия или эмболизация селезеночной артерии.

### **Лечение кожного зуда и холестатического синдрома**

При кожном зуде используют следующие средства:

Холестирамин – ионообменная смола, которая связывает желчные кислоты в кишечнике, образуя с ними прочный комплекс и выводит их из организма. Препарат принимают внутрь по 10-16 г. (по 1 чайной ложке на стакан воды или сока 3 раза в день), за 40 минут до завтрака и обеда. Длительность курса зависит от состояния больного и может длиться от 1 месяца до нескольких лет. Эффект наступает на 6-30 день после начала лечения – зуд ослабевает, а спустя 1,5 недели-2 месяца – исчезает. При выраженных явлениях печеночно-клеточной недостаточности лечение холестирамином нецелесообразно. При длительном применении препарата может развиваться остеопороз.

Билигнин – препарат, тормозящий реабсорбцию желчных кислот в кишечнике. Он иногда более эффективен, чем холестирамин, применяется по 5-10 мг 3 раза в сутки за 30-40 минут до еды. Длительность курса лечения составляет 1-3 месяца.

Рифампицин повышает активность печеночных микросомальных ферментов, способствуя быстрой элиминации желчных кислот с мочой. Для длительного применения рекомендуется принимать по 10 мг/кг в сутки. На 7-14 сутки зуд исчезает у 80% больных. Из побочных действий можно отметить токсический гепатит, который регрессирует после отмены препарата и аллергические реакции.

Метронидазол приводит к исчезновению зуда у больных первичным билиарным циррозом печени, рефрактерных к лечению холестирамином и урсодезоксихолевой кислотой. Его действие связано с изменением бактериального метаболизма желчных кислот в кишечнике у больных с холестазами. Зуд возобновляется через 4-6 недель после отмены препарата, что совпадает с бактериальной реколонизацией тонкой кишки. Повторный курс лечения приводит к исчезновению зуда.

Урсодезоксихолевая кислота, используемая в качестве базисного средства, применяется и при лечении кожного зуда у больных первичным билиарным циррозом печени. Назначается по 12-15 мг/кг в сутки длительное время. Эффект наступает через 6 месяцев - уменьшается зуд, снижается уровень билирубина, аминотрансфераз крови.

При лечении кожного зуда используют также антигистаминные препараты, фенобарбитал, антагонисты наркотических анальгетиков (налуксон и другие препараты) - механизм их действия не изучен.

В последние годы для лечения внутрипеченочного холестаза используют гептрал. Его вводят внутривенно и внутримышечно по 800 мг в сутки в течение 2-3 недель, а затем принимают внутрь по 1 таблетке 4 раза в день в течение 2 недель. Побочных явлений у препарата нет.

### **Показания к госпитализации:**

1. Развитие осложнений цирроза печени – профузные кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, энцефалопатия с развитием печеночной комы, спонтанный бактериальный перитонит и т.д.
2. Цирроз печени в стадии декомпенсации с выраженной степенью активности процесса.
3. Впервые выявленный асцит.
4. Отсутствие эффекта от проводимой терапии в амбулаторных условиях.
5. Больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; хронический рецидивирующий панкреатит и т.д.).

### **Прогноз**

Прогноз цирроза печени неблагоприятный и зависит от функционального состояния печени, осложнений, его этиологии. Цирроз печени не всегда прогрессирует, лечение может остановить его дальнейшее развитие.

### **Прогностическое значение отдельных факторов**

1. Этиология цирроза. При алкогольном циррозе полное воздержание от употребления спиртных напитков обеспечивает лучший прогноз, чем при криптогенном циррозе.
2. Эффективность лечения. Если через один месяц от начала лечения в стационарных условиях улучшение не наступает, прогноз неблагоприятный.
3. Желтуха, особенно стойкая - неблагоприятный прогностический признак.
4. Асцит ухудшает прогноз, особенно если для его лечения требуются большие дозы диуретиков.
5. Чем больше размер печени, тем лучше прогноз, поскольку при этом сохраняется большое количество функционирующих клеток.
6. Стойкая гипопротромбинемия, сопровождающаяся спонтанным образованием гематом и кровоподтеков, является плохим прогностическим признаком.
7. Стойкая артериальная гипотензия (систолическое давление ниже 100 мм рт.ст.) – плохой прогностический признак.

### **Профилактика**

Профилактика цирроза печени состоит в своевременной диагностике, лечении острых и хронических заболеваний печени и желчных путей.

Для большинства больных циррозом печени в настоящее время наиболее важное значение имеют меры вторичной профилактики:

1. Предупреждение заражения вирусным гепатитом.
2. Защита от алкоголя – категорический запрет на употребление спиртных напитков любого вида в любых количествах.
3. Защита от гепатотоксичных лекарственных препаратов. Прием подобных лекарств исключается и допустим лишь по прямым жизненным показаниям.

### **Диспансеризация**

Главная задача диспансеризации больных циррозом печени – замедление прогрессирования болезни. Семейный врач в поликлинике осматривает пациентов 4 раза в год. По показаниям консультируют гастроэнтеролог, нарколог, невропатолог, инфекционист. Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, биохимическое исследование крови проводится 2 раза в год, а по показаниям чаще, УЗИ печени – 1 раз в год.

## Литература

1. Руководство по гастроэнтерологии. Болезни печени и билиарной системы. Под ред. Комарова Ф.И. М.: Медицина; 1995, т. 2.
2. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. М.: Медицина; 1998.
3. Преображенский В.Н.; Златкина А.Р.; Уметова М.Д. Практическая гастроэнтерология. Алматы: Медицина баспасы; 1999.
4. Околоков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. М.: Медицинская литература; 1999.
5. Околоков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. М.: Медицинская литература; 1999.
6. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. Санкт-Петербург: Теза, 1998.
7. Сборник нормативно-методических документов «Об оказании населению первичной медико-санитарной помощи». Приказ Министерства здравоохранения Кыргызской Республики от 20 июня 2000 г. № 202. Бишкек, 2000.

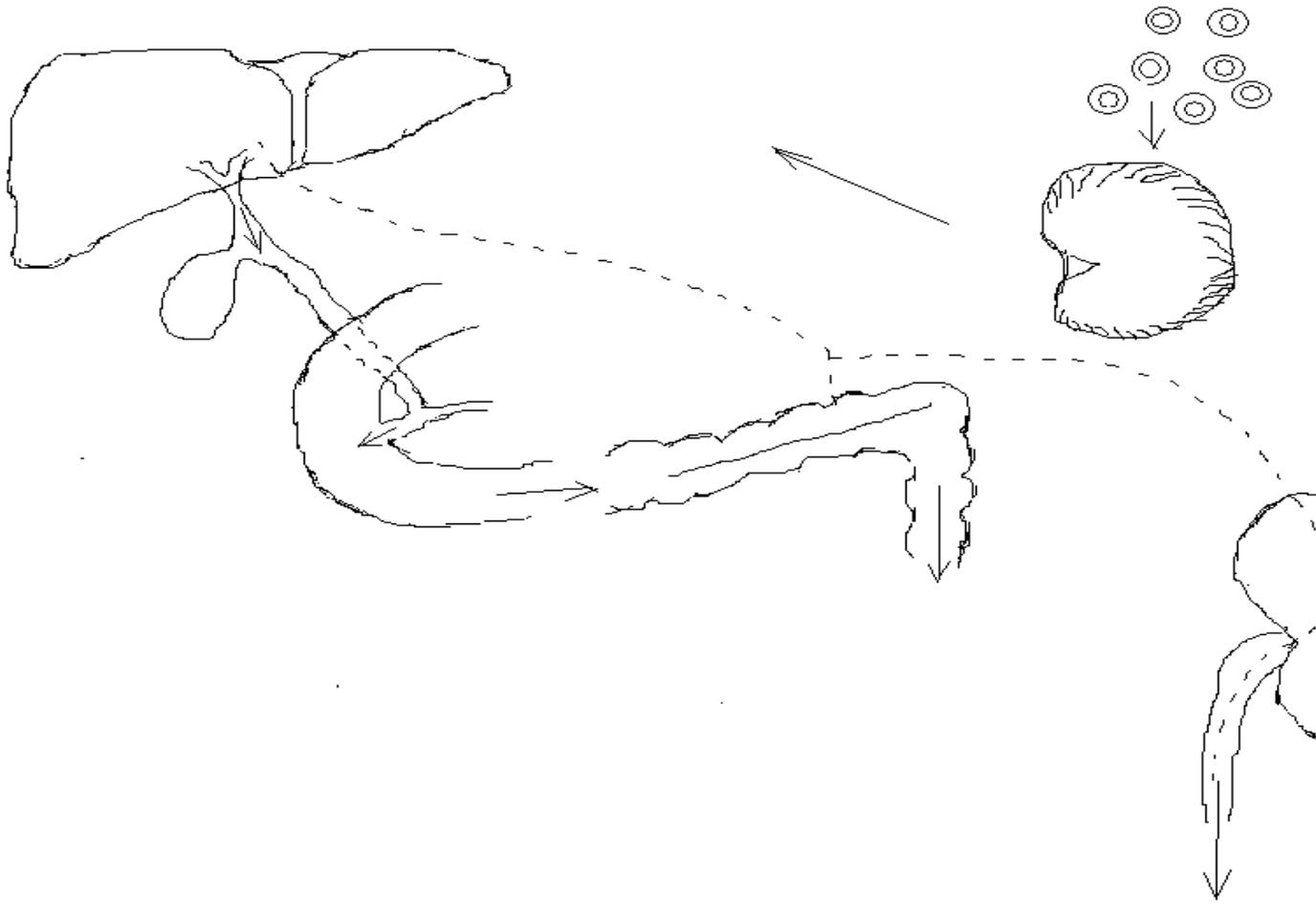
<b>Гипербилирубинемия</b>							
Анамнез, физический осмотр		↓	Выявить и устранить потенциальные гепатотоксины				
	АЛТ, АСТ, Щелочная фосфатаза (ЩФ)						
Патологические изменения АЛТ и АСТ или ЩФ (или все вместе)	←		Нормальные показатели АЛТ и АСТ и ЩФ				
↓			↓				
УЗИ			Фракции билирубина				
обструкция	Нет обструкции		<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">Неконъюгированная гипербилирубинемия</td> <td style="width: 50%; border: none;">Конъюгированная гипербилирубинемия</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">СД Жильбера Гемолиз Нарушение эритропоза Гематома ЛС</td> <td style="border: none;">ЛС Цирроз</td> </tr> </table>	Неконъюгированная гипербилирубинемия	Конъюгированная гипербилирубинемия	СД Жильбера Гемолиз Нарушение эритропоза Гематома ЛС	ЛС Цирроз
Неконъюгированная гипербилирубинемия	Конъюгированная гипербилирубинемия						
СД Жильбера Гемолиз Нарушение эритропоза Гематома ЛС	ЛС Цирроз						

### Изменения биохимических показателей функции печени при различных заболеваниях.

Показатель	Вирусные гепатиты	Гемолитическая желтуха	Обструкция желчных путей	Синдром Жильбера	Объемное образование печени (абсцесс, метастазы)	Алкогольное поражение печени
Билирубин	↑Или ↑↑↑	↑(непрямой)	↑или↑↑↑	↑до 3мг% (непрямой)	N или↑	N или↑
Щелочная фосфатаза	↑Но не более 2 мг%	N	↑↑↑Более 2 мг%	N	↑↑или↑↑↑	↑
АсАТ	↑↑↑Более 200 МЕ/л	N	N или↑	N	↑	↑
Гамма-глутамилтранспептидаза	↑↑	N	↑↑	N	↑	↑↑↑
Альбумин	N или↓	N	N	N	N или	N или↓
Глобулины	N или↑	N	N	N	N	N или↑

N – норма; ↑-повышение; ↓-снижение.

### Обмен билирубина



**Сравнительная характеристика вирусных гепатитов.**

	<b>Гепатит А</b>	<b>Гепатит В</b>	<b>Гепатит С</b>	<b>Гепатит D</b>	<b>Гепатит E</b>
<b>Синонимы</b>	<b>Инфекционный гепатит</b>	<b>Сывороточный гепатит</b>	<b>Гепатит ни-А, ни-В с инъекционным механизмом передачи.</b>	<b>Гепатит дельта</b>	<b>Гепатит ни-А, ни-В с фекально-оральным механизмом передачи.</b>
<b>Вирус</b>	<b>РНК-содержащий размером 27 нм.</b>	<b>ДНК-содержащий, размером 42 нм</b>	<b>РНК-содержащий, размером 50 нм.</b>	<b>РНК-содержащий, размером 32 нм.</b>	<b>РНК-содержащий, размером 30 нм.</b>
<b>Механизм передачи</b>	<b>Фекально-оральный</b>	<b>Инъекционный, контактный,(половой), трансплацентарный</b>	<b>Инъекционный</b>	<b>Инъекционный контактный (половой)</b>	<b>Фекально-оральный</b>
<b>Инкубационный период Сутки</b>	<b>15-45</b>	<b>40-180</b>	<b>14-180</b>	<b>30-50</b>	<b>15-45</b>
<b>Течение в остром периоде</b>	<b>Легкое или среднетяжелое, иногда без желтухи</b>	<b>Среднетяжелое или тяжелое, обычно с желтухой, артралгией, сыпью</b>	<b>Легкое или среднетяжелое, часто без желтухи</b>	<b>Среднетяжелое или тяжелое, обычно с желтухой.</b>	<b>Легкое или среднетяжелое, иногда без желтухи.</b>
<b>Переход в хроническую форму</b>	<b>Нет</b>	<b>5-10% случаев</b>	<b>20-50% случаев</b>	<b>50-60% случаев</b>	<b>Нет</b>
<b>Летальность</b>	<b>0,1-0,2%</b>	<b>1-3%</b>	<b>1-2%</b>	<b>До20%</b>	<b>1-2%, среди беременных - 10-20%</b>
<b>Носительство</b>	<b>Нет</b>	<b>Есть</b>	<b>Есть</b>	<b>Есть</b>	<b>Нет</b>
<b>Риск заражения</b>	<b>Риск заражения высок в странах Восточной и Юго-Восточной Азии, в Индии, на островах южной части Тихого океана, в странах экваториальной Африки, в Мексике, странах СНГ. Заражению гепатитами А и Е способствует несоблюдение гигиены, гепатитами В,С и D – инъекции загрязненными иглами, а гепатитами В и D, кроме того беспорядочная половая жизнь.</b>				
<b>Антигены</b>	<b>НАAg</b>	<b>НbsAg, НbcAg, НВеAg</b>	<b>НСAg</b>	<b>HDAg</b>	<b>Неизвестны</b>
<b>Диагностика</b>	<b>Определение анти- НАAg антител класса М</b>	<b>Определение НbsAg и антител к НbsAg (имеются при болезни и при иммунизации)</b>	<b>Определение антител к НСAg</b>	<b>Определение НbsAg, HDAg, антител к HDAg,</b>	<b>Не разработана</b>
<b>Пассивная иммунизация</b>	<b>Иммуноглобулин для в/м введения</b>	<b>Иммуноглобулин против гепатита В</b>	<b>Эффективность сомнительна</b>	<b>Не применяется</b>	<b>Не применяется</b>
<b>Активная иммунизация.</b>	<b>Вакцина против гепатита А</b>	<b>Вакцина против гепатита В</b>	<b>Не разработана</b>	<b>Вакцина против гепатита В</b>	<b>Не разработана</b>

