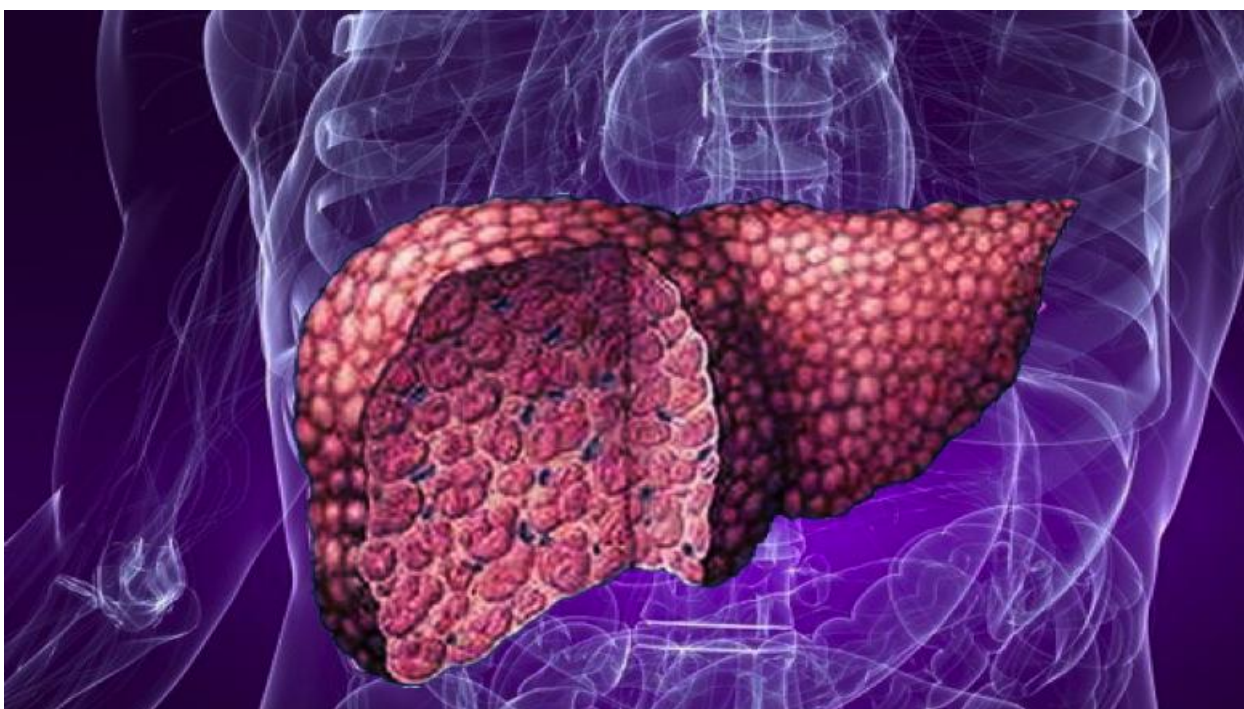


Министерство здравоохранения РФ
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П.Павлова
Кафедра терапии госпитальной с курсом аллергологии иммунологии
имени ак. Черноруцкого с клиникой

ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ

Учебно-методическое пособие к практическим занятиям
и самостоятельной подготовке по внутренним болезням
для студентов IV-VI курсов, клинических ординаторов



Санкт-Петербург
2018

Авторы:

С.Н. Мехтиев – профессор кафедры терапии госпитальной имени ак.Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ, д.м.н.

В.И. Немцов – профессор кафедры терапии госпитальной имени ак.Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ, д.м.н.

Т.М. Лалаева – доцент кафедры терапии госпитальной имени ак.Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ, д.м.н.

О.А. Мехтиева – доцент кафедры терапии госпитальной имени ак.Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ, к.м.н.

В.А. Кагарлицкая – доцент кафедры терапии госпитальной имени ак.Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ, к.м.н.

Под редакцией: д.м.н., профессора, зав. кафедрой терапии госпитальной имени ак.Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ им.И.П.Павлова *В.И. Трофимова*

Рецензент: зав. кафедрой семейной медицины ПСПбГМУ им.И.П.Павлова, профессор, д.м.н. *Н.Л. Шапорова*

Утверждено на заседании ЦМК ПСПбГМУ им.И.П.Павлова 2018 г.

Циррозы печени учебно-методическое пособие / С.Н. Мехтиев (и др.); под ред. В.И. Трофимова. – СПб.: Издательство, 2018. - с.

ISBN

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов IV-VI курсов лечебного, педиатрического факультетов и факультета иностранных учащихся, клинических ординаторов и посвящено вопросам этиологии, патогенеза, классификации, клинической картине, диагностике, дифференциальной диагностике и лечению циррозов печени. Пособие также содержит материалы тестового контроля и ситуационные задачи.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

Задания для самоподготовки

Материал для самоподготовки

1. Строение и функции печени.
2. Определение цирроза печени
3. Классификация циррозов печени
4. Эпидемиология циррозов печени
5. Этиология циррозов печени
6. Патогенез цирроза печени
7. Патоморфология при циррозе печени
8. Клинические проявления цирроза печени
9. Формулировка диагноза цирроза печени
10. Дифференциальная диагностика
11. План обследования при циррозе печени
12. Дифференциальный диагноз при циррозе печени
13. Лечение цирроза печени
14. Прогноз и профилактика цирроза печени

Тестовый контроль

Ситуационная задача

Список рекомендуемой литературы

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВРВ – варикозное расширение вен

ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза

ГРС – гепаторенальный синдром

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ПГ – портальная гипертензия

ПКН – печеночно-клеточная недостаточность

ПЭ – печеночная энцефалопатия

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СБП – спонтанный бактериальный перитонит

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩФ – щелочная фосфатаза

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

ФП – фиброз печени

ЦП – цирроз печени

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) является исходом всех хронических заболеваний печени. Несмотря на то, в современной медицине существуют эффективные методы этиотропной терапии, ЦП и смертность от его осложнений остается высокой и продолжает

увеличиваться. В экономически развитых странах ЦП входит в число 6 основных причин смерти лиц в возрасте 35–60 лет и составляет от 14 до 30 случаев на 100 тыс. населения.

На сегодняшний день достигнуты успехи в изучении этиологических и предрасполагающих к этому заболеванию факторов, однако, многие вопросы патогенеза ЦП и его осложнений остаются недостаточно изученными.

Существующие стандарты ведения пациентов с ЦП постоянно совершенствуются. Возникают все новые подходы к ведению больных этой группы, продлевающие им жизнь, улучшающие качество жизни. При этом, единственным эффективным способом радикальной помощи пациентам с ЦП является трансплантация печени, которую, к сожалению, не всегда можно выполнить своевременно.

Данное пособие освещает современный взгляд на вопросы этиологии, патогенеза, классификации, клинические особенности и подходы к диагностике и лечению ЦП с позиции доказательной медицины, рекомендаций Российского общества по изучению заболеваний печени (2016 г.) и собственного опыта авторов.

Продолжительность изучения темы: 4 часа

Цель занятия: изучить этиологию, патогенез, современную классификацию, особенности клинического течения, алгоритм диагностики, принципы лечения и профилактики ЦП.

Студент должен знать:

- строение и функции печени, печеночной долики, синусоидального компартмента;
- современное представление об этиологии и патогенезе ЦП;
- классификацию ЦП;
- клинические проявления ЦП;
- методы диагностики, используемые при ЦП;
- дифференциальный диагноз при ЦП;
- лечебную тактику при различных стадиях ЦП;
- осложнения ЦП;
- прогноз и профилактику при ЦП.

Студент должен уметь:

- методически правильно осуществлять сбор жалоб и анамнеза разбираемого больного с ЦП;
- проводить правильное объективное исследование больного, у которого имеется или предполагается патология печени;
- формулировать предварительный диагноз у пациента с ЦП;
- наметить план обследования больного ЦП;
- осуществлять оценку результатов клинического и биохимического исследования крови, иммунных тестов, кала, эндоскопии, ультразвукового исследования;
- на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных сформулировать развернутый окончательный диагноз;
- назначить и обосновать лечение при ЦП.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ:

1. Особенности строения, основные функции печени. Строение печеночной долики, клетки синусоидального компартмента.
2. Определение и классификация ЦП.
3. Основные этиологические факторы ЦП.
4. Патогенетические механизмы развития ЦП.
5. Основные клинические проявления ЦП. Особенности жалоб и физикального обследования больного.
6. Методы лабораторной и инструментальной диагностики при ЦП.
7. Принципы дифференциальной диагностики при ЦП.
8. Принципы терапии и профилактики ЦП. Показания для трансплантации печени.

МАТЕРИАЛ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ

1. Строение и функции печени

Печень – самый крупный орган человека, играющий важнейшую метаболическую, экскреторную и барьерную роль.

Основные функции печени:

- 1) обмен белков (синтез аминокислот, альбумина, иммуноглобулинов, факторов свертывания крови, гепарина, ферментов, распад белков)
- 2) обмен углеводов (синтез гликогена и гликогенолиз, глюконеогенез,
- 3) обмен липидов (синтез фосфолипидов, триглицеридов, холестерина, липопротеидов, желчных кислот, кетоновых тел из жирных кислот)
- 4) метаболизм ферментов, витаминов, микроэлементов (депонирование железа, меди, цинка, марганца, жирорастворимых витаминов)
- 5) метаболизм гормонов (инактивация стероидов, гистамина, серотонина, альдостерона, тиреоидных гормонов)
- 6) пигментный обмен (захват, конъюгирование и экскреция билирубина)
- 7) экскреторная функция (синтез и выведение желчи)
- 8) детоксикационная и защитная функция (обезвреживание эндогенных и экзогенных токсических веществ, фенолов, индола, продуктов жизнедеятельности кишечной микрофлоры, лекарственных препаратов, фагоцитоз микроорганизмов и их токсинов, иммунных комплексов).

При ЦП возникает нарушение всех функций печени.

Морфо-функциональной единицей печени является печеночная доляка, которая имеет форму многогранной призмы диаметром 1–2 мм (рис. 1). Дольки друг от друга отграничены тонкой прослойкой соединительной ткани, в которой располагаются печеночные триады (междольковая артерия, вена портальной системы, желчный проток), а также лимфатические сосуды и нервные волокна. Дольки состоят из гепатоцитов, которые сгруппированы в виде балок.

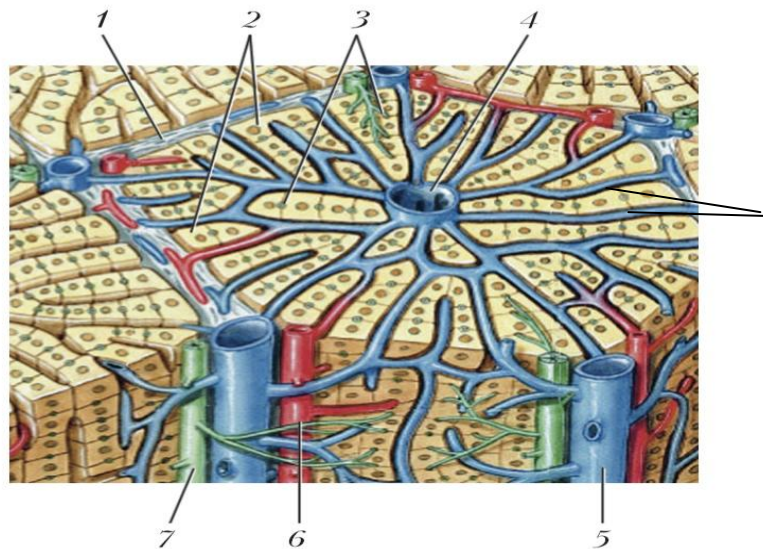


Рисунок 1. Строение печеночной дольки

1-междольковая перегородка, 2-гепатоциты, 3-дольковый желчный проток, 4-центральная вена. Портальная триада: 5-междольковая вена, 6-междольковая артерия, 7-междольковый желчный проток, 8 – синусоидальные капилляры (<https://bigenc.ru>)

Между балками гепатоцитов расположены синусоидные капилляры, радиально сходящиеся к центру дольки, которые несут кровь от периферии дольки (от портальных вен) к ее центру к печеночной вене (кавальная система печени). В синусоидах течет смешанная портальная венозная и артериальная кровь.

Нарушение строения печеночной дольки, ее цитоархетиктоники, является одним из важнейших признаков ЦП.

Синусоидальный компартмент. Печеночный синусоид - уникален, его стенки образованы эндотелиоцитами, не имеющими базальной мембраны (рис. 2). Эндотелиоциты снабжены множественными отверстиями – фенестрами, через которые, как через сито, плазма крови проникает в пространство Диссе. В этом пространстве, расположенном между синусоидом и гепатоцитами, имеется мукополисахаридное вещество, тканевая жидкость и звездчатые клетки Ито. В норме они осуществляют накопительную функцию, депонируя липопротеиды высокой плотности и витамин А. Однако, подвергаясь воздействию цитокинов (TNF- α , TGF- β 1), хемокинов, интегринов, клетки Ито способны трансформироваться в миофибробласты. Эти клетки осуществляют регуляцию синусоидального кровотока, как напрямую, путем изменения своей сократительной способности, так и опосредованно, через угнетение синтеза металлопротеиназ, с преобладанием их ингибиторов, играющих роль в образовании проколлагена в пространстве Диссе.

В состав синусоидального компартмента входят также макрофаги – звездчатые ретикулоэндотелиоциты (купферовские клетки).

С изменениями функционирования и взаимоотношений клеток синусоидального компартмента связано развитие фиброза печени (ФП) и формирование портальной гипертензии (ПГ).

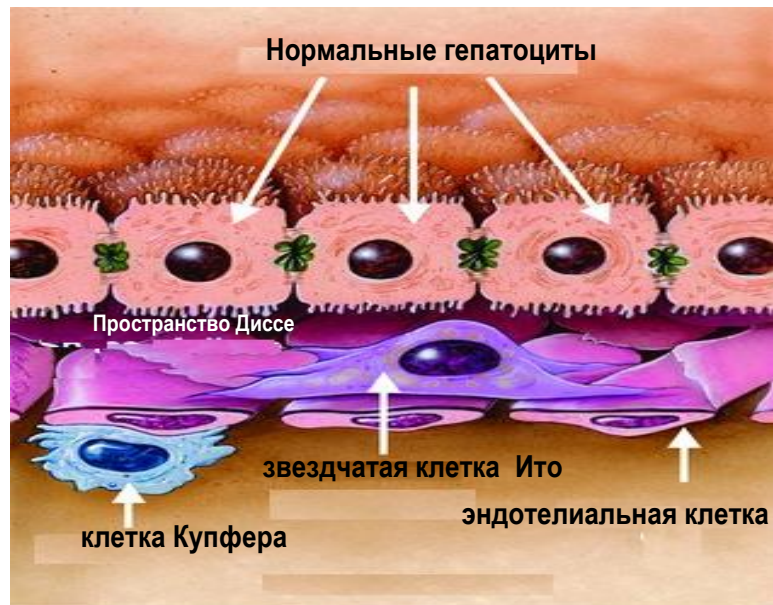


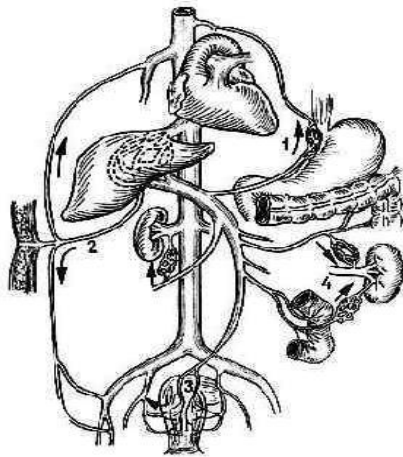
Рисунок 2. Строение синусоида

Особенности кровоснабжения печени. Кровь к печени поступает из двух источников: по воротной вене и по печеночной артерии, а оттекает по печеночным венам. Давление в печеночной артерии составляет 120 мм рт. ст., в воротной вене – 8-12 мм рт. ст., в печеночных венах – до 5 мм рт. ст.

По воротной вене в печень поступает венозная кровь от органов желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, селезенки и внепеченочных желчных путей. Кровь из портальной системы, проходя через печеночную ткань, впадает в нижнюю полую вену. Однако имеются внепеченочные венозные сосуды, впадающие в верхнюю и нижнюю полые вены (портокавальные анастомозы).

Анатомические порто-кавальные анастомозы (рис. 3):

- в нижней части пищевода между венами желудка (система воротной вены) и пищеводными венами (впадающими в непарную и полунепарную вены);
- между венами желудка, селезенки и левой почки;
- между венами нисходящей ободочной кишки, нижней брыжеечной веной и почечной веной;
- между околопупочными венами и венами передней брюшной стенки;
- между верхней прямокишечной веной и средними и нижними прямокишечными венами.



1. В области кардии
2. В области пупка
3. В области прямой кишки
4. В области почек

Рисунок 3. Естественные порто-кавальные анастомозы (www. present5.com)

При развитии ЦП, ПГ и нарушении венозного кровотока через печень по этим анастомозам в значительной степени осуществляется отток крови из портальной системы.

2. Определение цирроза печени

Цирроз печени (от греч. «kirrhos - оранжевый, цвет загара») – диффузный процесс, для которого характерно сочетание ФП с узловой трансформацией паренхимы печени на фоне ее некротических и воспалительных изменений, что приводит к нарушению архитектоники печеночной доли, развитию печеночно-клеточной недостаточности (ПКН), ПГ и метаболических расстройств на уровне всего организма.

Код по МКБ 10 - K70 – K77. ЦП – K74, ПГ – K76.6

3. Классификация циррозов печени

ЦП классифицируются в зависимости от этиологии, характера морфологических изменений, стадии ПКН по Чайлду-Пью: компенсированная (класс А), субкомпенсированная (класс В), декомпенсированная (класс С) (табл. 1), наличия осложнений.

Кроме того, при характеристике тяжести декомпенсированного ЦП используется индекс MELD (Model for End-stage Liver Disease), который определяется с целью оценки прогноза смертности пациента и определения показаний и сроков для трансплантации печени.

Этиологическая классификация ЦП

I. Вирусные гепатиты (В, С, D, G)

II. Алкогольная болезнь печени

III. Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП)

IV. Метаболические наследственные заболевания печени

- Наследственный гемохроматоз (перегрузка железом)
- Болезнь Вильсона-Коновалова (перегрузка медью)
- Недостаточность α 1-антитрипсина
- Муковисцидоз
- Гликогенозы
- Порфирии и др.

V. Лекарственные и токсические поражения печени

VI. Заболевания желчных путей

- Внепеченочная и внутripеченочная обструкция желчных путей (первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит)
- Холангиопатии у детей (болезнь Байлера, синдром Зельвегера и др.)

VII.Нарушение венозного оттока из печени

- Синдром Бадда-Киари
- Веноокклюзионная болезнь
- Тяжелая правожелудочковая недостаточность (кардиальный ЦП)

VIII.Иммунные нарушения

- Аутоиммунный гепатит
- Реакция «трансплантат против хозяина»

IX.Криптогенный ЦП

Морфологическая классификация ЦП

Классификация ЦП, которой большинство специалистов пользуется до настоящего времени, была предложена на конгрессе гепатологов в 1994 году в Лос-Анджелесе. Она рассматривает ЦП, как соответствующую стадию заболевания (по V.Desmet и соавт.):

- 0 – фиброз отсутствует
- 1 – слабо выраженный перипортальный фиброз
- 2 – умеренный фиброз с портопортальными септами
- 3 – выраженный фиброз с портоцентрными септами
- 4 – ЦП

Выделяют различные морфологические формы ЦП:

- Крупноузловой (постнекротический) - узлы-регенераты более 10 мм, наблюдается чаще при вирусных поражениях печени
- Мелкоузловой (портальный) - узлы регенерации менее 10 мм, встречается при алкогольном поражении печени, ПБЦ, гемохроматозе, болезни Вильсона-Коновалова
- Смешанный

В настоящее время такая причинно-следственная связь подвергается сомнениям. Описательные термины "микронодулярный", "макронодулярный", "неравномерный" лишены клинического значения.

Классификация ЦП в зависимости от стадии ПЖН по Чайльду-Пью

Таблица 1

Градация тяжести ЦП по Чайлд-Пью

Признаки	Градации (класс)		
	А	В	С
Билирубин, мкмоль/л	Менее 35	35-50	Более 50
Альбумин, г/л	Более 35	35-30	Менее 30
Протромбиновый индекс %	Более 60	60-40	Менее 40
Состояние Питания	Хорошее	Удовлетворительное	Неудовлетворительное
Асцит	Нет	Легко контролируется	Резистентный
Энцефалопатия	Нет	I-II стадия	III-IV стадия

Каждый из приведенных показателей в градации А оценивается в 1 балл, в градации В – в 2 балла, в градации С – в 3 балла.

5-6 баллов – градация А (компенсированная стадия), 7-9 баллов – градация В (субкомпенсированная стадия), 10-15 баллов – градация С (декомпенсированная стадия).

Эта классификация была предложена для прогноза выживаемости пациентов с ЦП. При сумме баллов менее 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, при сумме 12 и более – 2 месяца. В целом, при градации А - 10-летняя выживаемость составляет 47%, при градации С – 16%.

Классификация декомпенсированного ЦП по индексу MELD

Индекс MELD рассчитывается по следующей формуле:

$MELD = 10 \times (9,57 \text{Ln}(\text{уровень креатинина}) + 0,378 \text{Ln}(\text{уровень общего билирубина}) + 1,12(\text{МНО})) + 6,43$, где Ln – натуральный логарифм.

Имеются также on-line калькуляторы (источник www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel15.html).

Шкала MELD обладает большой достоверностью при прогнозировании летального исхода в течение 3 месяцев у пациентов с декомпенсированным ЦП. Так, при MELD более 35 баллов летальный исход прогнозируется в 80% случаев, от 20 до 34 баллов – в 10–60%, при MELD менее 8 баллов – в 3% случаев.

Пациенты с циррозом печени должны быть направлены на трансплантацию печени при развитии печеночноклеточной недостаточности ($MELD \geq 15$) либо при развитии первого серьезного осложнения (асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, печеночной энцефалопатии). Медиана выживаемости больных при развитии гепаторенального синдрома I типа менее 2 недель, поэтому таких больных необходимо направлять на трансплантацию немедленно.

Осложнения ЦП

- рефрактерный асцит;
- спонтанный бактериальный перитонит (СБП);
- печеночная энцефалопатия (ПЭ) и печеночная кома
- кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВ);
- гепаторенальный синдром (ГРС);
- гепатопульмональный синдром;
- синдром гиперспленизма;
- тромбоз портальной и селезеночной вен;
- гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)
- инфекционные осложнения (пневмония, сепсис)
- камнеобразование в желчных путях (при первичном билиарном циррозе)

4. Эпидемиология циррозов печени

Встречаемость ЦП в целом составляет менее 1% населения. ЦП в 3 раза чаще наблюдается у мужчин, в возрасте после 40 лет.

ЦП занимает 9 место в мире среди всех причин смерти и 6 место – среди лиц наиболее трудоспособного возраста.

Наиболее частая причина развития ЦП на сегодняшний день – хронические вирусные гепатиты. Второй по значимости этиологический фактор развития ЦП – чрезмерное употребление алкоголя. На третьем месте – неалкогольная жировая болезнь печени.

5. Этиология цирроза печени

Этиология ЦП рассмотрена в разделе «Классификация».

Наиболее частыми причинами ЦП являются вирусные гепатиты (30-40%) и алкогольная болезнь печени (40-50%). В 10% случаев этиология остается не известной (криптогенный ЦП).

6. Патогенез цирроза печени

По современным представлениям, эволюция фиброза в ЦП - это не просто чередование процессов повреждения и рубцевания в печени. Ведущим фактором формирования ЦП, кроме роста соединительной ткани, является нарушение citoархитектоники печеночной дольки, формирование ложных долек, ангиогенез в узлах регенерации, развитие ПГ.

Главным отличием ЦП от ФП является нарушение долькового строения печени.

Механизм фиброгенеза в печени

В результате воздействия этиологических факторов и повреждения гепатоцитов выделяется большое количество цитокинов (фактор некроза опухолей (TNF- α), фактор агрегации тромбоцитов (TGF- β 1), хемокины, интегринны), под воздействием которых изменяются взаимодействия между клетками синусоидального компартмента (гепатоцитами, клетками Купфера, Ито, эндотелиоцитами), происходит стимуляция синусоидального фиброгенеза и формирование синусоидальной (функциональной) ПГ (рис. 4).

Наиболее существенную роль в фиброгенезе играют клетки Ито, которые трансформируются в миофибробласты.

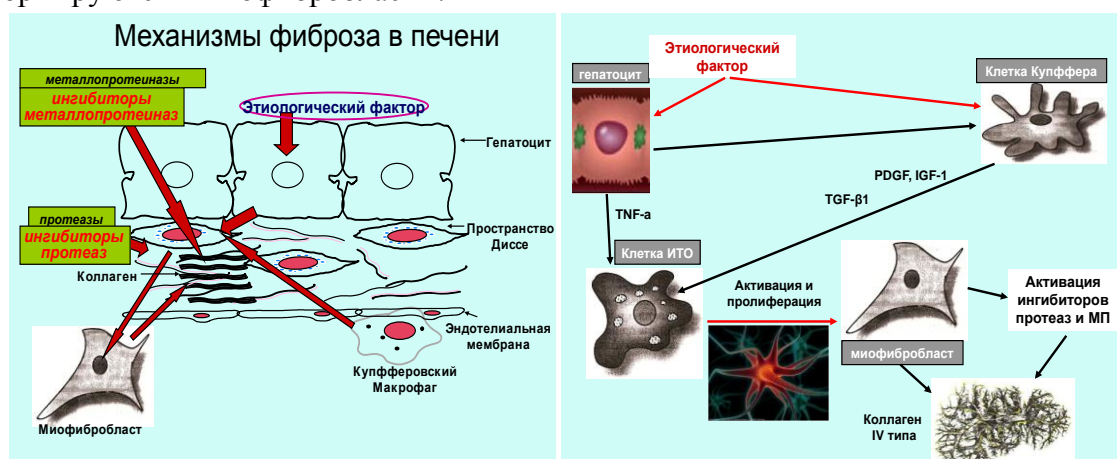


Рисунок 4. Патогенез ФП

Активация клеток Ито приводит к изменениям внеклеточного матрикса в пространстве Диссе - отложению коллагена типов I,III,IV, из которого состоят фибриллы и фибронектин.

Прогрессирование синусоидального фиброгенеза приводит к формированию базальной мембраны у эндотелиоцитов («капилляризация синусоидов») и нарушению обмена веществ между гепатоцитами и кровью (рис. 5).

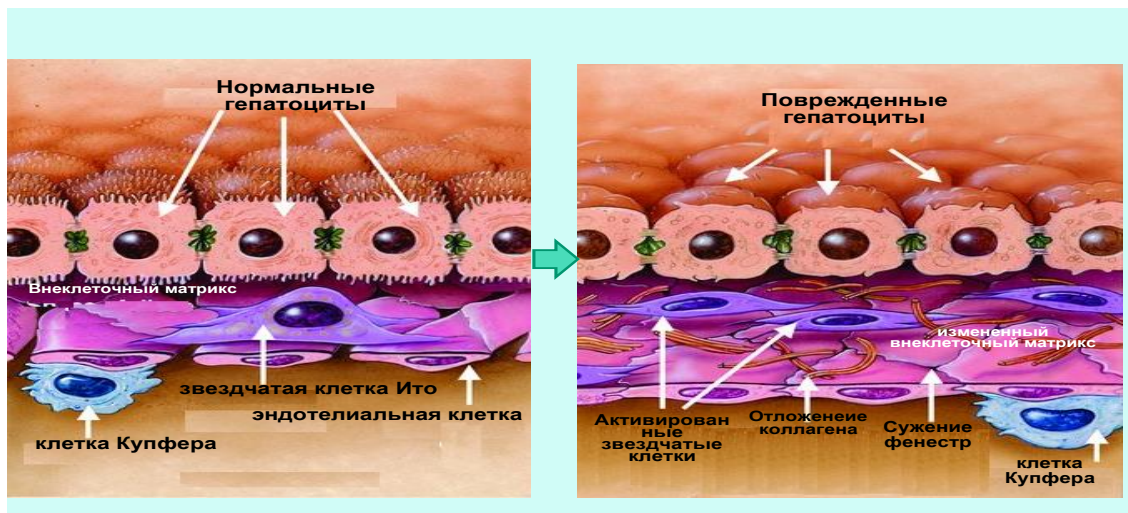


Рисунок 5. Развитие фиброзной ткани в синусоиде

Способность миофиibroбластов сокращаться и изменять просвет синусоида обуславливает функциональный (преходящий) компонент ПГ, в развитии которой играют роль также нарушения микроциркуляции в синусоидальном русле.

Стимуляция печеночного неоангиогенеза в формирующихся септах и ложных дольках при дальнейшем прогрессировании ФП приводят к развитию органической ПГ.

Компенсаторная реакция сердечно-сосудистой системы включает формирование гиперкинетического типа центральной гемодинамики с ростом минутного объема кровотока, что в свою очередь так же может приводить к повышению давления в воротной вене за счет усиления портального кровотока.

Этапы развития ЦП (рис. 6)

- Формирование ложных долек, органической ПГ (компенсированный ЦП).
- Прогрессирование ПКН, развитие осложнений ПГ (декомпенсированный ЦП).

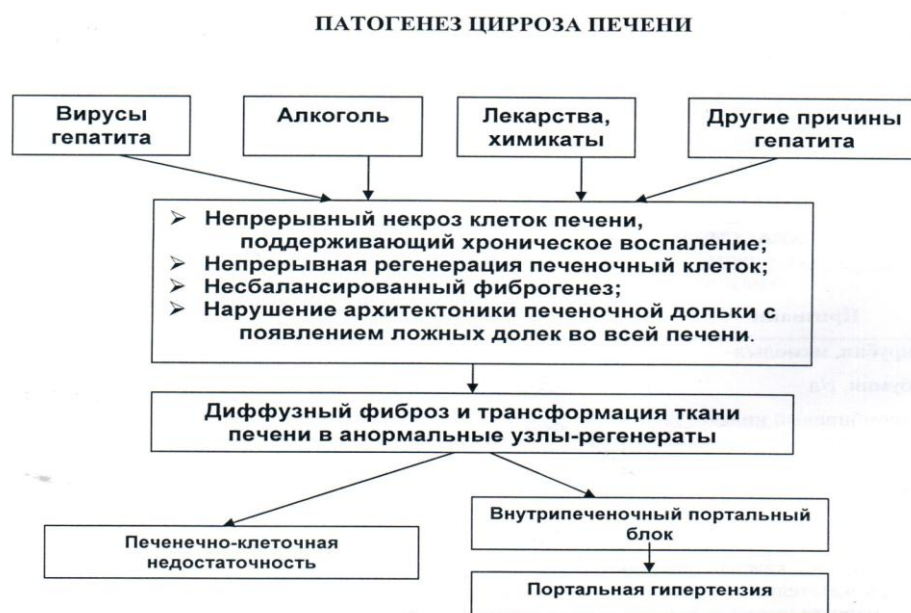


Рисунок 6. Схема патогенеза ЦП

Вследствие ПГ, происходит формирование спленомегалии и синдрома гиперспленизма, коллатерального кровообращения по внутри- и внепеченочным порто-

кавальным анастомозам с возникновением ВРВ пищевода, кардиального отдела желудка, передней брюшной стенки, аноректальной области, появляется асцит.

Триада ПГ: спленомегалия, асцит, ВРВ пищевода, кардиального отдела желудка, прямой кишки.

Именно ПГ в дальнейшем определяет в большинстве случаев прогноз пациента с ЦП. Декомпенсированный ЦП сопровождается появлением осложнений ПГ: кровотечений из ВРВ пищевода, порто-системной ПЭ и комы, рефрактерного асцита, ГРС, СБП.

Патогенез асцита

В патогенезе асцита при ЦП играют роль несколько механизмов:

- повышение синусоидального гидростатического давления и усиленное лимфообразование при ПГ,
- гипоальбуминемия и снижение онкотического давления,
- стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и секреции антидиуретического гормона, вследствие снижения эффективного объема циркулирующей плазмы крови,
- развитие сердечной недостаточности на фоне гиперкинетического состояния гемодинамики.

Патогенез печеночной недостаточности, ПЭ и печеночной комы

В основе печеночной недостаточности лежит повреждение печеночных клеток, приводящее к нарушению детоксицирующей и белковосинтетической функции печени, в том числе, к изменению синтеза компонентов свертывающей системы крови; нарушению синтеза холестерина; глюкозы и глюкуроновой кислоты; инактивации стероидных гормонов, серотонина и гистамина; нарушению образования и выделения билирубина и желчных кислот. Вследствие этого, развиваются геморрагический, холестатический, отечно-асцитический синдромы, гиперэстрогемия, трофологическая недостаточность, метаболический ацидоз.

Существует условное разделение печеночной недостаточности на малую и большую печеночную недостаточность. Малая печеночная недостаточность или гепатопривный синдром - выраженное снижение синтетической функции печени при массивном цитолизе, а также ФП. Большая печеночная недостаточность или печеночная гиперазотемия (гепатаргия) является следствием резкого нарушения дезинтоксикационной функции печени, с развитием токсического поражения головного мозга продуктами обмена азотистых веществ (аммиак, фенолы, меркаптан и др.), то есть с развитием ПЭ.

Возникновение ПЭ обусловлено нарушением в гепатоцитах обезвреживания аммиака, который образуется в толстой кишке при гидролизе белка протеолитической и гнилостной микрофлорой, в мышечной ткани при физической нагрузке, в печени при расщеплении белков, в почках при условиях гипокалиемии. Аммиак в неионизированной форме проникает в головной мозг и оказывает нейротоксическое действие, вызывая отек, функциональные изменения в астроглии, нарушения нейротрансмиссии и синтеза АТФ.

Печеночная кома, развивающаяся при хронической печеночной недостаточности, имеет смешанный генез: эндогенный (вследствие собственно ПКН), экзогенный (портокавальная, шунтовая кома, обусловленная коллатеральным кровообращением при ЦП).

7. Патоморфология при циррозе печени

Основными морфологическими критериями ЦП являются: дистрофические изменения гепатоцитов вплоть до их некроза, диффузное разрастание соединительной ткани, перестройка дольковой и сосудистой архитектоники печени, узловая регенерация печеночных клеток с формированием ложных долек, имеющих свою сосудистую сеть.

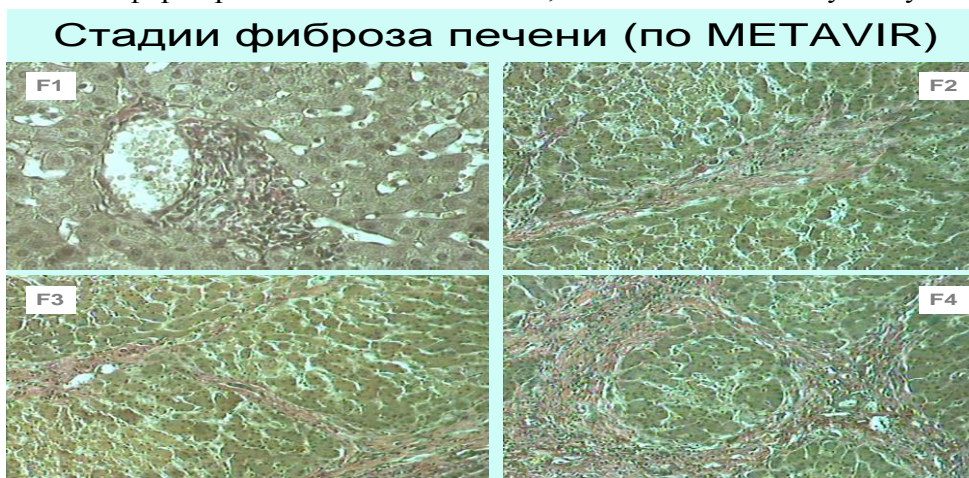


Рисунок 7. ФП при различных стадиях.

Обнаруживаются неизменные печеночные дольки, окруженные широкими тяжами фиброзной соединительной ткани (F1 – F3).

F4 – ЦП с формированием ложных долек (отсутствует центральная вена, портальные тракты)

8. Клинические проявления цирроза печени

ЦП характеризуется множеством специфических симптомов в зависимости от этиологии, стадии и активности патологического процесса в печени. Клиническая картина заболевания складывается из симптомов хронического гепатита (ХГ), синдромов ПГ и ПКН. У 20% больных ЦП протекает латентно и обнаруживается случайно.

Начальная стадия ЦП (компенсированный ЦП, класс А по Чайлд-Пью) включает синдромы ХГ и начальной ПГ (которая может быть обратимой): астеновегетативный, холестатический, диспептический (метеоризм, чувство тяжести или боль в верхней половине живота и правом подреберье, неустойчивый стул), умеренные гепатомегалия (печень с плотным заостренным краем) и спленомегалия.

Субкомпенсированный ЦП (класс В по Чайлд-Пью) характеризуется стойкими проявлениями ПГ: упорный диспептический синдром, асцит (который купируется медикаментозно), ВРВ пищевода, синдром гиперспленизма (носовые, маточные, десневые кровотечения, экхимозы, вследствие тромбоцитопении), начальные признаки ПКН и ПЭ (сонливость днем, бессонница ночью, изменения почерка).

Декомпенсированный ЦП (класс С по Чайлд-Пью) характеризуется вовлечением в процесс других систем органов, трофологической недостаточностью, развитием системных клинических проявлений и осложнений (табл. 2).

Таблица 2

Системные клинические проявления ЦП

Система органов	Симптомы
Пищеварительная	Портальная гастропатия, колопатия, увеличение околоушных слюнных желез, пептическая язва желудка, холелитиаз, диарея, кровотечения из ВРВ пищевода, желудка, прямой кишки
Нервная	ПЭ, полинейропатия, астено-невротический синдром

Сердечно-сосудистая	Метаболическая кардиомиопатия, с развитием нарушений сердечного ритма, сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом, гипотония, тахикардия
Дыхательная	Гепатопульмональный синдром, легочная гипертензия, гидроторакс, гипоксемия
Мочевыделительная	ГРС, почечный канальцевый ацидоз
Эндокринная	Гипогонадизм, гиперэстрогенизм (гинекомастия, телеангиэктазии, пальмарная эритема, алопеция), вторичный альдостеронизм, гиперпаратиреоз
Кроветворная	Анемия смешанного генеза (постгеморрагическая, В12-фолиеводефицитная, гемолитическая), спленомегалия и гиперспленизм (анемия, тромбоцитопения, лейкопения), коагулопатия (нарушение синтеза в печени факторов свертывания), ДВС-синдром
Костно-мышечная	Гипертрофическая остеоартропатия (синовит, «барабанные палочки, периостит), мышечная гипотрофия, остодистрофия
Кожа	Телеангиэктазии, пальмарная эритема, геморрагические высыпания, «голова медузы», контрактура Дюпюитрена, изменения ногтей (белый цвет, голубые ногтевые лунки – при болезни Вильсона), изменение цвета (желтуха, цвет загара при гемохроматозе), следы расчесов, ксантомы и ксантелазмы при холестазах

Объективные признаки при циррозе печени

- гепатомегалия или уменьшение печени, спленомегалия
- печеночные знаки и асцит (рис. 8)



пальмарная эритема



телеангиоэктазии



асцит, гинекомастия, экхимозы «голова Медузы»

Рисунок 8. Физикальные признаки у больного ЦП

- желтуха
- атрофия яичек, выпадение волос в подмышечных впадинах и на лобке у мужчин
- отёки ног (при асците);
- шум Крювелле – Баумгартена (сосудистый шум над животом, связанный с функционированием венозных коллатералей);
- контрактура Дюпюитрена, более типичная для алкогольного генеза цирроза печени;
- изменения концевых фаланг пальцев рук по типу барабанных палочек;
- атрофия скелетной мускулатуры,
- увеличение околоушных слюнных желез (типично для пациентов, страдающих алкоголизмом);
- печёночный запах возникает (при декомпенсации функции печени, предшествует развитию печёночной комы и сопровождает его);
- хлопающий тремор (астериксис);
- кровоподтеки и другие проявления геморрагического синдрома;
- афты, язвы в полости рта;

Осложнения цирроза печени

Прогноз для жизни больных циррозом печени во многом зависит от развития его осложнений, к наиболее серьезным из них относят следующие. **Асцит, спонтанный бактериальный перитонит** (разлитая боль в брюшной полости различной интенсивности, лихорадка, рвота, диарея, признаки пареза кишечника), спутанность сознания, отражающие развитие **печеночной энцефалопатия; варикозное расширение вен пищевода**, симптомы **желудочно-кишечных кровотечений** – кровавая рвота, мелина, систолическое АД менее 100 мм. рт.ст. со снижением его на 20 мм. рт.ст. при переходе в вертикальное положение, ЧСС более 100 в мин; **гепаторенальный синдром** (снижение суточного диуреза – вероятный признак развития почечной недостаточности), **гепатопульмональный синдром, гепатокардиальный синдром, синдром гиперспленизма, тромбоз портальной вены, гепатоцеллюлярная карцинома.**

Печеночная энцефалопатия – комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови.

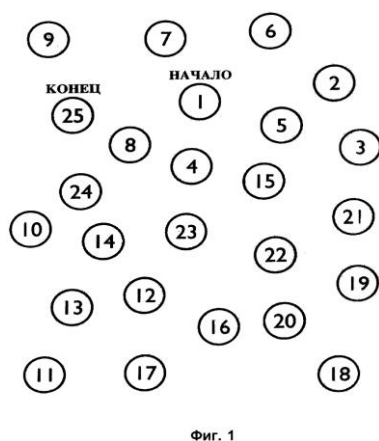
Существует два основных механизма развития ПЭ. С одной стороны – это выраженное снижение детоксицирующей функции печени вследствие острого или хронического заболевания. С другой стороны – формирование функциональных или органических шунтов между системами портального и общего кровообращения, что ведет к проникновению токсических продуктов кишечного происхождения в головной мозг. В настоящее время выделяют следующие формы ПЭ в зависимости от причин, которые привели к ее развитию: А. Печеночная энцефалопатия в результате острой печеночной недостаточности В. Портосистемное шунтирование в отсутствие цирроза печени С. Печеночная энцефалопатия у больных циррозом печени. При хронических заболеваниях печени ПЭ проявляется в следующих формах: минимальная (ранее носившая название латентной), рецидивирующая, хроническая. Минимальная ПЭ трудна для диагностики, характеризуется отсутствием субъективной и объективной клинической симптоматики, а также отсутствием изменений при регистрации спонтанной электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Однако своевременное распознавание этой формы важно т.к. частота минимальной ПЭ достигает 32–85% вне зависимости от этиологии заболевания печени; минимальная ПЭ опасна неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях. Хроническая персистирующая ПЭ наблюдается редко, преимущественно у больных с выраженными портосистемными коллатеральными, в том числе созданными в результате хирургического вмешательства. Рецидивирующая ПЭ чаще всего служит причиной госпитализаций больных с циррозом печени.

В возникновении очередного эпизода ПЭ участвуют разрешающие (триггерные) факторы. Повышение поступления белка: богатая белком диета, желудочно-кишечное кровотечение. Повышение катаболизма белка, дефицит альбумина, обширные гематомы, лихорадка, хирургические вмешательства, инфекции, гиперглюкокемия. Факторы, снижающие детоксицирующую функцию печени: алкоголь, лекарства, экзо- и эндотоксины, инфекция, запор. Повышение уровня TNF- α . (алкогольный гепатит тяжелого течения, бактериальная транслокация). Метаболические нарушения (ацидоз, азотемия, гипогликемия. Электролитные нарушения: снижение в сыворотке крови концентрации калия, натрия, магния, повышение уровня марганца. Циркуляторные нарушения: гиповолемия, гипоксия. К клиническим проявлениям минимальной ПЭ относятся: нарушение зрительного восприятия, снижение внимания и памяти, замедление процесса мышления, нарушение концентрации внимания, снижение работоспособности, снижение скорости реакции, раздражительность. Клинические признаки ПЭ неспецифичны и их практически невозможно отличить от других метаболических нарушений (уремия, гиперкапния, гипокалиемия).

Для оценки жизненного прогноза пациента следует правильно определить стадию ПЭ, так как этот критерий входит в систему оценки тяжести цирроза – классификацию Child–Pugh (табл. 1). Необходимо помнить, что после появления клинически выраженной ПЭ в течение 1 года выживает 42% больных, а в течение 3 лет – всего 23%. Для оценки состояния сознания больного с ПЭ, в том числе в динамике на фоне терапии, может также применяться шкала комы Глазго.

С целью ранней диагностики ПЭ в клинической практике широко применяются психометрические тесты – связи чисел, число – буква, линии, арифметический, почерка, пересказа и др. Например, при выполнении теста связи чисел пациент соединяет линией цифры от 1 до 25, напечатанные вразброс на листе бумаги (рис. 9). Оценкой теста служит время, затраченное пациентом на его выполнение, включая время, необходимое для исправления ошибок (табл. 9). Чувствительность психометрических тестов в выявлении ПЭ составляет 70–80%.

Интерпретация результатов теста связи чисел
Таблица 9



Фиг. 1

Рис. 9 Тест связи чисел

Время, с	Баллы	Стадия ПЭ
<40	0	Нет
41–60	1	0–I
61–90	2	I, I–II
91–120	3	II
>120	4	II–III

Симптомы печеночной энцефалопатии включают нарушения сознания, интеллекта, поведения и нейромышечные нарушения. Выделяют четыре стадии печеночной энцефалопатии (табл. 10)

Стадии печеночной энцефалопатии Таблица 10

Стадия	Изменения психического статуса
0	Нарушений и изменений сознания нет, интеллектуальные и поведенческие функции сохранены
I	Нарушения ритма сна: возможна бессонница или, наоборот гиперсомния (патологическая сонливость днем и бессонница ночью) снижение внимания, концентрации, тревожность или эйфория, раздражительность
II	Неадекватное поведение, заторможенность, смазанная речь, астериксис

III	Дезориентация в пространстве и времени, гиперрефлексия, патологические рефлексы, сопор
IV	Отсутствие сознания и реакции даже на сильные раздражители, кома

Дифференциальный диагноз печеночной энцефалопатии проводят с внутричерепными патологическими состояниями: субдуральной гематомой, внутричерепным кровотечением, инсультом, опухолью головного мозга, абсцессом головного мозга., инфекциями: менингитом, энцефалитом. Метаболической энцефалопатией, развившейся на фоне гипогликемии, электролитных нарушений, уремии, токсической энцефалопатией, вызванной приемом алкоголя, острой интоксикацией, энцефалопатией Вернике, токсической энцефалопатией, возникшей на фоне приема лекарственных препаратов: седативных и антипсихотических средств, антидепрессантов, салицилатов, послесудорожной энцефалопатией.

Принципы лечения печеночной энцефалопатии. *Устранение этиологического фактора заболевания печени* – в тех случаях, когда это возможно (например, при алкогольном циррозе). *Устранение триггерных и тягощающих факторов ПЭ* – остановка кровотечения, коррекция гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного и электролитного баланса, ликвидация инфекции и т. д. *Санация кишечника*. Требуется для удаления азотсодержащих субстанций, что особенно важно в случаях желудочно-кишечного кровотечения, пищевой перегрузки белком и запора. *Диета*. Белок в рационе больного ПЭ должен быть представлен преимущественно протеинами растительного происхождения и лактальбумином ввиду их лучшей переносимости. Для предотвращения процессов катаболизма количество поступающего белка должно быть не менее 60 г/сут (на 2–3-й стадиях ПЭ). После ликвидации признаков ПЭ суточное количество белка должно быть увеличено до 80–100 г (1–1,5 г/кг). *Медикаментозная терапия* включает применение лактулозы, орнитин-аспартата (способствуют связыванию аммиака) и антибиотиков (для подавления аммониепродуцирующей флоры- рифаксимин, 1200 мг/сут в течение 7–10 суток, при необходимости постоянно – ежемесячно на протяжении длительного времени, неомицин, метронидазол. *Лактулоза* назначается 2–3 раза в сутки, дозировка препарата индивидуальна; в качестве простого, но надежного критерия эффективности рассматривается увеличение частоты стула до 2–3 раз в сутки. *L-орнитин-L-аспартат (LOLA)* Орнитин и аспартат играют основную роль в превращении аммиака в мочевины. Прием LOLA усиливает метаболизм аммиака, что способствует уменьшению клинических проявлений ПЭ. Стандартная схема применения предусматривает внутривенное капельное введение 20–30 г препарата в течение 7–14 дней с последующим переходом на пероральный прием 9–18 г/сут.

Асцит – это скопление свободной жидкости в брюшной полости. Развитие асцита значительно ухудшает прогноз для жизни у пациентов с циррозом печени. Данное осложнение встречается более чем в половине случаев при 10-летней длительности заболевания. В большинстве случаев 80-85% случаев в роли основной причины асцита выступают хронические заболевания печени.

Считается, что асцит инициируется периферической вазодилатацией, которая, вероятно, вызвана нарушенной печеночной продукцией эндогенных вазодилататоров. Это приводит к снижению почечного кровотока, что в свою очередь стимулирует ренин-

ангиотензин- альдостероновую систему, приводя к задержке в организме солей и воды. Возникает венозная портальная гипертензия, которая и является главным фактором накопления жидкости в брюшной полости.

Классификация асцита. Асцит классифицируют по степени выраженности:

I степень- жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом исследовании, II степень- симметричное увеличение живота, III степень напряженный асцит. Пациентам, не поддающимся лечению диуретиками (10% пациентов с циррозом печени и асцитом) ставят диагноз резистентный асцит. Выделяют осложнения связанные с приемом диуретических препаратов: портосистемная энцефалопатия, развившаяся при отсутствии других провоцирующих факторов, почечная недостаточность, гипонатриемия, гипокалиемия, гиперкалиемия.

Клиническая картина. Обычно пациент впервые замечает асцит, когда у него увеличивается объем живота. При более выраженном скоплении жидкости из-за подъема диафрагмы может появиться одышка. Вследствие резкого увеличения размеров брюшной полости возможно появление диспепсии. Объективно можно обнаружить симптомы, характерные для заболеваний печени – «печеночные знаки», желтуху, энцефалопатию, гинекомастию, венозные коллатерали на передней брюшной стенке. При перкуссии над местом скопления свободной жидкости в брюшной полости (более 1,5 л) вместо тимпанита определяется тупой звук. При напряженном асците пальпация внутренних органов затруднена, печень и селезенка могут баллотировать.

Кроме того, асцит встречается при опухолях брюшной полости, застойной сердечной недостаточности и в ряде других случаев.

- Заболевания печени (75-80%)- портальный асцит
 - Цирроз печени
 - Алкогольный гепатит
 - Острая печеночная недостаточность, тяжелый острый вирусный гепатит
 - Обструкция печеночных вен
 - Новообразования печени
 - Кисты печени
 - Фиброз печени (саркоидоз, шистосомоз, сифилис);
 - Артериовенозные шунты, артериолопортальные фистулы
 - Тромбоз портальной вены
 - Обструкция верхней полой вены, наложение перитонио- венозного шунта
 - Узловая регенеративная гиперплазия;
 - Состояние после трансплантации печени
- Злокачественные новообразования (10-15%)- злокачественный асцит
 - Опухоли брюшной полости
 - Метастазы
 - Болезнь Ходжкина
 - Лейкемия
- Заболевания сердечно- сосудистой системы (3-5%) - кардиальный асцит
 - застойная сердечная недостаточность
 - констриктивный перикардит
- Перитонит (2-3%)- воспалительный асцит:
 - Бактериальная, паразитарная, грибковая инфекция;
 - Эозинофильный перитонит

- Послеоперационный перитонит
- Заболевания поджелудочной железы- панкреатический асцит:
- Заболевания почек (1-2%)- ренальный асцит:
 - Нефротический синдром
 - Экстракорпоральный диализ
- Заболевания сосудов
 - Тромбоз мезентериальных вен
 - Обструкция нижней полой вен
 - Перитонеальный васкулит
- Нарушения питания
 - Гастроэнтеропатия с выраженной потерей белка
- Болезнь Уиппла
- Амилоидоз
- Эндокринопатии:
 - Гипотиреозидизм
 - Гиперстимуляция яичников
- Синдром Мейгса

При обращении к врачу пациента с впервые выявленным асцитом обязательно исследование асцитической жидкости – абдоминальный парацентез. Цель – выявление причины возникновения асцита с использованием биохимического и цитологического анализов. Если больному с асцитом ранее уже был установлен и доказан диагноз ЦП, то показаниями к проведению диагностического парацентеза служат: факт госпитализации пациента, признаки перитонита или инфекции, печеночная энцефалопатия, ухудшение функции почек, желудочно-кишечное кровотечение (перед назначением антибиотиков).

Больным с напряженным асцитом для облегчения их состояния и уменьшения одышки выполняется лечебный объемный парацентез.

Обязательно определение количества лейкоцитов с подсчетом нейтрофилов, концентрации альбумина, общего белка, посев на микрофлору у постели больного (если полиморфноядерных лейкоцитов более 250 в мм³, рост бактерий более, чем в 80% случаев). Дополнительно определение амилазы (подозрение на панкреатит или перфорацию кишечника), глюкозы и ЛДГ (подозрение на вторичный перитонит), цитологическое исследование (атипичные клетки, перитонеальный карциноматоз, подозрение на опухолевую природу асцита), повышенный билирубин (перфорация желчного протока или кишечника).

Подсчет лейкоцитов важен для выявления спонтанного бактериального перитонита СБП, который встречается у 15% госпитализируемых пациентов с ЦП и асцитом. Содержание нейтрофилов >250 клеток/мм³ (0,25×10⁹/л) является критерием СБП при отсутствии перфораций или воспаления органов брюшной полости. Уровень эритроцитов при цирротическом асците обычно не превышает 1 тыс. клеток/мм³; геморрагический асцит (>50 тыс. клеток/мм³) обнаруживается у 2% пациентов с циррозом, из которых 1/3 имеет ГЦК. У половины больных с геморрагическим асцитом причину его установить не удается.

Со степенью портальной гипертензии тесно коррелирует сывороточно-асцитический градиент альбумина (СААГ), который рассчитывается по следующей формуле: СААГ =

альбумин сыворотки – альбумин АЖ. Значения СААГ 1,1 г/дл и больше в 80% случаев свидетельствуют в пользу портальной гипертензии как причины развития асцита.

Дифференциальную диагностику причин развития асцита проводят в зависимости от уровня СААГ. Если величина градиента $\geq 1,1$ г/дл (портальная гипертензия), вероятнее всего, причина асцита: цирроз печени, алкогольный гепатит, сердечная недостаточность, тромбоз портальной вены, С. Бадда-Киари, метастазы в печень. Если величина градиента СААГ $< 1,1$ г/дл, то причиной асцита может быть: карциноматоз брюшины, туберкулезный перитонит, панкреатический асцит, билиарный асцит, нефротический синдром, серозит.

Инфекционные осложнения цирроза печени: бактериальные инфекции у больных ЦП присутствуют на момент госпитализации у 25–30% пациентов и повышают риск смерти в первый месяц на 38%. К наиболее распространенным инфекционным осложнениям относятся: СБП, мочевиная инфекция, пневмония, инфекции мягких тканей и бактериемия.

Инфицирование асцитической жидкости и спонтанный бактериальный перитонит, возможно, самое характерное инфекционное осложнение ЦП: по данным литературы, его выявляют у 7–31% больных с асцитом.

Клиническая симптоматика СБП включает: боль в животе различной интенсивности, без четкой локализации; лихорадку и нарастание печеночной энцефалопатии без видимых провоцирующих факторов. У некоторых пациентов определяется положительный симптом раздражения брюшины. Ригидность брюшных мышц редко встречается при напряженном асците. Лихорадка отмечается у 50% больных с СБП и может быть связана с септическим шоком, часто температура тела повышается только до субфебрильных цифр. У 10–15% пациентов возникают рвота, диарея, наблюдаются признаки пареза кишечника. Иногда заболевание манифестирует септическим шоком с выраженной гипотензией, тахикардией, олигурией и разрешается самостоятельно.

Вместе с тем у некоторых больных начальная симптоматика отсутствует, и заболевание выявляют случайно при исследовании асцитической жидкости. Это может быть связано с тем, что обычно у таких больных преобладает клиника ПЭ, что затушевывает другую симптоматику. Большинство эпизодов инфицирования АЖ вызывается кишечными бактериями. В большинстве случаев возбудителями бактериального асцита служат грамотрицательные бактерии. Антибактериальная терапия назначается пациентам с собственно СБП и бактериальным асцитом с клиническими проявлениями инфекции. Препаратом выбора служит антибиотик из группы цефалоспоринов 3-го поколения цефотаксим, который принимается по 2 г каждые 8 ч в течение 5–7 дней (эффективен в 90% случаев). В зависимости от эпидемических данных возможен подбор эмпирической терапии.

Принципы лечения асцита. Пациенты с 1-й степенью заболевания не нуждаются в лечении и/или назначении диеты с ограничением соли. При 2-й степени выраженности асцита больному рекомендуется диета с ограничением поступающего с пищей натрия до 4,6–6,9 г соли в день, в дополнение к диете назначается спиронолактон в начальной дозе 50–200 мг/сут или амилорид 5–10 мг/сут. Дозу спиронолактона увеличивают постепенно: шаг –100 мг в 7 дней, максимальная доза 400 мг/сут. Критерий эффективности проводимой терапии: уменьшение массы тела не менее чем на 2 кг в неделю. Неэффективность монотерапии верошпироном или развитие гиперкалиемии служит основанием для добавления фуросемида в начальной дозе 40 мг/сут с постепенным увеличением на 40 мг каждые 7 дней до максимальной 160 мг/сут. В случае

гиперкалиемии назначается максимально допустимая доза верошпирона 400 мг/сут. Максимальное уменьшение массы тела для пациентов с асцитом без периферических отеков составляет 0,5 кг в день, для пациентов с асцитом и периферическими отеками – 1 кг в день. Пациентам с 3-й степенью асцита проводят парацентез с назначением альбумина – 8 г на каждый удаленный литр АЖ в целях профилактики циркуляторных расстройств. Эта процедура безопасна, эффективна и имеет меньше побочных проявлений, чем диуретическая терапия. При эвакуации жидкости объемом более 5 л предпочтительно назначение альбумина, а не плазмозамещающих растворов (декстран, полиглюкин и др.). В дальнейшем, ввиду задержки натрия у таких пациентов, им назначаются достаточно высокие дозы мочегонных препаратов в сочетании с бессолевой диетой. Необходимо помнить, что при приеме диуретических препаратов часто развиваются портосистемная энцефалопатия в отсутствие других провоцирующих факторов, а также почечная недостаточность и электролитные нарушения (гипонатриемия, гипо-гиперкалиемия). Радикальный метод лечения ЦП, осложненного резистентным (рефрактерным) асцитом, – трансплантация печени, что часто сопряжено с длительным наблюдением за пациентом в листе ожидания. В этот период возможно наложение *трансъюгулярного портосистемного шунта* (TIPS) или, по мере необходимости, проведение повторных парацентезов, что выполняется с кратностью 1 раз в 2–4 недели в сочетании с внутривенными трансфузиями альбумина.

Гепаторенальный синдром – функциональная почечная недостаточность, протекающая без органических изменений почек. К заболеваниям печени, при которых наиболее часто развивается ГРС, относятся: – цирроз, особенно алкогольный, при наличии асцита и диуретической терапии, печеночной энцефалопатии, пищеводно-желудочно-кишечного кровотечения; – фульминантная печеночная недостаточность; – острые вирусные гепатиты; – гепатоцеллюлярная карцинома; – метастатическое поражение печени; – гемигепатэктомия; – острая жировая печень беременных.

Международное общество по изучению асцита для установления диагноза ГРС рекомендует использовать следующие критерии: цирроз печени с асцитом, креатинин сыворотки крови выше 1,5 мг/дл (>133 ммоль/л), не отмечается снижение сывороточного креатинина ниже 1,5 мг/дл (133 ммоль/л) после 2-дневной отмены диуретической терапии и введения жидкости с альбумином (рекомендуемая доза альбумина 1 г/кг в сутки до максимальной 100 г/сут), отсутствие других причин для развития почечной недостаточности (шок, сепсис, уменьшение объема циркулирующей плазмы, использование нефротоксичных лекарств), исключены паренхиматозные заболевания почек при наличии протеинурии (>500 мг/сут), микрогематурии (>50 эритроцитов в поле зрения) и/или изменений почек при ультрасонографии.

Патогенез ГРС – это сложный многоэтапный процесс, приводящий в конечном итоге к формированию почечной недостаточности. Согласно «классической гипотезе периферической вазодилатации», развитие портальной гипертензии вызывает расширение артерий брюшной полости вследствие избыточной местной продукции оксида азота и других вазодилататоров. На начальных этапах снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), обусловленное вазодилатацией, компенсируется увеличением сердечного выброса и частоты сердечных сокращений (ЧСС), однако в дальнейшем и гипердинамический тип кровообращения не в состоянии поддержать артериальное давление (АД) на нормальном уровне. Рефлекторная стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатической нервной систем (СНС)

обеспечивает повышение АД до нормальных величин. Усиление реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах почек способствует формированию асцита, гипонатриемии разведения. Поскольку артерии брюшной полости (в результате избыточной секреции местных вазодилаторов) становятся резистентными к действию ангиотензина II, норадреналина, вазопрессина и других вазоконстрикторов, в избыточном количестве продуцируемых при активации РААС и СНС, поддержание АД на нормальном и субнормальном уровне происходит за счет вазоконстрикции внебрюшинных сосудов, таких как артерии почек, мышц (что нередко приводит к развитию судорог), кожи, головного мозга и т. д. Безусловно, значительная ренальная вазоконстрикция приводит к снижению почечной перфузии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), азотемии и повышению уровня сывороточного креатинина – основному симптому ГРС. Однако сужение сосудов почек в ответ на действие системных вазоконстрикторов является не единственным механизмом патогенеза почечной недостаточности при ГРС. Большой вклад в формирование гипоперфузии почек вносит нарушение баланса в почечной продукции эндогенных вазоконстрикторов и вазодилаторов. У пациентов с ГРС наблюдается значительное снижение экскреции с мочой таких ренальных вазодилаторов, как простагландин E₂, метаболит простагландина – кетопроستاгландин F_{1α}, калликреин. С другой стороны, ишемия почек сама приводит к усилению секреции ренина, эндотелина, лейкотриенов, F₂-изопростанов, аденозина, потенцирующего сосудистые эффекты ангиотензина-II.

Возможно развитие двух типов гепаторенального синдрома. ГРС 1-го типа протекает с быстрой декомпенсацией, уровень сывороточного креатинина обычно превышает 2,5 мг/дл. Этот синдром чаще возникает на фоне СБП, алкогольного гепатита или выполнения объемного парацентеза без последующего восполнения альбумином. Без лечения или пересадки печени больные с ГРС 1-го типа живут не более 2 недель. ГРС 2-го типа развивается у пациентов с декомпенсацией заболевания печени и тесно связан с резистентным асцитом. При этом варианте заболевание характеризуется медленным течением, почечная недостаточность менее выражена (креатинин сыворотки не превышает 1,5 – 2,5 мг/дл) Специфических признаков ГРС нет.

Клиника определяется сочетанием симптомов острой почечной недостаточности с прогрессирующей печеночной недостаточностью и портальной гипертензией. Для ГРС характерны жажда, апатия, слабость. Увеличивается в объеме живот, снижается артериальное давление, возможно нарастание желтухи. К типичным почечным признакам болезни относятся олигурия, снижение фильтрационной функции почек с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина и азота мочевины крови. При этом концентрационная способность почек достаточно сохранена. Протеинурия, изменения в мочевом осадке при ГРС минимальны и обнаруживаются редко. В терминальной стадии может присоединиться гиперкалиемия, гипохлоремия. При наличии выраженного асцита без ответа на проводимую терапию, артериальной гипотензии, гипонатриемии следует помнить о вероятности развития у пациента ГРС. Диагностика основывается на критериях Международного клуба по изучению асцита (IAC) (2007 г.). Для постановки диагноза требуется наличие всех критериев (см. выше).

После выявления почечной недостаточности диагностика ГРС осуществляется методом исключения. Необходимо последовательно исключить преренальную острую почечную недостаточность (ОПН), развивающуюся при потере жидкости; гемодинамический и септический шок, приводящий к острому канальцевому некрозу; прием нефротоксичных

препаратов; хронические заболевания почек и обструкцию мочевыводящих путей. ГРС диагностируется, если все другие причины почечной недостаточности исключены, а также проведено лечение гиповолемии и сепсиса. В то же время возможно сочетание ГРС с другой патологией почек, которая не обуславливает в данный момент тяжесть состояния пациента.

Дифференциальный диагноз ГРС: гломерулонефрит, васкулит острый тубулярный (канальцевый) некроз (ОТН), другие преренальные заболевания, ГРС – диагноз исключения; ОТН и другие преренальные заболевания потенциально обратимы и имеют лучший прогноз.

Лечение ГРС осуществляется на фоне продолжающейся терапии печеночной недостаточности. При необходимости проводится парацентез с последующим введением альбумина, однако лучшим методом лечения, несомненно, служит пересадка печени. Из фармакологических средств препаратами выбора считаются системные вазоконстрикторы и плазмозаменители. Внутривенное введение терлипрессина по 0,5 мг каждые 4 часа в комбинации с альбумином как плазмозаместителем значительно улучшает функцию почек. Альбумин назначается в первый день в дозе 1 г/кг массы тела, в последующие дни по 20–40 г, терлипрессин по 0,5 мг внутривенно каждые 4 ч, максимальная доза – 2 мг каждые 4 ч., возможно применение мидодрина (агониста альфа-адренорецепторов) совместно с октреотидом (аналогом соматостатина и ингибитором глюкагона), мидодрин – 2,5–7,5 мг (максимальная 12,5 мг) перорально 2 раза в день, октреотид в дозе 100 мг (максимальная доза 200 мг) подкожно 2 раза в день. Также вместе с альбумином может применяться норадреналин (другой агонист альфа-адренорецепторов) в дозе 0,5–3 мг/ч внутривенно через инфузомат либо дофамин 100 мг за 12 ч, при отсутствии за указанное время увеличения диуреза необходимо прекратить введение дофамина

Назначение пентоксифиллина 400 мг 2–3 раза в день перорально на протяжении месяца у больных алкогольным гепатитом снижает частоту ГРС и смертность.

Портальная гипертензия и кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка

Варикозное расширение вен пищевода и желудка с кровотечением из них – клиническое проявление портальной гипертензии (ПГ). В настоящее время, принято следующее определение ПГ – это клинический симптомокомплекс, возникающий вследствие нарушения оттока крови из системы воротной вены, который гемодинамически проявляется патологическим повышением портального градиента давления (разность давления в воротной и нижней полой вене), что сопровождается формированием портосистемных коллатералей, через которые происходит сброс крови из портальной вены в обход печени. В норме портальный градиент составляет 1–5 мм рт ст. Клинически значимой ПГ становится при повышении портального градиента давления >10 мм рт ст.

Классификация портальной гипертензии основана на локализации портального блока.

1. **Надпеченочная:** Тромбоз печеночных вен (синдром Бадда – Киари, инвазия опухолью). Обструкция нижней полой вены (мембрана в просвете нижней полой вены (НПВ), инвазия опухолью. Заболевания сердечно-сосудистой системы (констриктивный перикардит, выраженная трикуспидальная регургитация)

2. **Печеночная:** *Пресинуоидальная (затрагивает портальные вены)* Внутривенная: болезнь Рандю–Ослера, врожденный фиброз печени, тромбоз ветвей портальной вены (тяжелый бактериальный холангит, злокачественные новообразования), первичный

билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, гранулематозы (шистосомоз, саркоидоз, туберкулез), хронический вирусный гепатит, первичный билиарный цирроз, миелопролиферативные заболевания, нодулярная регенераторная гиперплазия, идиопатическая (нецирротическая) портальная гипертензия, болезнь Вильсона, гемохроматоз, поликистоз, амилоидоз, воздействие токсичных веществ (медь, мышьяк, 6-меркаптопурин).

Синусоидальная (затрагивает синусоиды) все случаи ЦП, острый алкогольный гепатит, тяжелый вирусный гепатит, острая жировая печень беременных, интоксикация витамином А, системный мастоцитоз, печеночная пурпура, цитотоксичные лекарства.

Постсинусоидальная: веноооклюзионная болезнь, алкогольный центрлобулярный гиалиновый склероз

3. **Подпеченочная:** тромбоз воротной вены, кавернозная трансформация воротной вены, тромбоз селезеночной вены, висцеральная артериовенозная фистула, идиопатическая тропическая спленомегалия.

Классификация по характеру асцита:

А. ПГ без клинически выраженного асцита, В. ПГ с асцитом, С. ПГ с рефрактерным асцитом. По стадиям течения: 1. Начальные клинические проявления: астенизация, тяжесть в правом подреберье, метеоризм. 2. Выраженные клинические проявления: боли в верхней половине живота, диспепсия, спленомегалия. 3. Резко выраженные клинические проявления: наличие асцита, варикозно расширенных вен. 4. Осложнения: кровотечения из варикозно расширенных вен, рефрактерный асцит, печеночная энцефалопатия, кома.

Клинические проявления портальной гипертензии

При осмотре больного можно выявить расширенные вены передней брюшной стенки, расходящиеся от пупка (голова медузы). Однако чаще видны одна или несколько подкожных вен в эпигастральной области. Иногда в околопупочной зоне можно выслушать сосудистые венозные шумы. Увеличение селезенки – один из наиболее важных диагностических признаков ПГ. Плотная печень свидетельствует в пользу ЦП, мягкая – за внепеченочный портальный блок. Наличие асцита при ЦП подразумевает развитие печеночной недостаточности. Аноректальные варикозно-расширенные вены необходимо дифференцировать с геморроем, не имеющим отношения к ПГ.

Диагностика. У больного с заболеванием печени о развитии ПГ говорят следующие клинические признаки: спленомегалия, асцит, печеночная энцефалопатия и варикозное расширение вен пищевода. И наоборот, при выявлении любого из этих симптомов необходимо исключить ПГ и цирроз печени. Косвенным подтверждением диагноза ПГ служит обнаружение варикозно-расширенных вен пищевода при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Классификация варикозных вен по степени выраженности: – I степень – диаметр вен 2–3 мм; – II степень – диаметр вен 3–5 мм; – III степень – диаметр вен >5 мм. По локализации выделяют: изолированное варикозное расширение вен пищевода (ограниченный варикоз средней и нижней трети пищевода или тотальный варикоз) и варикозное расширение вен желудка.

«Золотым стандартом» в оценке портальной гипертензии и степени ее выраженности служит портальный градиент давления. Как было сказано выше, ПГ характеризуется патологическим увеличением градиента портального давления (разность давления между воротной и нижней полой веной) и формированием портосистемных коллатералей, шунтирующих часть портального кровотока в системную циркуляцию, минуя печень. Через кубитальную, внутреннюю яремную либо бедренную вену в одну из ветвей

печеночной вены вводят до упора катетер, раздувают расположенный на его конце баллон, препятствуя оттоку крови, и измеряют заклиненное печеночное венозное давление. После этого баллон распускают и устанавливают уровень свободного печеночного венозного давления. Разница между заклиненным и свободным печеночным венозным давлением представляет собой градиент печеночного венозного давления. Нормальными значениями градиента портального давления являются 1–5 мм рт. ст.

Клинически значимой ПГ считается, когда появляются объективные признаки заболевания и/или когда градиент портального давления – в случае ЦП его эквивалентом служит градиент печеночного венозного давления – превышает пороговую величину 10 мм рт. ст. Значения градиента портального давления между 5 и 9 мм рт. ст. соответствуют доклинической ПГ.

Диагностика: УЗИ брюшной полости (гепатоспленомегалия, асцит, диаметр селезеночной вены >7-10мм, воротной вены >13 мм); ФГДС (см. классификацию вен по степени выраженности), магнитно-резонансная ангиография, ректороманоскопия.

Принципы лечения ПГ. Медикаментозные препараты: препараты снижающие давление в воротной вене β -адреноблокаторы (пропранолол, атенолол, метопролол) реже нитраты, лечение отечно-асцитического синдрома, лечение основного заболевания и осложнений, методы экстракорпоральной детоксикации.

Кровотечения из ВРВ пищевода и желудка, как правило, массивные, и поэтому их клинические проявления достаточно яркие и складываются из общих симптомов, свойственных любой кровопотере (резкая слабость, головокружение, потеря сознания, выраженная бледность кожных покровов, частый пульс слабого наполнения и напряжения, снижение артериального давления и т. д.), и симптомов, характерных для кровотечения в просвет ЖКТ, – рвота свежей или реже видоизмененной кровью («кофейная гуща») и черный дегтеобразный стул (мелена).

Основными задачами терапии при острых варикозных кровотечениях являются: – остановка кровотечения; – возмещение кровопотери; – лечение коагулопатии; – предотвращение рецидивов кровотечения; – предотвращение ухудшения функции печени и осложнений, обусловленных кровотечениями (инфекции, печеночная энцефалопатия и т. д.). *Лечение острого кровотечения из ВРВ*

Восполнение ОЦК, используя осторожное введение свежезамороженной плазмы, трансфузия эритроцитной массы для поддержания Hb на уровне 80 г/л. Антибиотикотерапия для предупреждения спонтанного бактериального перитонита, профилактика печеночной энцефалопатии. Проведение ЭГДС, баллонная тампонада – используется только при массивном кровотечении как временная мера. При подозрении на кровотечение из ВРВ как можно раньше должны быть назначены вазоактивные препараты. Эндоскопическое лигирование является рекомендуемым методом гемостаза, при невозможности выполнения можно использовать эндоскопическую склеротерапию.

Методы лечения и профилактики кровотечений из ВРВ пищевода: эндоскопическая склеротерапия, эндоскопическое лигирование, сочетание лигирования и тромбирования, TIPS (трансъюгулярное внутрипеченочное портокавальное шунтирование). Баллонная ретроградная трансвенозная облитерация варикозно-расширенных вен, экстренные хирургические вмешательства (пересечение пищевода с помощью сшивающего аппарата – операция Пациоры).

Лекарственная терапия; назначение β -адреноблокаторов, ингибиторов протонной помпы, применение аналогов вазопрессина и соматостатина.

Первичная профилактика проводится у больных циррозом печени классов А и В по Child– Pugh с ВРВ пищевода и желудка малой степени выраженности и/или при портальной гипертензионной гастропатии. Для этого применяются неселективные β -адреноблокаторы (пропранолол, надолол, тимолол). Дозы пропранолола могут варьировать от 10 мг/сут внутрь (начальная) до 320 мг/сут. Возможно сочетание неселективных β -адренорецепторов с нитратами (изосорбида-5-мононитратом). Также перспективной альтернативой неселективным β -адреноблокаторам может быть карведилол (неселективный β -адрено блокатор с существенной анти- α 1-адренергической активностью). У больных с ВРВ пищевода и желудка 2–3-й стадий медикаментозную профилактику необходимо сочетать с эндоскопическим лигированием. Вторичная профилактика должна начинаться как можно скорее, так как первый эпизод желудочно-кишечного кровотечения у пациентов с ЦП часто сопровождается его рецидивом. Больным, не получавшим первичной профилактики, назначают β -блокаторы (возможно сочетание с изосорбида мононитратом) либо проводят эндоскопическое лигирование, или рекомендуют комбинировать оба метода лечения.

При отсутствии эффекта от эндоскопической и медикаментозной терапии возможно проведение TIPS с дальнейшим выполнением пересадки печени.

9. Формулировка диагноза цирроза печени

Студент должен резюмировать данные, полученные при опросе жалоб пациента, анамнеза болезни и жизни больного, результаты объективного обследования и сформулировать предварительный диагноз.

В предварительный основной диагноз предлагается выносить

Примеры формулировок диагноза:

Хронический гепатит (HCV), умеренная активность, цирротическая стадия, декомпенсированная, класс С по Чалд-Пью. Портальная гипертензия: асцит, спленомегалия, ВРВ пищевода 2 степени.

Осложнение: печеночная энцефалопатия 2 ст., синдром гиперспленизма.

Цирроз печени алкогольной этиологии, компенсированный, класс А по Чайлд-Пью. Портальная гипертензия: ВРВ пищевода 1 степени, спленомегалия.

Осложнения: латентная печеночная энцефалопатия.

10. План обследования при циррозе печени

Диагностика ЦП основывается на оценке жалоб, связанных с развитием ПГ, ПКН и ПЭ, данных об этиологии ХГ и анамнеза (вирусные гепатиты, алкоголь, наследственность, иммунные нарушения), физикального обследования, результатов лабораторного и инструментальных исследований.

10.1. Лабораторная диагностика

При выявлении ЦП выполняются специальные диагностические тесты для верификации этиологии заболевания, оценивается степень выраженности биохимических синдромов цитолиза, холестаза, иммунного воспаления, ПКН и синдрома гиперспленизма.

Клинический анализ крови (тромбоцитопения, лейкопения, анемия – при синдроме гиперспленизма)

Общий анализ мочи (может выявляться уробилиноген, желчные пигменты (при холестазах))

- Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, непрямо́й билирубин, общий белок, альбумин, протеинограмма, липидограмма, креатинин, глюкоза, натрий, калий, сывороточное железо, насыщение трансферрина железом, ферритин, церулоплазмин, мочеви́на, креатинин)

Биохимические синдромы поражений печени:

1. Цитолитический (повышение активности АЛТ, АСТ, ферритина, сывороточного железа)
2. Холестатический (повышение активности ЩФ, ГГТП, уровня общего билирубина за счет прямой фракции, холестерина)
3. ПКН (снижение уровня альбумина, фибриногена, протромбина, холестерина, ЛПВП, повышение непрямого билирубина)
4. Иммуно-воспалительный (повышение общего белка, гамма-глобулинов, СРБ)

- Коагулограмма (протромбин, фибриноген, АЧТВ, МНО)
- Кoproграмма, кал на скрытую кровь, яйца глистов
- Иммунная панель печени (антинуклеарные- антиANA, антигладкомышечные анти-SMA, антинейтрофильные цитоплазматические р –типа рANCA, антимитохондриальные антитела, антитела к микросомам печени и почек анти-LKM, к печеночно-цитозольному антигену анти-LS, и печеночно-панкреатическому антигену анти-LP, к растворимому печеночному антигену), иммунограмма
- Альфа-фетопроtein (онкомаркер ГЦК)
- Маркеры гепатитов В, С, D: HBsAg, HBeAg, анти-HBcIgM, анти-HBcIgG, анти-HBs, анти-HBe; анти-HCV; анти-HDV.
При выявлении маркеров ВГ: соответствующие вирусологические исследования: ПЦР: HCV-РНК – качественный анализ; HBV-ДНК – качественный анализ; HDV-РНК – качественный анализ; HBV-ДНК – определение вирусной нагрузки; HCV-РНК – определение вирусной нагрузки; определение генотипа HCV; HDV-РНК – определение вирусной нагрузки;
- Ф-50 (с целью исключения ВИЧ)
- Альфа-1 антитрипсин
- Определение группы крови и резус-фактора

10.2. Инструментальные исследования

1). *Неинвазивные методы обследования* (применяются для выявления признаков поражения печени, выраженности фиброзирования и ПГ):

- УЗИ брюшной полости
- УЗИ-эластография печени со сдвиговой волной
- Фиброэластография печени аппаратом «ФиброСкан»
- Радионуклидное сканирование печени
- МРТ и холангиография, компьютерная томография
- ФГДС и рентгенологическое исследование пищевода и желудка с барием
- ректороманоскопия, фиброколоноскопия (по показаниям)
- доплерография сосудов печени и селезенки

2). *Биопсия печени со специфической окраской на железо (реакция Перлса), медь, амилоид* – по показаниям

3). *Дополнительные методы диагностики:*

- выявление ПЭ (психометрическое тестирование (тест связи чисел), электроэнцефалография, магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга))
- ЭКГ, Эхо-КГ
- Лапарцентез при впервые выявленном асците у пациента с целью исследования асцитической жидкости (цитологический анализ, с обязательным подсчетом количества нейтрофилов, биохимический анализ с определением уровня общего белка, альбумина, ЛДГ, амилазы, билирубина, глюкозы, холестерина; посев на флору);

11. Дифференциальный диагноз при циррозе печени проводится в отношении этиологического фактора, а также причин ПГ

Обструкция желчевыводящих путей. Характерны желтуха с лихорадкой и без нее, боли в животе. Типично увеличение концентрации билирубина и активности щелочной фосфатазы и трансаминаз. При УЗИ, КТ, МРТ, обнаруживается расширение внутрипеченочных желчных протоков и общего желчного протока, иногда причину обструкции (например камень).

Алкогольный гепатит: желтуха, лихорадка, лейкоцитоз с ядерным сдвигом влево, симптомы алкогольной болезни печени, алкогольный анамнез. Для подтверждения диагноза проводят УЗИ печени (признаки цирроза, портальной гипертензии) в ряде случаев возникает необходимость в биопсии печени.

Токсическое воздействие лекарственных ЛС и других веществ: указания в анамнезе на их употребление.

Вирусные гепатиты В анамнезе могут быть указания на желтуху дискомфорт в животе, тошноту, рвоту, увеличение активности трансаминаз. Клиническая картина может варьировать от минимальных симптомов (при хроническом гепатите С) до фульминантной печеночной недостаточности. Для установления диагноза необходимо серологическое исследование на маркеры вирусов.

Аутоиммунный гепатит Чаще наблюдается у женщин молодого возраста. Характерна выраженная слабость в сочетании с желтухой. В дебюте заболевания отмечают повышение активности трансаминаз, в последующем-типичные признаки хронического поражения печени: повышение концентрации билирубина, снижение содержания протромбина, повышение МНО. Часто обнаруживают поликлональную гипергаммаглобулинемию. Для установления диагноза необходимо установление обнаружение антиядерных АТ, АТ к гладкомышечным клеткам, печеночно-почечным микросомам.

Первичный билиарный цирроз Наиболее типичен для женщин в возрасте 40-60 лет. Для ранней стадии характерно бессимптомное течение со случайным выявлением повышенной активности щелочной фосфатазы и ГГТ. Отмечают слабость, кожный зуд и позднее желтуху. Активность трансаминаз обычно увеличена незначительно. В 90% случаев можно обнаружить антимитохондриальные антитела (АМА).

Первичный склерозирующий холангит. Чаще возникает у мужчин в возрасте 20-30 лет. Нередко диагностируют у бессимптомных пациентов с повышенной активностью ЩФ, особенно у больных с диагностированными воспалительными заболеваниями толстой кишки (обычно с неспецифическим язвенным колитом). Характерны желтуха, зуд, боли в животе похудание. Активность трансаминаз обычно повышена не более чем в 5 раз. Диагноз устанавливается при эндоскопической холангиографии.

Неалкогольная жировая болезнь печени. Характерна для людей с ожирением, страдающих сахарным диабетом и имеющих гиперлипидемию, но также может возникать у людей имеющих худощавого телосложения. Единственным изменением в биохимических показателях может быть увеличенная активность ГГТП. Важен тщательный сбор алкогольного анамнеза. У некоторых больных прогрессирует до цирроза печени. При УЗИ выявляют признаки жировой инфильтрации печени (стеатоз). Для уточнения диагноза и стадии показана биопсия печени.

Врожденная патология

Наследственный гемохроматоз Клинический дебют характерен для мужчин 35-40 лет. Наблюдают повышенную утомляемость, боли в животе, артралгии, нарушения половой сферы (импотенцию/амеорею), гепатомегалию, гиперпигментацию (типичен бронзовый цвет кожных покровов), похудание спленомегалию. В поздних стадиях заболевания возникают желтуха и асцит. Для установления диагноза необходимо определение мутаций гена HFE (C282Y, H63D), насыщения трансферрина и концентрация в крови ферритина. Биопсия печени полезна для окраски на железо при подозрении на гепатоцеллюлярную карциному на фоне гемохроматоза.

Болезнь Вильсона–Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация). Начинается, как правило, в молодом возрасте, симптоматика переменчива: слабость, потеря аппетита, боли в животе, тремор, нарушение координации, мышечная дистония, психические нарушения. Поражение печени также варьирует от невыраженных изменений до фульминантной печеночной недостаточности. Типично повышение активности трансаминаз, концентрации билирубина, однако активность ЩФ находится в пределах нормы. Диагноз предполагают при снижении сывороточной концентрации циркулоплазмина. Для подтверждения диагноза проводят экскреции меди с суточной мочой и биоптатов печени и с определением содержания в них меди.

Недостаточность α 1-антитрипсина

ХСН и застой в печени Характерны симптомы ХСН, гепатомегалия, спленомегалия, тяжесть в правом подреберье, повышение активности трансаминаз (незначительное) увеличение концентрации билирубина, иногда повышение МНО и снижении концентрации альбумина. Для подтверждения диагноза проводят ЭХОКГ, доплерографию печени и ее сосудов. Длительная ХСН может привести к развитию кардиального фиброза печени.

Холестаз Характерны желтуха, повышенная активность ЩФ и трансаминаз. Наиболее часто возникает побочный эффект ЛС или сепсиса. Для подтверждения диагноза информативна биопсия.

Обструктивные нарушения в системе печеночных вен (синдром Бадда-Киари) Типичны гепатомегалия, боли в животе, тошнота и рвота, рефрактерный асцит, желтуха. Для установления диагноза необходима доплерография выносящих сосудов печени.

Криптогенный цирроз печени диагностируется при отсутствии клинико-лабораторных признаков других причин цирроза.

12. Лечение цирроза печени

Основной целью лечения ЦП является замедление процессов прогрессирования фиброгенеза, лечение ПГ и ПКН.

Немедикаментозное лечение

-Диета №5. При развитии ПГ и асцита – бессолевая или малосолевая диета. При ПЭ – ограничение белка до 40 г/сут. Для коррекции гипопроteinемии - энтеральное питание (смеси аминокислот с разветвленной боковой цепью – Нутриком-Гепа, Гепатонутрил), альбумин 20%, аминокостерил, гепастерил.

-Отмена алкоголя, гепатотоксичных препаратов и средств, в том числе медленно метаболизирующихся в печени (седативные, транквилизаторы, сильнодействующие слабительные, анальгетики).

-Ограничение физических и психоэмоциональных нагрузок.

-Коррекция метаболических нарушений (ожирения, дислипидемии, сахарного диабета).

Медикаментозное лечение

Этиотропная терапия (табл. 11)

Таблица 11

Этиологическое лечение ЦП

Этиология	Препараты с доказанной клинической эффективностью	Препараты, проходящие клинические испытания
Вирусная В Вирусная С	Ламивудин или энтекавир, или телбивудин, или тенофовир, или интерферонотерапия Интерферон, рибавирин, софусбувир, даклатосвир, педикосвир	ГК, силимарин (парентеральная форма), как вариант комбинированной терапии при недостаточном ответе
Алкогольная болезнь печени	Глюкокортикоиды, ГК, силимарин, адеметионин, ЭФЛ	Аргинин, пентоксифиллин, силимарин, УДХК, этанерсепт
Неалкогольная жировая болезнь печени	Снижение массы тела (диета, физические упражнения), метформин, росиглитазон	Силимарин, римоабант, адеметионин, адипонектин, бетаин, омега-3 жирные кислоты, ГК, пентоксифиллин, УДХК
Аутоиммунная	Глюкокортикоиды, цитостатики	Инфликсимаб, такролимус, микофенолата мофетил, ГК
Печичный билиарный цирроз	УДХК, холестирамин, налтрексон	Цитостатики, ондансетрон
Идиопатический гемохроматоз	Кровопускания	Дефероксамин, деферасирокс (эксиджад)
Гепатолентикулярная дегенерация	D-пеницилламин	Триентин, препараты цинка

УДХК - урсодезоксихолиевая кислота, ГК - глицирризиновая кислота, ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды

II. Антифибротическая терапия

Наличие ФП у больных хроническими гепатитами является самостоятельным показанием для терапии, целью которой является не только снижение темпов прогрессирования процессов фиброгенеза, но и предотвращение развития ПГ, ЦП и его фатальных осложнений.

На сегодняшний день, к основным подходам терапии ФП относятся:

-этиопатогенетическая терапия хронических гепатитов (см. табл. 3);

-уменьшение активности воспалительного процесса в печени (антиоксиданты: препараты янтарной кислоты, витамины Е, С, адеметионин);

-«торможение активации» ПЗК (УДХК, силимирин, фосфоглив – комбинация ГК и ЭФЛ);

-снижение концентрации TNF-α (пентоксифиллин, ГК, бигуаниды);

- ингибиторы апоптоза гепатоцитов (УДХК)
- воздействие на синдром холестаза (адеметионин, УДХК)
- воздействие на ПГ (см. ниже)

III. Терапия ПГ

Основные направления лечения ПГ включают:

1. Снижение портального давления: β -блокаторы, неселективные (пропранолол), нитропрепараты (изосорбида мононитрат), блокаторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), производные окситоцина (вазопрессин, терлипессин).
2. Коррекция САС, РААС и центральной гемодинамики: β -блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА), антагонисты альдостерона – верошпирон.
3. Коррекция микроциркуляции: пентоксифиллин, сулодексид (вессел-дуэ-ф), эфферентные методы

Для коррекции начальной ПГ рекомендуется применение β -блокаторов, как вегетокорректоров, антиагрегантов, пентоксифиллина и антиоксидантов. При умеренной и выраженной ПГ терапия дополняется антагонистами альдостерона, иАПФ, АРА.

IV. Дезинтоксикационная терапия (препараты янтарной кислоты - ремаксол, реамберин; реополиглюкин, поляризующий раствор, раствор Рингера, раствор глюкозы 5% с витамином С; энтеросорбенты)

V. Метаболическая и коферментная терапия (витамины группы В, фолиевая кислота, адеметионин, янтарная кислота; коррекция гипопроteinемии – энтеральное питание, аминостерил, альбумин 20%)

VI. Улучшение процессов пищеварения и моторики, коррекция дисбактериоза (ферменты – креон; селективные спазмолитики - дюспаталин; антациды - фосфалюгель; секретолитики – омепразол, рабепразол; пре- и пробиотики – лактулоза, энтерол)

VII. Лечение осложнений

- Коррекция гипераммониемии и ПЭ (ограничение белка в диете до 40г/сут., лактулоза, антибиотики - рифаксимин; орнитин-аспартат, энтеросорбенты, флумазенил)
- Коррекция отечно-асцитического синдрома (спиронолактон, фуросемид, тиазидовые диуретики, препараты калия и магния, восстановление онкотического давления – плазма, альбумин; снижение давления в воротной вене - пропранолол, ингибиторы АПФ, АРА; лапароцентез с удалением не более 5 л жидкости)
- Лечение геморрагического синдрома и купирование кровотечений из ВРВ (викасол, дицинон, аминокaproновая кислота, октреотид, соматостатин, свежезамороженная плазма, зонд Блэкмора не более 1 сут., лигирование и клепирование ВРВ). Для профилактики кровотечений – пропранолол, нитраты.
- Профилактика и лечение ГРС (ограничение соли и жидкостей, дофамин, полиглюкин, эфферентные методы).

Хирургическое лечение

Показано больным ЦП с выраженной ПГ и наличием высокого риска кровотечений из ВРВ пищевода или кардиального отдела желудка, а также лицам, перенесшим кровотечение. Наиболее распространенным способом лечения тяжелой ПГ является

трансюгулярное интрапеченочное портосистемное шунтирование, при котором устанавливается шунт между ветвями портальной и печеночной вен.

При наличии рефрактерного напряженного асцита больным проводится лапароцентез или перитонеовенозное шунтирование.

При развитии кровотечения из ВРВ проводится чрезжелудочное лигирование или клипирование пищеводно-абдоминального отдела механическим швом, реже гастротомия с прошиванием вен кардиального отдела желудка и пищевода.

При выраженном гиперспленизме с геморрагическим синдромом выполняется спленэктомия.

Радикальный метод лечения ЦП – ортотопическая трансплантация печени.

13. Профилактика, показания к трансплантации печени и прогноз

Профилактика цирроза печени включает своевременное выявление состояний, способных приводить к его развитию, адекватную коррекцию обнаруженных нарушений.

Скрининг на вирусы гепатита В и С. У пациентов с факторами риска хронических гепатитов необходимо исследование на анти-НСV, HBsAg, анти- HBc. Выживаемость больных с хроническими гепатитами как при циррозе, так и без него существенно выше при своевременном назначении интерферонотерапии. Специфическая противовирусная терапия хронического гепатита В класса А по Чайлду-Пью: интерферон -альфа или пегинтерферон 4-6 мес или ламивудин, энтекавир, телбивудин не менее года. Цирроз печени, развившийся вследствие хронического гепатита С класса А по Чайлд-Пью: интерферон – альфа или пегинтерферон альфа- 2а или пегинтерферон альфа- 2β в комбинации с рибавирином. *Скрининг на злоупотребление алкоголем.* Ограничение потребления алкоголя достоверно уменьшает вероятность развития цирроза печени. Из лабораторных признаков маркерами злоупотребления алкоголем могут выступать преобладающее повышение активности АСТ по сравнению с АЛТ, повышение ГГТ, IgA, увеличение среднего объема эритроцитов. Все эти признаки обладают высокой специфичностью при относительно низкой чувствительности, за исключением ГГТ. *Гемохроматоз.* Скрининг осуществляется путем определения в сыворотке крови железа, ОЖСС. Определяют показатель насыщения трансферрина (сывороточная концентрация железа, деленная на ОЖСС; выражают в процентах) и концентрацию в крови ферритина. При насыщении трансферрина более 45% и концентрации ферритина более 150 мкг/л у женщин и более 200 мкг/л у мужчин показаны исследования мутаций гена HFE и иногда биопсия печени.

Скрининг при использовании гепатотоксичных препаратов (метотрексат и амиодарон) Определяют активность АСТ и АЛТ каждые 1-3 мес. Указанные препараты при длительном применении могут приводить к тяжелому фиброзу и, возможно, циррозу печени.

Скрининг среди родственников больных с хроническим поражением печени. Обследуют родственников первой линии родства: определяют степень насыщения трансферрина и сывороточную концентрацию ферритина (выявление врожденного гемохроматоза), сывороточную концентрацию церулоплазмينا (обнаружение болезни Вильсона-Коновалова), выявляют дефицит α-1 антитрипсина. *Скрининг для выявления неалкогольной жировой болезни печени.* Факторы риска - сахарный диабет 2 типа, ожирение, гиперлипидемия, отношение активности АСТ/АЛТ выше 1,0; особенно

существенно возрастает риск у пациентов старше 45 лет. Всем пациентам из группы риска необходимо УЗИ печени для выявления стеатоза. Пациентов информируют о возможности развития цирроза.

Пациенты с циррозом печени должны быть направлены на трансплантацию печени при развитии печеночноклеточной недостаточности класс С по Чайлд-Пью ($MELD \geq 15$) либо при развитии первого серьезного осложнения (асцит, кровотечение из варикознорасширенных вен пищевода, печеночной энцефалопатии). В качестве временной меры (до трансплантации печени) для этой группы пациентов можно рассмотреть возможность наложения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта. Медиана выживаемости больных при развитии гепаторенального синдрома I типа менее 2 недель, поэтому таких больных необходимо направлять на трансплантацию немедленно.

У всех больных с циррозом печени каждые 6 мес. необходимо проводить скрининг на гепатоцеллюлярную карциному с помощью УЗИ печени и определения концентрации в крови α -фетопротеина.

Трансплантацию печени у взрослых пациентов проводят по поводу алкогольного цирроза печени в 21,6% случаев, цирроза печени в исходе гепатита С (HCV) — 19,5%, гепатита В (HBV) — 6,1%, криптогенного цирроза печени — 12%, аутоиммунного гепатита (АИГ)— 5%, первичного билиарного цирроза (ПБЦ) в 10,9% случаев, первичного склерозирующего холангита (ПСХ)— 9,9%.

Пяти и 10 -летняя выживаемость представлена в табл.12 (данные Американской коллегии терапевтов).

Таблица 12

Этиология цирроза	5-летняя выживаемость, %	10-летняя выживаемость, %
Алкоголь	23	7
Криптогенный цирроз	33	20
ГепатитС	38	24

ГепатитВ	48	20
Аутоимунная патология	46	23
Гемохроматоз	41	22
Первичный билиарный цирроз	56	39

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА

Больная И., 47 лет

Жалобы: на слабость, ухудшение памяти, бессонницу по ночам и сонливость днем, пожелтение склер, тупые ноющие боли и распирающие в животе, отсутствие аппетита, постоянную тошноту и горечь во рту по утрам, увеличение и вздутие живота, больше к вечеру, периодические послабления стула, появление синяков на теле.

Anamnesis morbi. Умеренная тошнота, отсутствие аппетита, горечь во рту и вздутие живота присутствуют более 2 лет, но внимания на них не обращала. Считает себя больной в течении последних 2 месяцев, когда стали беспокоить слабость и бессонница. В течение последних 2 недель начал постепенно увеличиваться живот, потемнели склеры, появились тупые боли в животе. Ранее по поводу состояния органов пищеварения не обследовалась, не лечилась.

Из анамнеза жизни:

-Перенесенные заболевания – вирусный гепатит А в детстве.

-Вредные привычки: алкоголь с 16 лет, по праздникам, предпочитает крепленое вино до 0,5 литра. Со слов бывшего мужа, алкоголь на работе употребляет ежедневно примерно по бутылке (750,0) портвейна. Курит около 12 лет, по 10 сигарет с фильтром в день.

-Наследственность: отец – умер в 64 лет от ОНМК, мать – жива, 68 лет, страдает ИБС.

Объективные данные: Общее состояние удовлетворительное. Рост-165 см, вес- 81 кг. Телосложение гиперстеническое. Кожные покровы иктеричны, склеры желтушны. Пульс 94 в мин., ритмичный, АД 100/70 мм рт.ст.

Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Живот правильной формы, умеренно увеличен в объеме, несколько вздут, равномерно участвует в акте дыхания. При перкуссии отмечается притупление звука в боковых отделах, печень +3,0 см из под реберной дуги, край острый, плотный.

Данные лабораторно-инструментального обследования:

- Общий анализ крови – гемоглобин 115 г/л, эритроциты $3,92 \times 10^9$ /л, цветной показатель 0,8, лейкоциты $8,6 \times 10^{12}$ /л, палочкоядерные 5%, сегментоядерные 46%, эозинофилы 2%, лимфоциты 35%, моноциты 12%, тромбоциты - 80×10^9 /л, СОЭ 24 мм/час.

- Биохимический анализ крови – амилаза 106, холестерин 6,21, ЛПВП 0,7, ТГ 8,4, сахар 5,2, билирубин 62, непрямо 14, прямо 48, АЛТ 78, АСТ 142, ЩФ 382, ГГТП – 217 мкмоль/л.

- ФГДС: Пищевод свободно проходим, в нижней трети имеются ВРВ до 0,5 см в диаметре, не сужающие просвет, покрытые не измененной слизистой. Кардия смыкается полностью. В просвете желудка слизь, желчь, складки обычной величины, легко расправляются воздухом. Слизистая желудка очагово отечная, гиперемированная. Привратник не изменен. Луковица 12 п.к. не деформирована, слизистая ее очагово отечная, гиперемированная. Слизистая в постбульбарном отделе сухая, серая, тусклая, имеется

развернутость верхней горизонтальной ветки 12 п.к. Заключение: ВРВ пищевода II степени, поверхностный гастродуоденит.

- Гепатобилисцинтиграфия: признаки диффузного хронического заболевания печени, процент накопления радиофармпрепарата селезенкой 48%.

-УЗИ брюшной полости: в брюшной полости небольшое количество свободной жидкости. Печень +3 см, контуры ровные, гиперэхогенная, выраженный симптом дистального затухания ЭХО-сигнала, холедох не расширен. Желчный пузырь размеры 64x33 мм, стенки 3 мм, в просвете свободно передвигающиеся множественные мелкие гиперэхогенные образования 2-3 мм. Поджелудочная железа 32x21x38мм, контуры неровные, нечеткие, железа диффузно гиперэхогенна с мелкими гипозоногенными участками. Селезенка размер - 13 x 7 см.

ВОПРОСЫ:

1. Выделите основные синдромы
2. Какие методы обследования необходимо выполнить дополнительно
3. Каков окончательный диагноз
4. Какие направления терапии

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ:

1.Основные синдромы: ПЭ, астеновегетативный, диспептический (билиарная, панкреатогенная, кишечная диспепсия), болевой абдоминальный, гепатомегалия, ПГ (ВРВ пищевода, асцит, спленомегалия и синдром гиперспленизма), холестатический, цитолитический.

2.Дополнительные методы обследования: вирусологическое обследование (антиНСV, антиНВсorAg, НВsA), церулоплазмин, медь мочи и крови, ферритин, трансферин, ОЖСС, антимитохондриальные, антинуклеарные, антигладкомышечные антитела, протеинограмма, копрограмма, реакция Греггера, психометрическое тестирование (тест связи чисел).

3. Диагноз: Хронический гепатит токсической (алкогольной) этиологии, высокая активность, цирротическая стадия, субкомпенсация, класс В по Чайлд-Пью. ПГ: асцит, ВРВ пищевода II степени, синдром гиперспленизма. ПЭ I стадии.

ЖКБ 1 стадия, билиарный сладж. Хронический гастродуоденит.

4. Направления терапии:

- Диета-5, ограничение белков до 40 г/сут., полный отказ от алкоголя
- Лечение асцита и профилактика прогрессирования ПГ (верошпирон, фуросемид, пропранолол);
- Лечение холестаза и ФП (гепатопротекторы): адеметионин 1200 мг/сут. в/в 14 дней, далее по 3 таб./сут 6 недель; фосфоглив по 5,0 в/в 14 дней, далее по 2 таб. 3 р.д., после еды 6 недель; урсодезоксихолевая кислота (УДХК) 15 мг/кг 3 раза в день до 12 месяцев.
- Лечение ПЭ:
 - Уменьшение гипераммониемии (орнитин-аспартат, лактулоза, глютаминовая кислота).
 - Дезинтоксикационная и метаболическая терапия (раствор глюкозы, Рингера, реополиглюкин, реамберин, витамины группы В, С).
 - Коррекция кишечного дисбактериоза (про- и пребиотики: энтерол, лактулоза, антибиотик - рифаксимин).
 - Нормализация пищеварения и моторики (панкреатин, мебеверин, рабепразол);
 - Нормализация реологических свойств желчи (УДХК).

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

1. Осложнениями ЦП являются:

- А. Гепаторенальный синдром
- Б. Гепатопульмональный синдром
- В. Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода
- Г. Гепатоцеллюлярный рак
- Д. Все перечисленное

2. Признаками портальной гипертензии являются все, КРОМЕ:

- А. Спленомегалия
- Б. Асцит
- В. Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода
- Г. Лихорадка
- Д. Развитие порто-системных коллатералей

3. Для оценки степени печеночно-клеточной дисфункции при ЦП по Чайлду-Пью используются такие показатели, как:

- А. Уровень билирубина, альбумина, протромбина, степень варикозного расширения вен пищевода
- Б. Уровень билирубина, альбумина, протромбина, степень выраженности асцита
- В. Уровень билирубина, альбумина, протромбина, степень выраженности асцита и стадия печеночной энцефалопатии
- Г. Активность АЛТ, АСТ, ЩФ, уровень альбумина, протромбиновый индекс
- Д. Ничего из выше перечисленного

4. Диагностическими критериями первичного билиарного цирроза печени являются все, КРОМЕ:

- А. Наличие изменений со стороны внепеченочных желчных ходов
- Б. Наличие антимитохондриальных антител в титре более 1:80
- В. Повышение активности ферментов холестаза в 2-3 раза
- Г. Интенсивный кожный зуд и внепеченочные проявления (синдром Шегрена, ревматоидный артрит и др.)
- Д. Увеличение уровня IgM сыворотки крови

5. В патогенезе асцита при ЦП имеют значение:

- А. Снижение онкотического давления
- Б. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
- В. Повышение синусоидального гидростатического давления
- Г. Повышение лимфообразования
- Д. Все выше перечисленное

6. У пациента с декомпенсированным циррозом печени по шкале MELD 37 баллов. Какова вероятность летального исхода в течение ближайших 3-х месяцев?

- А. 20%
- Б. 40%
- В. 60%

- Г. 80%
- Д. 100%

7. У пациента с уровнем билирубина 40 мкмоль/л, альбумина 32 г/л, протромбиновый индекс 50%, состояние питания удовлетворительное, имеется асцит, легко контролируемый, энцефалопатия 1 степени. Какова градация цирроза по классификации Чайлд -Пью?

- А. А
- Б. В
- В. С
- Г. D
- Д. E

8.Какова средняя продолжительность жизни у пациента, набравшего по классификации Чайлд -Пью 4 балла?

- А. 0,5 месяца
- Б. 1 месяц
- В. 2 месяца
- Г. 4,3 года
- Д. 6,4 лет.

9. Какова средняя продолжительность жизни у пациента, набравшего по классификации Чайлд -Пью 13 баллов?

- А. 0,5 месяца
- Б. 1 месяц
- В. 2 месяца
- Г. 4,3 года
- Д. 6,4 лет

10. Что не может приводить к циррозу печени?

- А. Болезнь Жильбера
- Б. Правожелудочковая сердечная недостаточность
- В. Гепатит А
- Г. Камни жёлчного пузыря
- Д. Неалкогольная жировая болезнь печени
- Е. Муковисцидоз
- Ж. Первичный склерозирующий холангит

11.Функции клеток Ито:

- А. Депонирование витамина А
- Б. Депонирование ЛПНП
- В. Детоксикация экзогенных и эндогенных токсинов
- Г. Конъюгирование непрямого билирубина до прямого
- Д. Депонирование ЛПВП
- Е. Являются предшественниками миофибробластов
- Ж. Играют главную роль в синусоидальном фиброгенезе

12. Какое давление в воротной вене считается нормальным?

- А. 15-19 мм рт ст
- Б. 20-24 мм рт ст
- В. 8-12 мм рт ст
- Г. 4-7 мм рт ст
- Д. 25-28 мм рт ст

13. Стадии фиброза F2 соответствует

- А. Перипортальный фиброз
- Б. Фиброз с портопортальными септами
- В. Фиброз с портоцентрными септами
- Г. Цирроз

14. Симптом Крювелье-Баумгартена это:

- А. Неврологический симптом у пациента с энцефалопатией, развившейся на фоне цирроза печени
- Б. Уменьшение размеров печени, бугристость её поверхности, выявляемые при пальпации у пациента с циррозом печени
- В. Увеличение переуторных границ селезенки у пациента с циррозом печени
- Г. Аускультативно выявляемый сосудистый шум над животом из-за функционирующих венозных коллатералей

15. Печёночно -клеточный синдром может включать в себя:

- А.Повышение АСТ
- Б. Повышение щелочной фосфатах
- В. Снижение протромбина
- Г. Повышение СРБ
- Д. Снижение холестерина
- Е. Снижение фибриногена
- Ж. Повышение непрямого билирубина
- З. Повышение прямого билирубина

16. Чем фиброз печени отличается от цирроза?

- А. Ничем, это синонимы
- Б. Нормальной цитоархитектоникой долек
- В. Цирроз - это последняя стадия фиброза
- Г. Обратимостью процесса
- Д. Отсутствием осложнений
- Е. Возможностью полного излечения

ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ВОПРОСАМ:

- 1 – Д. 2 – Г. 3 – В. 4 – А.5 – Д. 6 – Г. 7 – Б. 8 – Д. 9 – В. 10 - А, В, Г. 11 - А,Д,Е,Ж. 12 – В.
13 – Б. 14 – Г. 15 - В, Д, Е, Ж. 16 - Б,В,Г,Д.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 480 с.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Лечение осложнений цирроза печени. – М.: Литтерра.- 2011.- 64 с.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2016. - №26 (4). – С.71-102.
4. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Чепур С.В., Ганчо В.Ю. Портальная гипертензия у больных хроническим гепатитом и циррозом печени. – СПб.: Бреста, 2004. – 320 с.
5. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. – 3-е изд. – М.Медицина, 1998. – 704 с.
6. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.- 864 с.
7. Bosch J., Berzigotti A., Garcia-Pagan J.C., Abraldes J.G. The management of portal hypertension: Rational basis, available treatment and future options // J. Hepatol., 2008; Vol. 48: 68-93.
8. Mallet V., Gilgenkrantz H., Serpaggi J. et al. Brief Communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C // Ann. Intern. Med., 2008; 149 (6): 399-403.
9. 22. Sanyal A., Mullen K., Bass N. The treatment of hepatic encephalopathy in the cirrhotic patient. Gastroenterol Hepatol (NY) 2010; 6(4 Suppl. 8):1-12.