

ЛЕКЦІЇ

УДК 616.36-002-036.2-037-085-091-092

*А.И. Дядык, А.Э. Багрий, О.Е. Зайцева, В.О. Гайдуков, М.В. Хоменко,
В.Г. Яковенко*

ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ: ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, НОМЕНКЛАТУРА, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ, СТРАТЕГИЧЕСКИЕ ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина

Реферат. Лекция содержит современные представления об этиопатогенезе циррозов печени, их номенклатуре, особенностях клинической картины и диагностической тактики, прогнозирования. Обсуждаются вопросы ведения больных с наличием синдрома портальной гипертензии с использованием как немедикаментозных, так и фармакотерапевтических лечебных подходов.

Ключевые слова: циррозы печени, номенклатура, диагностика, лечение, прогноз

Цирроз печени (ЦП) – хроническое полиэтиологическое диффузное прогрессирующее необратимое повреждение печени, характеризующееся значительным уменьшением количества функционирующих гепатоцитов, нарастающим фиброзом, перестройкой нормальной структуры паренхимы печени, появлением узлов регенерации в виде ложных долек и развитием в последующем портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности [6, 7, 11].

В экономически развитых странах ЦП входит в число шести основных причин смерти пациентов в возрасте 35–60 лет и составляет от 14 до 30 случаев на 100000 населения, в странах СНГ ЦП отмечается еще чаще у 1% населения. В мире ежегодно умирают 40 млн человек от ЦП, обусловленного вирусным гепатитом, и гепатоцеллюлярной карциномы, развившейся на этом фоне [14, 16].

Этиология и патогенез ЦП

Наиболее частыми причинами развития ЦП признаются алкогольная болезнь печени (70–80%) и вирусные гепатиты В, С, D (20–30%). На третье место по частоте выходит неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с исходом в фиброз, а затем в цирроз. Существенно меньшее значение в развитии ЦП имеют болезни желчных путей (внутри- и внепеченочных), хроническая сердечная недостаточность, лекарственные гепатиты, редкие поражения печени, детерминированные генетически (гемохроматоз, гепатолентикулярная дегенерация, недостаточность альфа1-анти трипсина) или обусловленные окклюзионными процессами в системе печеночных вен (синдром Бадда-Киари), а также первичный билиарный цирроз (ПБЦ), причина которого остается неясной. Среди больных, наблюдаемых в нашей клинике, приблизительно в 15% случаев этиологию ЦП установить не удается, что соответствует

данным и других крупных гепатологических центров [1, 4, 5, 12].

Ведущие патогенетические механизмы развития ЦП универсальны и включают следующие стадии: 1) некроз гепатоцитов, приводящий к коллапсу печеночных долек; 2) последующее диффузное (т.е. во всей паренхиме) образование внутридольковых фиброзных прослоек (септ); 3) формирование узлов регенерации («ложных долек») [11].

Независимо от этиологии гистологическая картина печени при сформировавшемся ЦП довольно однотипна (за исключением ПБЦ). Скорость формирования ЦП зависит от характеристик повреждающего фактора (длительности приема алкоголя, вирулентности вируса и т.д.), обычно цирротическая трансформация продолжается в течение многих лет [9, 11].

Механизмы повреждения (некроза) гепатоцитов определяются этиологическим фактором. Так, при алкогольном ЦП повреждение (некроз) гепатоцитов обусловлено прямым токсическим действием ацетальдегида (метаболита этанола). На фоне увеличенного или хронического приема алкоголя увеличивается образование ацетальдегида, в результате чего происходит накопление жирных кислот и триглицеридов в гепатоцитах с развитием жировой дистрофии печени [2, 3, 19, 20].

При репликации вирусов HBV и HCV развиваются набухание гепатоцитов (баллонная /вакуолярная дистрофия), их сморщивание (апоптоз) с формированием ацидофильных телец (тельца Маллори), а при высокой активности повреждающего фактора – некроз гепатоцитов различной степени [9, 11].

В патогенезе НАСГ, часто сопровождающего СД 2 типа, решающую роль играют дислипидемия с накоплением триглицеридов в цитоплазме гепатоцитов, развитие жировой дистрофии (стеатоз печени) и обусловленный этим оксидативный стресс с выработкой большого числа цитокинов, обуславливающих некроз гепатоцитов, воспалительную макрофагальную инфильтрацию и индукцию фиброза. У 15-25% пациентов с НАСГ в течение последующих 10 лет формируется ЦП, а в последующий 10-летний период развиваются его осложнения или гепатоцеллюлярная карцинома [1, 2, 11].

При хронической сердечной недостаточности (ХСН) некроз гепатоцитов обусловлен гипоксией и венозным застоем [2].

Вышеуказанные патологические процессы в печеночной паренхиме различного генеза сопровождаются стимуляцией синтеза коллагена. Активное участие в фиброгенезе играют звездчатые («купферовские») клетки пространств Диссе (между синусоидами и гепатоцитами печеночных балок), активируемые различными патологическими факторами [12, 20].

Начальные процессы коллагенизации в перипортальных зонах обратимы, но при появлении внутридольковых фиброзных прослоек (портальных септ), не содержащих клеток, процессы образования внеклеточного матрикса преобладают над его деградацией и фиброз неуклонно прогрессирует, образуя поля плотной рубцовой ткани. Кроме того, в участках гибели печеночных клеток формируются узлы регенерации («ложные дольки»), наличие которых является критерием цирротической трансформации паренхимы. По периферии «ложных долек» на начальных этапах их формирования еще сохраняются действующие синусоиды, но постепенное стенозирование последних фиброзной тканью ведет, с одной стороны, к дальнейшему нарастанию дефицита кровоснабжения центральной части узла и фиброгенезу, а с другой – к повышению сосудистого сопротивления в портальной системе печени и развитию портальной гипертензии [10, 17].

Портальная гипертензия, в свою очередь, определяет появление спленомегалии, портально-кавального шунтирования крови и асцита. Со спленомегалией (гиперспленизмом) ассоциированы тромбоцитопения, лейкопения и анемия (усиленное депонирование и деструкция форменных элементов в селезенке). Формирование стойкого асцита сопряжено с ограничением подвижности диафрагмы (а следовательно и риском легочных ателектазов и пневмоний), повышением внутрибрюшного давления (с появлением гастроэзофагального рефлюкса с пептическими эрозиями, язвами и кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода, вентральных грыж), развитием дисбиоза кишечника (с риском спонтанного бактериального перитонита и печеночной энцефалопатии), а также нарушения кровоснабжения почек (гепаторенальный синдром) [2, 11, 21].

Патоморфология ЦП

Макроскопически при циррозе печень обычно увеличена в размерах, имеет повышенную плотность и бугристую поверхность. В терминальной стадии у части больных с ЦП имеет место уменьшение печени в размерах за счет сморщивания.

Патоморфологически выделяют три стадии ЦП: 1) начальная (стадия формирования фиброзных изменений печени в перипортальной зоне); 2) стадия сформировавшегося ЦП (при наличии ложных узлов регенерации – «ложных долек»); 3) дистрофическая стадия (атрофический ЦП) [5, 8, 11].

При микроскопическом исследовании биопта-

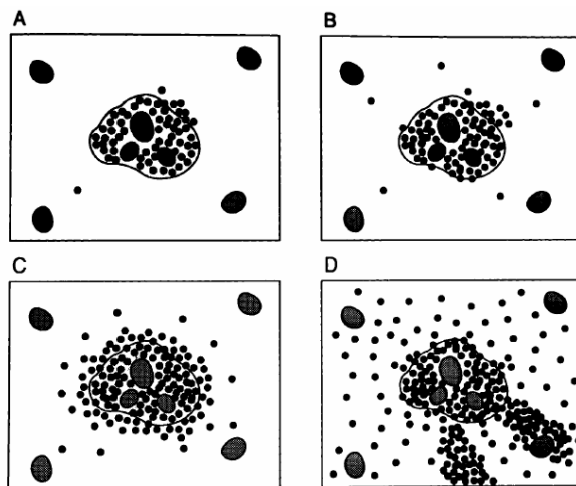


Рис. 1. Схема оценки степени некроза гепатоцитов.

А. Лобулярный некроз гепатоцитов, ограниченный зоной портального тракта (в центре); В. «Ступенчатый» некроз (имеет место тенденция к распространению некроза от портального тракта к центральной вене с повреждением пограничной пластинки – границы печеночной долилки); С. Образование «мостовидных» некрозов, распространяющихся в дольку вплоть до центральной вены. Д. Мультилобулярные некрозы, наблюдаемые в соседних долячках

тов печени на стадии цирроза выявляются нарушения долькового строения печени, фрагментация ее стенки (пограничной пластинки), узлы патологической регенерации («ложные дольки») и окружающие их фиброзные прослойки (септы), утолщение печеночных трабекул, дистрофические изменения гепатоцитов с появлением крупных клеток регенеративного типа, диспластических гепатоцитов с полиморфными ядрами [11].

Некрозы формируются в основном в перипортальной зоне (на периферии долек), при этом портальные тракты инфильтрируются воспалительными элементами – обычно лимфоцитами и плазматическими клетками. Повреждение более высокой степени характеризуется распространением некроза от портальных трактов внутрь печеночных долек, формируя так называемые «ступенчатые» и сливные («мостовидные») некрозы, отмечаемые на всем протяжении сегмента долилки от разветвлений портальной до центральной вены (рис. 1).

Этапы цирротической трансформации паренхимы печени представлены на рисунке 2

Номенклатура ЦП, предлагаемая в различных классификациях (Акапулько, 1974; ВОЗ, 1978; А.С. Логинов, Ю.Е. Блок, 1987; Лос-Анджелес, 1994), приведена ниже.

По этиологии различают ЦП 1) вирусный – следствие вирусных гепатитов В, С, D; 2) алкогольный; 3) токсический; 4) аутоиммунный (как следствие аутоиммунного гепатита); 5) ЦП вследствие метаболических нарушений (гемохроматоз; болезнь Вильсона-Коновалова; недостаточность альфа1-антитрипсина; гликогеноз IV типа; галактоземия); 6) застойный как следствие ХСН; 7) билиарный (первичный билиарный, вторичный билиарный); 8) криптогенный.

По морфологической характеристике выделя-

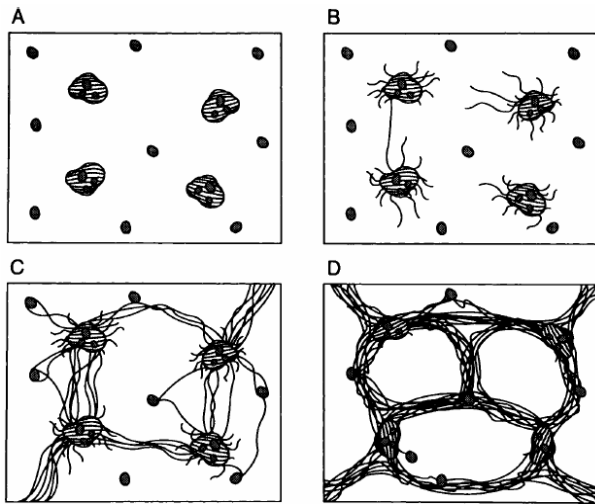


Рис. 2. Этапы цирротической трансформации печени
 А. Перипортальный фиброз: разрастание фиброзной ткани вокруг портальных трактов. В. Порто-портальный фиброз: распространение фиброза на соседние доли. С. Порто-центральный фиброз: появление фиброзных полей между портальной и центральной венами. Д. Цирротическая трансформация печени: формирование «ложных долек», в центре которых нет центральной вены

ют: 1) мелкоузловой (узлы размером 1-3 мм); 2) крупноузловой (узлы размером более 3 мм); 3) смешанный (мелко-крупноузловой); 4) неполный перегородочный (септальный).

По активности и скорости прогрессирования: 1) активный (с умеренной или высокой активностью); 2) быстро прогрессирующий; 3) медленно прогрессирующий; 4) латентный; 5) неактивный.

По тяжести течения: 1) компенсированный (печеночная энцефалопатия и асцит отсутствуют); 2) субкомпенсированный (печеночная энцефалопатия I-II степени, асцит, корригируемый диетическим режимом и медикаментозно); 3) декомпенсированный (печеночная энцефалопатия III степени, резистентный напряженный асцит).

Осложнения ЦП: 1) печеночная кома/ прекома; 2) кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, геморроидальных вен; 3) тромбоз воротной вены; 4) спонтанный бактериальный перитонит; 5) спонтанный бактериальный плеврит; 6) цирроз-рак (гепатоцеллюлярная карцинома).

Клиническая картина ЦП

Сложность ранней диагностики ЦП в большей степени обусловлена разнообразием и неспецифичностью его начальных клинических проявлений (слабость, снижение трудоспособности, неприятные ощущения в животе, диспептические расстройства, повышение температуры тела, артралгии). Часто также наблюдаются метеоризм, боль или чувство тяжести в верхней половине живота, похудание, астенизация [8, 11].

Период развернутой клинической картины многообразен по своей симптоматике. Наиболее частые жалобы: общая слабость, быстрая утомляемость, вздутие живота, плохая переносимость жирной пищи и алкоголя, тошнота, рвота, диарея, нарушение сна, раздражительность. Особен-

но часто отмечается чувство тяжести или боль в животе (преимущественно в правом подреберье), зуд кожи. При объективном исследовании выявляется увеличение печени с уплотнением и деформацией ее поверхности, заостренным краем, мало- или безболезненной. У 30% больных пальпируется узловатая поверхность органа. Портальная гипертензия проявляется умеренной спленомегалией (70%). Этот этап обычно обозначают как компенсированный ЦП [5].

Декомпенсация ЦП характеризуется появлением, прежде всего, асцита, при прогрессировании которого развиваются вышеуказанные осложнения (первичный бактериальный перитонит, геморрагический синдром, в частности кровотечения из расширенных вен пищевода, печеночная энцефалопатия как проявление чаще хронической (порто-кавальной или порто-системной), реже острой (печеночно-клеточной) печеночной недостаточности [19, 22].

Стойкий асцит и другие так называемые «большие симптомы» ЦП (пальмарная или плантарная эритема, сосудистые «звездочки», варикозное расширение вен передней брюшной стенки, гинекомастия, ксантомы и ксантелазмы) свидетельствуют уже о терминальной стадии болезни [2]. Характерное для больных с ЦП похудание часто маскируется прогрессирующим накоплением жидкости в брюшной полости. В 25% случаев отмечается уменьшение размеров печени, спленомегалия имеет место у 50% больных [19].

Гепатолиенальный синдром часто сопровождается гиперспленизмом, характеризующимся снижением в крови форменных элементов крови (лейкопенией, тромбоцитопенией, анемией) и увеличением продукции клеточных элементов в костном мозге. Гинекомастия/импотенция у мужчин и нарушение менструального цикла у женщин объясняют развитием в условиях печеночно-клеточной недостаточности гиперэстрогемии. У многих больных наблюдается лихорадка, которая носит субфебрильный характер и сохраняется несколько недель, особенно на фоне интенсивной желтухи, повышения активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы сыворотки, лейкоцитоза. Повышение температуры связывают с прохождением через печень кишечных бактериальных пирогенов, которые она не способна обезвредить. Лихорадка обычно не поддается лечению антибиотиками и проходит только при улучшении функции печени, что возможно в отдельных случаях при успешной этиотропной терапии [2, 3, 11, 19].

Лабораторные и инструментальные исследования при ЦП

При компенсированном ЦП общеклинические и биохимические параметры крови обычно не изменены. Дополнительные лабораторные исследования (определение в сыворотке крови титров IgG/IgM-содержащих антител к антигенам вирусов HBV и HCV, антимитохондриальных антител, липидного профиля, белковых фракций, активности аминотрансфераз и др.) служат для уточнения этиологии ЦП и его активности.

При невозможности выполнения пункцион-

Таблица 1. Критерии оценки степени тяжести ЦП (шкала Child-Turcotte-Pugh)

Признак	Баллы		
	1	2	3
Энцефалопатия	Нет	1-2 стадии	3-4 стадии
Асцит	Нет	Легкий/умеренный, контролируемый диуретиками	Тяжелый, неконтролируемый диуретиками
Билирубин крови, (мкмоль/л)	<34,2	34,2-51,3	>51,3
Альбумин крови, (г/л)	>35	30-35	<30
Протромбиновый индекс (%)	>80	60-80	<60
или международное нормализующее отношение (МНО)	<1,7	1,7-2,3	>2,3

Примечание: полученная сумма баллов позволяет отнести больного к одному из классов (А, В, С): класс А («компенсированный ЦП») – 5-6 баллов; класс В («субкомпенсированный ЦП») – 7-9 баллов; класс С («декомпенсированный ЦП») – 10-15 баллов

ной биопсии может быть рекомендовано выполнение спектра биохимических тестов (панели «ФиброТест» и «ФиброМакс» BioPredictive, Франция), которые с помощью таких сывороточных биомаркеров, как гамма-глутамилтранспептидаза, бета-2-макроглобулин, гаптоглобулин, апо-липопротеин А₁ и другие позволяют ориентировочно оценить степень фиброза и некро-воспалительных процессов в печени по международной системе METAVIR («ФиброТест») или степени активности НАСГ («ФиброМакс»). Кроме того, важнейшим преимуществом биохимических тестовых панелей является возможность использования их также для контроля эффективности лечения [8].

Декомпенсированный ЦП нередко характеризуется изменениями со стороны как общеклинического анализа крови (лейкопения, тромбоцитопения, анемия, чаще всего обусловленные гиперспленизмом), так и биохимических параметров (гипербилирубинемия за счет конъюгированной (прямой) фракции билирубина: гипоальбуминемия, снижение протромбинового индекса и другие признаки гипокоагуляции) как проявлений печеночно-клеточной недостаточности [7, 18].

При наличии клинически значимого асцита перед проведением активной диуретической терапии помимо ежедневного контроля массы тела, объема употребляемой жидкости и суточного диуреза рекомендуется определять не только уровни общего белка и его фракций (прежде всего альбумина), но также натрия, калия, бикарбонатов, хлоридов, мочевины и креатинина кро-

ви и экскрецию натрия с мочой [10, 19, 21].

Высоким уровнем точности (97%!) характеризуется исследование градиента между содержанием альбумина в сыворотке крови и в асцитической жидкости: если градиент (разница между указанными величинами) ≥ 11 г/л, с высокой степенью вероятности присутствует портальная гипертензия [10].

Исследование асцитической жидкости с подсчетом лейкоцитов целесообразно при подозрении на спонтанный бактериальный перитонит: патологические результаты являются показанием для посева асцитической жидкости на питательные среды, проведения цитологического исследования, а также дополнительных подходов для выявления

микобактерий [17].

Для оценки тяжести ЦП и прогнозирования его течения (в частности, риска летального исхода в ходе хирургических операций) используется шкала Child-Turcotte-Pugh [11, 19], предполагающая подсчет суммы баллов, присваиваемых отдельным признакам ЦП (табл.1).

Значимость инструментальных методов исследования при ЦП широко варьирует в зависимости от этапа формирования ЦП.

Стандартное ультразвуковое исследование (УЗИ) является рутинным исследованием и позволяет оценить плотность печеночной паренхимы, визуализировать очаговые изменения, выявить косвенные признаки портальной гипертензии (расширение портальной и селезеночной вен, наличие свободной жидкости в брюшной полости). К сожалению, размеры печени и селезенки при транскутанном УЗИ определяются с большой долей ошибки из-за пневматизации кишечника [1, 2, 8].

Использование доплерографии существенно расширило возможности УЗИ и позволяет оценивать дополнительно скорость кровотока в портальной системе, вследствие чего радионуклидное сканирование (сцинтиграфия) печени потеряло свое значение [19].

Компьютерная томография (магнитно-резонансная томография) органов брюшной полости показана всем больным с асцитом и/или выраженным метеоризмом, поскольку позволяет более детально оценивать очаговые и диффузные изменения печеночной паренхимы; структурные изменения билиарной системы и поджелудочной

железы, регионарную лимфаденопатию, а также визуализировать даже незначительное количество асцитической жидкости [21].

«Золотым стандартом» диагностики компенсированного ЦП является пункционная биопсия печени, которая позволяет уточнить морфологические особенности поражения печеночной паренхимы (в частности, оценить активность гепатита) и степень фиброзных изменений. Высокими возможностями для определения степени фиброза на ранних этапах формирования ЦП обладает также фибросканирование печени (эластометрия/эластография) [8, 21].

Ангиография исследования (целиакография и спленопортография) для оценки наличия и степени портальной гипертензии используются редко [11].

Всем больным с предположительным диагнозом ЦП показана эзофагогастродуоденоскопия для выявления варикозно расширенных вен пищевода и оценки риска кровотечения из них [2, 4, 6, 10].

Примерная формулировка диагноза ЦП:

1. Латентный вирусный ЦП (РНК HCV+) с минимальной активностью, сохранной функцией печени, без признаков портальной гипертензии (класс А).

2. ЦП вирусного генеза (ДНК HBV+), быстро прогрессирующее течение, крупноузловой, с выраженным нарушением билирубинообразующей и синтетической функции печени. Портальная гипертензия (напряженный асцит, варикозно расширенные вены пищевода II степени). Печеночная энцефалопатия II стадии (класс С).

3. ЦП смешанного генеза (криптогенный), мелкоузловой, активный с умеренным синдромом цитолиза (алкогольный эксцесс 1.05.11), с выраженной гепатоцеллюлярной недостаточностью (гипоальбуминемия, гипербилирубинемия). Портальная гипертензия (асцит, варикозное расширение вен передней брюшной стенки). Печеночная энцефалопатия, субклиническая стадия (класс В).

Лечение ЦП

При компенсированном ЦП определенное значение может иметь этиотропная терапия. Так, в качестве основных медикаментозных подходов при НАСГ используются:

1) антидиабетические средства, повышающие чувствительность периферических тканей к инсулину (инсулиносенситайзеры) – бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (розиглитазон, пиоглитазон); 2) УДХК, применение которой обосновано высоким удельным весом у лиц с НАСГ повышенной литогенности желчи, проявляемого микрохолелитиазом («сладж»-феномен), классической картиной желчнокаменной болезни, холестерозом желчного пузыря, 3) гиполипидемические препараты (статины и/или фибраты) применяются для контроля гиперхолестеринемии и снижения кардиоваскулярного риска у больных при отсутствии исходных высоких (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) уровней аминотрансфераз и проявлений декомпенсации ЦП.

Этиотропная терапия при ЦП вирусного гене-

за (например, интерферонотерапия), к сожалению, возможна лишь у небольшого количества больных.

Попытки лечения ЦП с помощью «антифибротических» препаратов (в основном, экстракты, полученные из различного растительного сырья) не увенчались успехом [11, 19, 20, 22, 23].

Вместе с тем, больным при компенсированном ЦП (без выраженного асцита и периферических отеков, класс А) должен быть предложен широкий спектр немедикаментозных подходов, которые имеют лечебно–профилактическое значение [2, 6, 7, 9, 19, 21]:

1. Рекомендуют скорее активный образ жизни, нежели ограничение физической активности.

2. Диетические ограничения касаются только продуктов, содержащих большое количество соли, эссенций и консервантов. Ежедневное потребление натрия должно быть ограничено до 99 ммоль/сут (4–5 г поваренной соли). Существенное ограничение жидкости не показано.

3. Полноценное сбалансированное 5–6–разовое питание целесообразно для лучшего оттока желчи и регулярного стула. Категорический отказ от сливочного масла и других жиров, яиц, кофе и шоколада не имеет терапевтического значения. Энергетическая ценность суточного рациона составляет 2000–2200 ккал, содержание белка до 70 г, содержание натрия – 18–20 ммоль (380–450 мг).

Примерный суточный рацион при бессолевой диете

Завтрак: Манная каша со сливками и сахаром или печеными фруктами 60 г бессолевого хлеба или хлебцев или бессолевых сухарей с несоленым маслом и мармеладом (желе или мёдом), 1 яйцо. Чай или кофе с молоком.

Обед: 60 г говядины или мяса домашней птицы или 90 г белой рыбы. Картофель. Зелень или листовая салат. Фрукты (свежие или печёные).

Полдник: 60 г бессолевого хлеба или хлебцев. Несолёное масло, джем, мёд или помидор. Чай или кофе с молоком.

Ужин: Суп без соли или грейпфрут. Говядина, мясо домашней птицы или рыба (как на обед). Картофель. Зелень или листовая салат. Фрукты (свежие или печёные) или желе из фруктового сока и желатина. Сметана. Чай или кофе с молоком.

4. Категорический отказ от алкоголя оказывает положительный эффект только на этапах субклинической печеночной энцефалопатии.

5. Ограничение использования (вплоть до отказа!) гепатотоксичных лекарственных средств (антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП), поскольку они сами способны привести к повреждению печени, а также обусловить развитие неконтролируемых побочных эффектов вследствие нарушения метаболизма лекарств при ЦП. Так, ацетаминофен (парацетамол) и НПВП, включая аспирин, потенциально могут вести к декомпенсации больных с компенсированным ЦП или к нарастанию тяжести декомпенсации. Парацетамол способен

продуцировать дозозависимый гепатоцеллюлярный некроз с развитием фульминантной печеночной недостаточности при однократном приеме 15 г препарата. У лиц с ЦП высокий риск усугубления повреждения печени при использовании парацетамола в терапевтических дозировках (т.е. < 4,0 г/сут). В последние годы представлены доказательства высокого риска развития острой печеночной недостаточности при длительном применении парацетамола в дозировках менее 4,0 г/сут. В связи с этим препарат у больных с ЦП должен назначаться по строгим показаниям и кратковременно в дозах 1,0-2,0 г/сут. НПВП, наряду с их способностью вызывать идиосинкратическое поражение печени, ингибируют синтез простагландинов, в связи с чем снижают эффект диуретиков, усугубляют почечную вазоконстрикцию, что повышает риск развития гепаторенального синдрома у больных с ЦП в любой стадии [12].

6. Профилактика заражения острым вирусным гепатитом В (включая вакцинацию), который уже в течение первого года с момента развития приводит к гибели 50–60% больных с ЦП.

7. При наличии варикознорасширенных вен пищевода (так называемых «варицел») назначение неселективных бета-адреноблокаторов (АБ) (пропранолол) при отсутствии противопоказаний с целью уменьшения портального давления за счет снижения сердечного выброса (бета₁ блокирующий эффект) и в большей степени – за счет снижения притока крови в портальную вену вследствие вазоконстрикции спланхической (чревной) сосудистой сети, что обеспечивает замедление роста «варицел», снижение частоты первичных кровотечений из варикознорасширенных вен пищевода на 15-25% и уменьшение обусловленной ими летальности. Комбинация бета-АБ со спиронолактоном не повышает эффект бета-АБ. Больным ЦП без «варицел» бета-АБ не показаны [10, 11, 19, 21].

При субкомпенсированном ЦП (класс В) важнейшее значение приобретают

1) жесткое ограничение потребления жидкости и натрия с пищей (99-88 ммоль/сут – 3-5 г поваренной соли) и 2) рациональная диуретическая терапия, требующая регулярного контроля массы тела, уровней натрия и креатинина сыворотки крови [10, 11, 19, 21].

Стандартная терапия умеренного асцита на начальном этапе заключается в ежедневном утреннем приеме 100 мг спиронолактона. Монотерапия спиронолактоном может оказаться эффективной в случаях, если задержка жидкости в организме минимальна. Монотерапия спиронолактоном более эффективна, чем монотерапия фуросемидом, однако она может осложниться гиперкалиемией. Действие спиронолактона в полном объеме может начаться не сразу после начала его приема, а через несколько дней. Заменителями спиронолактона могут быть амилорид и триамтерен [19]. Если снижение массы тела и экскреция натрия с мочой остаются неадекватными, то дневная доза спиронолактона при монотерапии должна быть увеличена до 200

мг, при необходимости – в сочетании с умеренными дозами других диуретиков.

Если снижение веса тела представляется неадекватным, необходим контроль содержания натрия в моче и уровней его суточной экскреции. Главной целью диуретической терапии является увеличение выделения натрия с мочой более 78 ммоль/сут, т.е. больше, чем прием 88 ммоль/сут минус 10 ммоль/день непеченочного выделения. Нестимулированная экскреция натрия с мочой более 78 ммоль/сут наблюдается только у 10-15% больных ЦП.

При декомпенсированном ЦП назначение диуретиков должно проводиться в условиях строгого ограничения поваренной соли, а также учета объема употребляемой жидкости, массы тела и суточного диуреза! При нормальном креатинине сыворотки и уровнях натрия 126-135 ммоль/л проводится лечение диуретиками без ограничения употребления жидкости, при снижении натриемии до 121-125 ммоль/л лечение диуретиками возможно продолжать с более тщательным мониторингом показателей. При уровнях креатинина сыворотки >150 ммоль/л или >120 ммоль/л с тенденцией к дальнейшему повышению, содержание натрия сыворотки 121-125 ммоль/л, а тем более 120 ммоль/л является показанием к отмене диуретиков и восполнению объема жидкости.

При выраженном асците и стабильной гемодинамике в качестве стартовой терапии может быть использована комбинация: 100 мг спиронолактона + 40 мг фуросемида, при недостаточном ответе на прием указанной комбинации дозы препаратов увеличивают одновременно в пропорции 2:5, т.е. 200 мг спиронолактона и 80 мг фуросемида, 400 мг спиронолактона и 160 фуросемида (указанные последними дозы являются максимальными).

Рекомендуемый темп снижения массы тела при наличии периферических отеков составляет 1 кг/сут. Когда отеки начинают уменьшаться, ежедневное снижение массы тела необходимо поддерживать на уровне до 0,5 кг максимум.

При отчетливой гипопротеинемии внутривенное введение альбумина (12,5 г/день) может повысить эффективность диуретиков.

При обнаружении гипокалиемии, которая может способствовать развитию гипераммониемии, фуросемид следует временно отменить и включить в рацион больше фруктов, богатых калием, а при недостаточной эффективности использовать таблетированные препараты с калием.

Если больные адекватно реагируют на медикаментозную терапию, их лечение осуществляют амбулаторно при условии мониторинга следующих показателей: масса тела, наличие симптомов ортостатической гипотензии, сывороточные уровни электролитов, мочевины и креатинина.

Течение и прогноз

Течение ЦП носит неуклонно прогрессирующий характер с развитием в финальной стадии разнообразных осложнений, заканчивающихся летальным исходом [14, 15, 16].

Наиболее частыми осложнениями ЦП явля-

ются: рефрактерный асцит с отечным синдромом, печеночная энцефалопатия (ПЭ), разнообразные инфекционные осложнения (спонтанный бактериальный перитонит, пневмонии, сепсис), гепаторенальный синдром, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода (реже — язвенных поражений желудка и кишечника).

У 2–5% пациентов ЦП трансформируется в гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), которая приводит к смерти в течение 1 года в 3% случаев. Рутинный скрининг на ГЦК, рекомендуемый всем больным с ЦП, включает: 1) УЗИ печени 1 раз в 6–12 месяцев; 2) альфа-фетопротеин — 1 раз в год (диагностическое значение имеет 50-кратное превышение верхней границы нормы, уровни его пропорциональны размеру опухоли, у 40% больных с ГЦК малого размера может быть в пределах нормы). Резекция ГЦК радиочастотной абляцией как терапия первой линии может быть рекомендована пациентам с одиночной опухолью диаметром менее 2 см и сохранным венозным градиентом давления 10 мм вод.ст. или уровнем тромбоцитов 106 Г/л. Полное удаление опухоли возможно более чем в 90% случаев, рецидивы составляют менее 1%. Периоперационная смертность пациентов составляет 2–3%. В случае рецидива пациента оценивают как кандидата на трансплантацию печени [16, 17, 22].

Пациенты с мультифокальной опухолью (3 узелков диаметром 3 см) или с незначительной портальной гипертензией должны рассматриваться как кандидаты на трансплантацию печени [14, 15].

Хирургические подходы при ЦП

Возможность трансплантации печени должна обсуждаться при прогрессировании декомпенсации ЦП (класс С), этот метод позволяет успешно решить проблему печеночной энцефалопатии, однако трансплантация печени более успешна и экономически более выгодна, если она производится на ранних сроках заболевания [15].

Выживаемость при трансплантации печени за последние десятилетия значительно увеличилась: выживаемость через 1 год после трансплантации составляет 85–90%, а 5-летняя достигает 60–70%. В 25% случаев приходится производить повторную трансплантацию (обычно вследствие развития синдрома исчезающих желчных протоков), после которой состояние больных часто значительно улучшается [11, 15].

На этапах, предшествующих трансплантации, могут быть предложены хирургические методы коррекции рефрактерного асцита, в частности трансъюгулярное внутripеченочное порто-системное стентирование или наложение перитонео-венозных шунтов (LeVeen или Denver), зарезервированных для резистентных к диуретикам больных, которым нельзя выполнить трансплантацию печени и не представляется возможным производить повторные “большие” парацентезы [22].

Трансъюгулярное внутripеченочное порто-системное стентирование (ТВПС) является эффективным средством помощи больным с реф-

рактерным асцитом и представляет собой порто-системный стент, имплантируемый «бок-в-бок» рентгенохирургом. При этом виде лечения частота возникновения ПЭ, как правило, не увеличивается, а выживаемость может быть большей, чем у больных, у которых лечение проводится с помощью повторных парацентезов с эвакуацией больших объемов асцитической жидкости. Имплантация ТВПС приводит к подавлению антинатрийуретической системы, улучшению почечной функции и почечного «ответа» на прием диуретиков. Следует помнить, что наложение ТВПС может привести к быстропрогрессирующей печеночной энцефалопатии, а хирургическое устранение шунта — к ее регрессии [13].

Перитонео-венозные шунты LeVeen или Denver зарезервированы для тех резистентных к диуретикам больных, которым нельзя выполнить трансплантацию печени и не представляется возможным производить повторные “большие” парацентезы (вследствие наличия множественных хирургических рубцов или в связи с проживанием в таком месте, где нет врача, который мог бы выполнять парацентезы). Перитонео-венозные шунты имеют весьма короткий срок функционирования из-за склонности к окклюзии, часто сопровождаются достаточно серьезными осложнениями (перитонеальный фиброз) и не имеют преимуществ в увеличении выживаемости больных по сравнению со стандартной терапией [13, 15].

O.I. Dyadyk, A.E. Bagriy, V.O. Gaidukov,
O.Ye. Zaytseva, M.V. Chomenko,
V.G. Yakovenko

Hepatic cirrhosis: diagnostics and treatment approaches. Epidemiology, pathophysiological mechanism, pathomorphological features, nomenclature, clinical picture, clinical course and prognosis, treatment strategy

The given lecture presents contemporary views on etiological pathogenesis of hepatic cirrhosis, their nomenclature, features of the clinical picture and diagnostic tactics, prognosis. The questions of patients' management at different stages of compensatory cirrhosis with the use of both: non-pharmacological and pharmacological approaches in its correction are being discussed (University clinic. — 2013. — Vol.9, №2. — P. 236-243).

Key words: hepatic cirrhosis, nomenclature, diagnostics, treatment.

A.I. Дядик, А.Е. Багрій, О.Е. Зайцева,
В.О. Гайдаков, М.В. Хоменко,
В.Г. Яковенко

Цирозі печінки: питання діагностики та лікування. Епідеміологія, патофізіологічні механізми, патоморфологічні особливості, номенклатура, клінічна картина, перебіг і прогноз, стратегічні лікувальні підходи

Лекція включає сучасні уявлення про етіопатогенезі цирозів печінки, їх номенклатуру, особли-

вості клінічної картини та діагностичної тактики, прогнозування. Обговорюються питання ведення хворих з синдромом портальної гіпертензії з використанням як немедикаментозних, так і фармакотерапевтичних лікувальних підходів (Університетська клініка. — 2013. — Т.9, №2. — С. 236-243).

Ключові слова: цирози печінки, номенклатура, діагностика, лікування, прогноз.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2009. — №1. — С. 3-9.
2. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / Под ред. А.В.Калинина и А.И.Хазанова.-М.: Миклош, 2007. — 514 с.
3. Гастроэнтерология: национальное руководство /под ред. В.Т.Ивашкина, Т.Л.Лапиной. М.:ГЭОТАР, 2008.-559 с.
4. Заболевания печени и желчевыведительной системы / Пер. с нем. под общ. ред. акад. РАМН В.Т. Ивашкина, проф. А.А. Шептулина.— М.: —МЕДпресс-информ, 2009. —405 с.
5. Радченко В.Г., Шабров А.В, Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. — СПб: Диалект, 2005. — 780 с.
6. Передерий В.Г., Ткач С.М. Практическая гастроэнтерология: руководство для врачей.-Винница:СПД Каштелянов А.И., 2011.- 416 с.
7. Руководство по гастроэнтерологии./Под ред. Ф.И.Комарова, С.И.Рапопорта.-М.:ООО «Медицинское информационное агенство», 2010. — 525 с.
8. Фиброз печени: своевременная диагностика и лечение / Гайдуков В.О., Череватская Е.Ю., Гнилицкая В.Б. и соавт.// Матер. наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми захворювань шлунково-кишкового тракту», Донецьк, 2011.—С. 44-47.
9. Харченко Н.В., Бабак О.Я. Гастроэнтерология. — К., 2007.— 231 с.
10. Чубенко С.С., Чубенко Д.С. Лечение асцита у пациентов с циррозом печени // Матер. наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми захворювань шлунково-кишкового тракту».— Донецьк, 2010.— С. 53-58.
11. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практ. рук.: Пер с англ./ Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А.Мухина. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — 882 с.
12. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени (огляд) // Здоров'я України / Вип. Гепатологія. — 2010. — № 4— С. 34-67.
13. Boyer T. D., Haskal Z. J. AASLD Practice Guidelines: The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension // Hepatology. — 2010. — Vol. 51, №1.— P. 1-16.
14. Bruix J., Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma AASLD Practice Guideline/J. Bruix, M. Sherman/ Hepatology. — 2011.— Vol. 53, №3,— P. 36-42.
15. Burra P., Freeman R. Trends in liver transplantation / P. Burra, R. Freeman / J. Hepatol. —2012.— Vol. 52.— P. 101-111.
16. EASL—EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer// J. Hepatol. — 2012.— Vol. 56.— P. 908-943.
17. Fernandez J., Gustot Th. Management of bacterial infections in cirrhosis / J. Fernandez, Th. Gustot // J. Hepatol.— 2012.— Vol. 56.— S.1-12.
18. Introduction to the Revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on Acute Liver Failure / W.M. Lee, R.T. Stravitz and A.M. Larson // Hepatology.— 2012.— Vol. 56, №3. — P. 34-49.
19. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: An Update // Bruce A. Runyon // Hepatology. —2009.— Vol. 47, №6.— P. 23-40.
20. Mathurin Ph., Lucey M. R. Management of alcoholic hepatitis / Ph. Mathurin, M. R. Lucey // J. Hepatol.— 2012. — Vol. 56. —P. 39-45.
21. Newton J. L., Jones D.E.J. Managing systemic symptoms in chronic liver disease / J. L. Newton, D.E.J. Jones // J. Hepatol.— 2012.—Vol. 56.— P. 46-55.
22. Polson J., Lee W.M. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure /J. Polson and W. M. Lee // Hepatology.— 2005. —Vol. 35, №4.— P.1178-1197.
23. Schuppan D., Pinzani M. Anti-fibrotic therapy: Lost in translation?/ D. Schuppan, M. Pinzani // J. Hepatol.— 2012.— Vol. 56.— P. 566-574.