Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии имени акад. М.В. Черноруцкого

ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ

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

Санкт-Петербург
РИЦ ПСПбГМУ
2018

УДК 616.36-004(075.5)
ББК 54.13я7
Ц71

Авторы:

С.Н. Мехтиев – профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, д.м.н.

В.И. Немцов – профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, д.м.н.

Т.М. Лалаева – доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, д.м.н.

О.А. Мехтиева – доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, к.м.н.

В.А. Кагарлицкая – доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, к.м.н.

Под редакцией зав. кафедрой госпитальной терапии ПСПбГМУ им. акад И.П. Павлова, профессора, д.м.н. *В.И. Трофимова*

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

Утверждено на заседании ЦМК по терапии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Протокол № 111 от 7.05.2018 года

Ц71 **Циррозы печени** учебно-методическое пособие / С.Н. Мехтиев [и др.]; под ред. В.И. Трофимова. – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2018. – 48 с.

ISBN 978-5-88999-571-5

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.

ISBN 978-5-88999-571-5

© РИЦ ПСПбГМУ, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений 4
Введение 5
Задания для самоподготовки 6
Материал для самоподготовки 6
Строение и функции печени. 6
Определение цирроза печени 10
Классификация циррозов печени 10
Эпидемиология цирроза печени 13
Этиология цирроза печени 13
Патогенез цирроза печени 13
Патоморфология при циррозе печени 18
Клинические проявления цирроза печени 18
Формулировка диагноза цирроза печени 25
План обследования при циррозе печени 25
Дифференциальный диагноз при циррозе печени 28
Лечение цирроза печени 32
Профилактика и прогноз при ЦП 38
Ситуационная задача 39
Тестовые вопросы 42
Рекомендуемая литература 47

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АРА	– антагонисты рецепторов ангиотензина
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ВРВ	– варикозное расширение вен
ГГТП	– гаммаглутамилтранспептидаза
ГРС	– гепаторенальный синдром
ГЦК	– гепатоцеллюлярная карцинома
иАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
КТ	– компьютерная томография
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
МНО	– международное нормализованное отношение
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МРХПГ	– магнитно-резонансная холангиопанкреатография
НЖБП	– неалкогольная жировая болезнь печени
ПБЦ	– первичный билиарный цирроз
ПГ	– портальная гипертензия
ПКН	– печеночно-клеточная недостаточность
ПЭ	– печеночная энцефалопатия
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СААГ	– сывороточно-асцитический альбуминовый градиент
СБП	– спонтанный бактериальный перитонит
УДХК	– урсодезоксихолевая кислота
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФП	– фиброз печени
ХГ	– хронический гепатит
ЦП	– цирроз печени
ЩФ	– щелочная фосфатаза
Эхо-КГ	– эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, цирроз печени (ЦП) является исходом всех хронических заболеваний печени. Несмотря на то, что в современной медицине существуют эффективные методы этиотропной терапии, ЦП и его осложнения остаются самой частой причиной смерти среди пациентов гастроэнтерологического профиля. В экономически развитых странах ЦП входит в число 6 основных причин смерти среди лиц наиболее трудоспособного возраста (35–60 лет) и составляет от 14 до 30 случаев на 100 тыс. населения.

На сегодняшний день достигнуты значительные 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, позволяющие не только продлевать им жизнь, но и улучшать качество жизни. При этом единственным эффективным радикальным способом помощи пациентам с ЦП является трансплантация печени, которая, к сожалению, не всегда доступна в необходимые сроки.

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 дольки, 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 и основные функции печени. Строение печеночной дольки, 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

Строение и функции печени

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

Основные функции печени:

1) метаболизм белков (синтез аминокислот, альбумина, иммуноглобулинов, факторов свертывания крови, гепарина, ферментов, распад белков);

2) метаболизм углеводов (глюконеогенез, синтез гликогена и гликогенолиз);

3) метаболизм липидов (синтез холестерина, триглицеридов, фосфолипидов, липопротеидов, желчных кислот, кетоновых тел из жирных кислот);

4) метаболизм витаминов, ферментов микроэлементов (депонирование железа, меди, цинка, марганца, жирорастворимых витаминов);

5) метаболизм гормонов (инактивация стероидов, гистамина, серотонина, альдостерона, тиреоидных гормонов);

6) пигментный обмен (захват, коньюгирование 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.

Морфофункциональной единицей печени является ***печеночная долька***, которая имеет полигональную форму размером 1–2 мм (рис. 1). Дольки отграничены друг от друга перегородками из соединительной ткани, в которой располагаются портальные триады (желчный проток, междольковая артерия, вена портальной системы), а также нервные волокна и лимфатические сосуды. Основу дольки составляют гепатоциты, группирующиеся в виде балок.

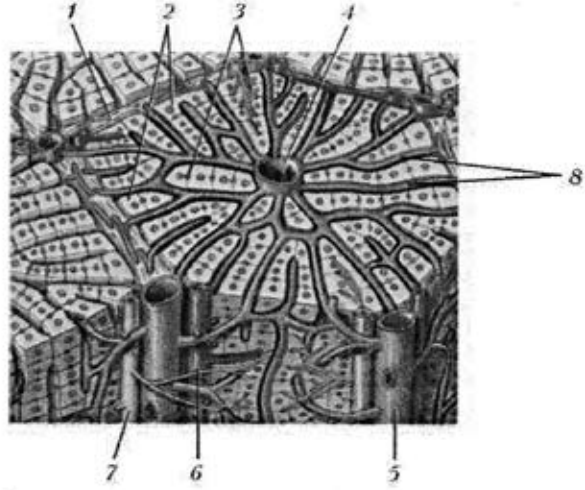


Рис. 1. Строение печеночной дольки: 1 – междольковая перегородка; 2 – гепатоциты; 3 – дольковый желчный проток; 4 – центральная вена. Портальная триада: 5 – междольковая вена; 6 – междольковая артерия, 7 – междольковый желчный проток, 8 – синусоидальные капилляры (https://bigenc.ru)

Между балками гепатоцитов находятся синусоидальные капилляры, радиально сходящиеся к центру дольки. По ним кровь от периферии дольки (от портальных вен) перемещается к ее центру к печеночной вене (кавальная система печени). В синусоидах течет смешанная портальная венозная и артериальная кровь.

Нарушение строения печеночной дольки, ее цитоархитектоники, 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, которые депонируют липопротеиды высокой плотности и витамин А. Кроме этого, они участвуют в регуляции синусоидального кровотока как напрямую, путем изменения своей сократительной способности, так и опосредованно, через образование коллагена. Это происходит под воздействием различных цитокинов, интегринов, хемокинов, которые запускают трансформацию звездчатых клеток в миофибробласты (см. раздел «Патогенез ЦП»).

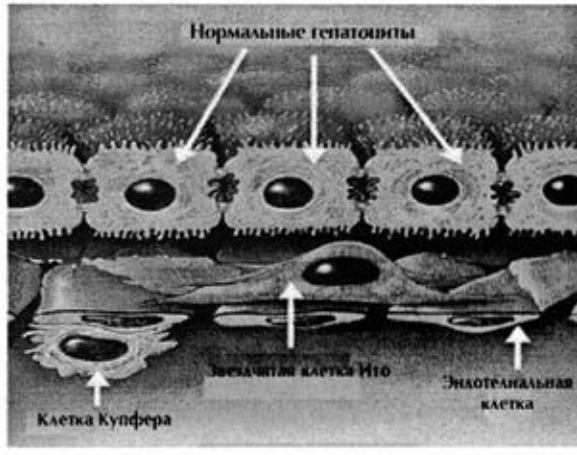


Рис. 2. Строение синусоида

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

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

Особенности кровоснабжения печени. Поступление крови к печени осуществляется по воротной вене и печеночной артерии, а отток происходит по печеночным венам. Давление в печеночной артерии составляет 120 мм рт. ст., тогда как в воротной вене – всего 8-12 мм рт. ст., в печеночных венах – до 5 мм рт. ст.

По *v. porta* в печень поступает венозная кровь от органов желудочно-кишечного тракта, селезенки. Кровь из портальной системы, проходя через паренхиму печени, впадает в нижнюю полую вену. При нарушении кровотока через печень, отток крови из воротной вены осуществляется через соустья между ветвями *v. porta* и верхней, нижней полых вен (портокавальные анастомозы).

Анатомические портокавальные анастомозы (рис. 3):

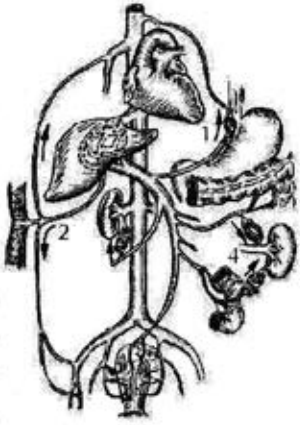
– в нижней части пищевода между венами желудка (система воротной вены) и пищеводными венами, впадающими в непарную и полунепарную вены;

– между венами желудка, селезенки и левой почки;

– между венами нисходящей ободочной кишки, нижней брыжеечной и почечной венами;

– 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

Рис. 3. Естественные портокавальные анастомозы (www. present5.com)

Определение цирроза печени

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

Код по МКБ 10: К70–К77; ЦП – К74, ПГ – К76.6

Классификация циррозов печени

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

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

Этиологическая классификация ЦП

I. Вирусные гепатиты (B, C, 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 α1-антитрипсина.
- Муковисцидоз.
- Гликогенозы.
- Порфирии и др.

V. Лекарственные и токсические поражения печени.

VI. Заболевания желчных путей:

- Внепеченочная и внутрипеченочная 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 пользуются 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 портоцентральными септами;

4 – ЦП.

Выделяют различные морфологические формы ЦП:

– крупноузловой (постнекротический) цирроз – 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 ПКН по Чайлду-Пью (табл. 1)

Каждый из приведенных в таблице 1 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).

Таблица 1

Градация тяжести ЦП по Чайлд-Пью

Признаки	Градации (класс)		
	A	B	C
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

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 десятилетняя выживаемость составляет 47%, при градации С – 16% [4].

Классификация декомпенсированного ЦП по индексу MELD

Индекс MELD рассчитывается по следующей формуле:

MELD = 10×(9,57Ln (уровень креатинина) + 0,378Ln (уровень общего билирубина) +1,12(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 [4].

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;
– инфекционные осложнения (пневмония, сепсис, мочевая инфекция, инфекции мягких тканей);
– камнеобразование в желчных путях (при ПБЦ);
– гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК).

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.

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 предстоящие 15 лет ожидается существенное увеличение частоты ЦП в исходе НЖБП. В 10% случаев этиология остается неизвестной (криптогенный ЦП).

Патогенез цирроза печени

По современным представлениям, трансформация ФП в ЦП – это не просто чередование процессов повреждения и рубцевания в печени. Ведущим фактором формирования ЦП, кроме роста соединительной ткани, является нарушение цитоархитектоники 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 повреждающего действия этиологических факторов, клетки печени выделяют большое количество цитокинов (фактор некроза опухолей (TNF-α), фактор агрегации тромбоцитов (TGF-β1), хемокины, интегрины). Происходит изменение взаимоотношений между клетками синусоидального компартмента (гепатоцитами, клетками Купффера, Ито, эн-

дотелиоцитами), приводящее к стимуляции синусоидального фиброгенеза и развитию синусоидальной (функциональной) ПГ (рис. 4).

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



Рис. 4. Патогенез ФП [6]. МП – металлопротеиназы.

Активация клеток Ито приводит к изменениям внеклеточного матрикса в пространстве Диссе – отложению коллагена типов I, III, IV, из которого состоят фибриллы и фибронектин. В результате этого происходит «капилляризация синусоидов» – образование базальной мембраны у эндотелиоцитов, что ухудшает обмен веществ между гепатоцитами и кровью (рис. 5).

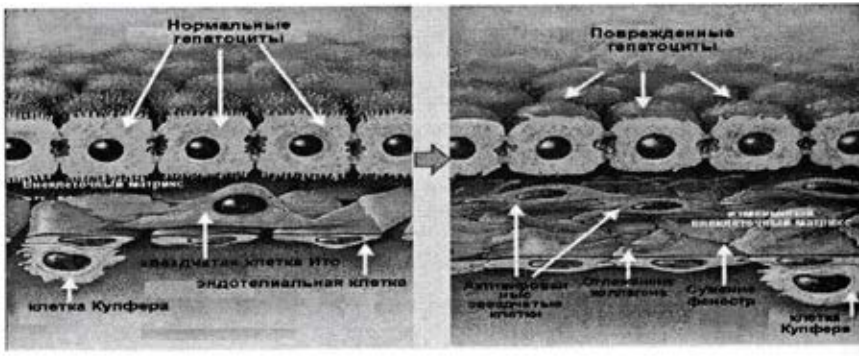


Рис. 5. Развитие фиброзной ткани в синусоиде [6, 7].

Первоначально развивается *функциональная ПГ*, связанная со способностью миофибробластов сокращаться и изменять просвет синусоида, а также с нарушениями микроциркуляции в синусоидальном русле.

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

Повышению давления в *v.porta* способствует также формирование гиперкинетического типа центральной гемодинамики, развивающееся вследствие проникновения из поврежденных гепатоцитов в кровь большого количества вазодилятаторов (оксид азота, глюкагон, простациклин и др.). Возникающее снижение общего периферического сопротивления сосудов, приводит к активации симпатоадреналовой системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), увеличению уровня антидиуретического гормона, с нарастанием минутного объема кровотока, ударного объема, объема циркулирующей крови. Эти изменения способствуют первоначально поддержанию, а затем повышению портального давления при раскрытии портокавальных анастомозов.

Этапы развития ЦП (рис. 6):

I. Формирование ложных долек, органической ПГ (компенсированный ЦП).

II. Прогрессирование ПКН, развитие осложнений ПГ (декомпенсированный ЦП).



Рис. 6. Схема патогенеза ЦП [1]

ПГ (повышение давления в *v.porta*) – это клинический симптомокомплекс, который возникает при нарушении оттока крови из системы воротной вены. При этом происходит увеличение портального градиента давления, т. е. разности давления в воротной и нижней полой венах. В результате этого раскрываются портосистемные коллатерали, через которые происходит сброс крови из *v. porta* в верхнюю и нижнюю полые вены, в обход печени. Клинически значимой ПГ становится при увеличении портального градиента давления более 10 мм рт. ст. (в норме портальный градиент равен 1–5 мм рт. ст.).

Вследствие ПГ происходит формирование спленомегалии и синдрома гиперспленизма, коллатерального кровообращения по внутри- и внепеченочным портокавальным 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, пупочной вены.*

Именно ПГ в дальнейшем определяет в большинстве случаев прогноз пациента с ЦП. Декомпенсированный ЦП сопровождается появлением осложнений ПГ: кровотечений из ВРВ пищевода, портосистемной 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 (вследствие нарушения белково-синтетической функции печени) и снижение онкотического давления;

– стимуляция РААС и секреции антидиуретического гормона (вследствие снижения эффективного объема циркулирующей плазмы крови);

– развитие сердечной недостаточности на фоне гиперкинетического состояния гемодинамики (вследствие хронической перегрузки сердца при данном типе гемодинамики, а также формирования метаболической кардиомиопатии).

Патогенез печеночной недостаточности, ПЭ и печеночной комы

В основе печеночной недостаточности лежит повреждение печеночных клеток, приводящее к расстройству детоксицирующей и синтетической функций печени, в том числе к снижению синтеза компонентов свертывающей системы крови, холестерина, глюкозы и глюкуроновой кис-

лоты; нарушению инактивации стероидных гормонов, серотонина и гистамина; образования и выделения билирубина и желчных кислот. Вследствие этого развиваются геморрагический, холестатический, отечно-асцитический синдромы, гиперэстрогенемия, 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.), т. е. с развитием ПЭ.

В основе развития ПЭ лежат 2 механизма: выраженное снижение детоксицирующей функции печени (печеночная недостаточность) и возникновение портосистемных шунтов, приводящих к проникновению в головной мозг токсических продуктов из кишечника.

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 *(«аммиачная теория» развития ПЭ)*. 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).

Патогенез ГРС

В основе развития ГРС лежит снижение почечного кровотока вследствие вазоконстрикции почечных артерий и шунтирования крови по анастомозам в субкортикальном слое почек.

Вазоконстрикция внебрюшных сосудов (артерий почек, а также мышц, кожи, головного мозга) у больных с декомпенсированным ЦП происходит с целью поддержания АД при системной вазодилятации.

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 (рис. 7).



Рис. 7. ФП при различных стадиях. Обнаруживаются неизмененные печеночные дольки, окруженные широкими тяжами фиброзной соединительной ткани (F1–F3). F4–ЦП с формированием ложных долек (отсутствует центральная вена, портальные тракты).

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 синдромов хронического гепатита (ХГ), ПГ и ПКН. У 20% больных ЦП протекает латентно и обнаруживается случайно.

Основные клинические синдромы ЦП:

1. ПГ (асцит, ВРВ пищевода, спленомегалия и синдром гиперспленизма).

2. Печеночная недостаточность (ПКН, ПЭ и печеночная кома).

3. Геморрагический (кровотечения из ВРВ пищевода, носовые кровотечения, экхимозы, вследствие синдрома гиперспленизма (тромбоцитопении), дефицита факторов свертывания крови при ПКН).

4. Холестатический (кожный зуд, желтуха, потемнение мочи).

5. Диспептический (билиарная, кишечная диспепсия).

6. Астеновегетативный.

7. Эндокринопатия (гиперэстрогенемия, вторичный гиперальдостеронизм, гиперпаратиреоз).

8.Синдромы, связанные с развитием других осложнений (ГРС, гепатопульмональный синдром, СБП, тромбоз воротной и селезеночной вен, ГЦК).

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), начальные признаки ПКН и ПЭ (сонливость днем, бессонница ночью, изменения почерка).

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

Таблица 2

Системные клинические проявления ЦП [1, 4]

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

Система органов	Симптомы
Сердечно-сосудистая	Метаболическая кардиомиопатия, гиперкинетический тип кровообращения с развитием сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом, нарушения сердечного ритма
Дыхательная	Гепатопульмональный синдром, легочная гипертензия, гипоксемия, гидроторакс
Мочевыделительная	ГРС, почечный канальцевый ацидоз
Эндокринная	Гиперэстрогенемизм (телеангиэктазии, пальмарная эритема, гинекомастия, алопеция), гипогонадизм, вторичный альдостеронизм, гиперпаратиреоз
Кроветворная	Анемия смешанного генеза (постгеморрагическая, фолиево-, B_{12}-дефицитная, гемолитическая), спленомегалия и гиперспленизм (тромбоцитопения, анемия, лейкопения), коагулопатия (нарушение синтеза в печени факторов свертывания), ДВС-синдром
Костно-мышечная	Гипертрофическая остеоартропатия («барабанные палочки», синовит, периостит), остеодистрофия, мышечная гипотрофия
Кожа	Изменение цвета (иктеричность; цвет загара при гемохроматозе), следы расчесов, ксантомы и ксантелазмы при холестазе. Пальмарная эритема, телеангиэктазии, экхимозы, контрактура Дюпюитрена, изменения ногтей (белый цвет, голубые ногтевые лунки – при болезни Коновалова-Вильсона), «голова медузы»

Клинические проявления осложнений ЦП

Печеночная недостаточность включает синдромы ПКН и ПЭ.

ПКН характеризуется усилением синдромов желтухи, холестаза, отечно-асцитического, геморрагического, диспепсического. Возможны уменьшение размеров печени, лихорадка, похудание, появление «печеночного запаха» изо рта (foetor hepaticus), напоминающего запах перезрелых груш, из-за выделения метилмеркаптана.

ПЭ представляет собой нарушения психики (эмоциональная неустойчивость, тревога, эйфория, апатия, агрессия, нарушения сна) и нервно-мышечные расстройства (астериксис или «хлопающий» тремор пальцев рук, крупноразмашистый почерк, повышение рефлексов, атаксия).

Хроническая печеночная недостаточность имеет интермиттирующее, рецидивирующее течение, обусловленное воздействием триггерных факторов:

– снижение детоксикационной функции печени (дисбактериоз кишечника, запор, экзо- и эндотоксины, алкоголь, лекарственные препараты);

– повышение белкового катаболизма (дефицит незаменимых аминокислот и альбумина, лихорадка, обширные гематомы, инфекции, хирургические вмешательства);

– повышение поступления белка в толстую кишку (желудочно-кишечные кровотечения, белковая диета);

– подавление синтеза мочевины (прием диуретиков, ацидоз, снижение уровня цинка);

– связывание рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (прием фенотиазина, барбитуровой кислоты, производных бензодиазепина);

– электролитные нарушения: гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипермарганцемия (прием диуретиков, лапароцентез);

– циркуляторные нарушения (гипоксия, гиповолемия);

– метаболические нарушения (азотемия, ацидоз, гипогликемия).

Хроническая ПЭ развивается по стадиям (табл. 3).

Таблица 3

Стадии ПЭ [4]

Стадия ПЭ	Состояние сознания	Интеллект	Поведение	Нейромышечные нарушения
0 (ЛПЭ)	Не изменено	Не изменен	Не изменено	Клинически не обнаруживаются
I Легкая	Нарушение ритма сна	Снижение концентрации внимания	Акцентуация личности на себе, неврастения	Изменение почерка, тремор
II Средняя	Летаргия	Отсутствие чувства времени, нарушение счета	Отсутствие торможения, страх, апатия	Астерексис, смазанная речь
III Тяжелая	Дезориентация	Неспособность к счету, глубокая амнезия	Неадекватное поведение	Повышение рефлексов, спастичность
IV Кома	Отсутствие сознания и реакции на боль	Отсутствует	Отсутствует	Арефлексия, потеря тонуса

В самом начале (при латентной ПЭ) клинические симптомы ПЭ отсутствуют и только при дополнительном исследовании выявляются нейропсихические нарушения в виде снижения быстроты познавательной деятельности и точности тонкой моторики. Латентная ПЭ встречается у 30–70% больных ЦП.

После возникновения клинически выраженной ПЭ в течение 1 года выживают 42% больных, в течение 3 лет – всего 23%.

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) – инфекционное осложнение ЦП, развивающееся у 7–31% больных с асцитом. В большинстве случаев возбудителями бактериального асцита служат кишечные грамотрицательные бактерии.

Клинические признаки СБП:

- боль в животе различной интенсивности, без четкой локализации;
- лихорадка, чаще субфебрильная (у 50% больных);
- нарастание ПЭ без видимых провоцирующих факторов;
- рвота, диарея, признаки пареза кишечника (у 10–15% пациентов);
- положительный симптом раздражения брюшины (не всегда);
- септический шок с выраженной гипотензией, тахикардией, олигурией.

В некоторых случаях СБП может развиваться под «маской» прогрессирующей ПЭ.

Гепаторенальный синдром (ГРС) – функциональная почечная недостаточность, протекающая без органических изменений почек.

Клинические признаки ГРС:

- рефрактерный асцит, в сочетании с артериальной гипотензией;
- жажда, апатия, слабость;
- олигоурия.

Критерии ГРС предложены Международным клубом по изучению асцита в 2007 г. и применяются в настоящее время: наличие ЦП с асцитом, уровень сывороточного креатинина выше 133 ммоль/л (1,5 мг/дл), отсутствие его снижения после отмены диуретиков в течение 2 суток и введения жидкости с альбумином в дозе 1 г/кг в сутки (до максимальной 100 г/сут), отсутствие других причин для развития почечной недостаточности (сепсис, шок, 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 [4].

Существуют два типа ГРС:

• ГРС I типа чаще всего развивается на фоне алкогольного ЦП, СБП или объемного лапароцентеза без восполнения альбумином. Протекает с быстрой декомпенсацией, уровень сывороточного креатинина обычно превышает 2,5 мг/дл. Без лечения или трансплантации печени пациенты живут не более 2 недель.

• ГРС II типа возникает у больных с декомпенсированным ЦП и рефрактерным асцитом. Этот тип характеризуется медленным течением, почечная недостаточность менее выражена (креатинин сыворотки не превышает 1,5–2,5 мг/дл) [4].

Кровотечения из ВРВ пищевода и желудка в большинстве случаев обильные, характеризуются общими симптомами, свойственными кровопотере (выраженная бледность кожных покровов, резкая слабость, головокружение, частый пульс слабого наполнения и напряжения, гипотония, потеря сознания), и признаками желудочно-кишечного кровотечения (рвота алой или реже видоизмененной кровью («кофейная гуща») и черный дегтеобразный стул (мелена)) [4].

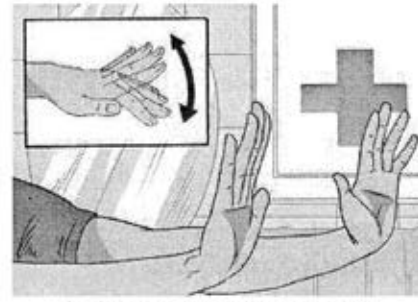
Гепатопульмональный синдром встречается у 4–19% больных ЦП и проявляется платипноэ (одышкой, усиливающейся при переходе из горизонтального положения в вертикальное) и ортодеоксией (гипоксемией в положении стоя или сидя, которые исчезают в горизонтальном положении).

Объективные признаки при ЦП (рис. 8)

- Гепатомегалия (увеличение размеров печени по Курлову; в норме 9–11; 8–9; 7–8 см) или уменьшение печени.
- Спленомегалия (пальпируемая селезенка, положительный симптом Рагозы – обнаружение тупого перкуторного звука между 9-11 ребром по *l.axillaris anterior* в положении больного на правом боку (по Сали)).
- Печеночные знаки (телеангиэктазии, пальмарная эритема).
- Асцит (выявление тупого перкуторного звука в отлогих местах живота, симптом флюктуации) и отёки нижних конечностей.
- Желтуха, иктеричность склер.
- Атрофия яичек, выпадение волос в подмышечных впадинах и на лобке.
- Шум Крювелье–Баумгартена (сосудистый шум в области пупка; обусловленный функционированием венозных коллатералей).
- Атрофия скелетной мускулатуры.



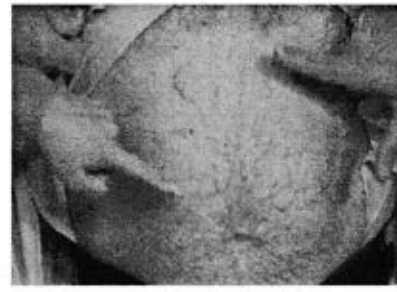
Пальмарная эритема



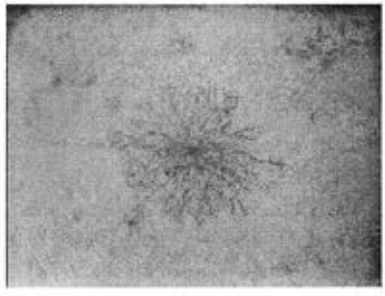
Астериксис (флепинг-тремор)



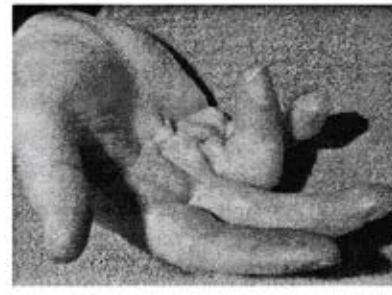
Асцит, гинекомастия, экхимозы



«Голова Медузы»



Телеангиоэктазии



Контрактура Дюпюитрена

Рис. 8. Физикальные признаки у больного ЦП

- Изменения концевых фаланг пальцев рук по типу «барабанных палочек».
- Контрактура Дюпюитрена (более типична для алкогольного генеза ЦП).

- Увеличение околоушных слюнных желез (типично для пациентов, страдающих алкоголизмом).
- Печёночный запах (появляется 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.

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.

Примеры формулировки 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, субкомпенсированный, класс В по Чайлд-Пью. Портальная гипертензия: ВРВ пищевода II степени, транзиторный асцит, спленомегалия, синдром гиперспленизма.
  Осложнение: латентная печеночная энцефалопатия.

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.

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 холестазе)).
- Биохимический анализ крови (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), общий билирубин и его фракции, общий белок, протеинограмма, липидограмма, глюкоза, калий, натрий, железо сыворотки, насыщение трансферрина железом, ферритин, церулоплазмин, мочевина, креатинин).

Биохимические синдромы при поражениях печени:

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

- Коагулограмма (фибриноген, протромбин, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО).
- Копрограмма, кал на скрытую кровь, яйца глистов.
- Иммунная панель печени (антинуклеарные (ANA), антигладкомышечные (SMA), антимитохондриальные антитела (AMA), антитела к микросомам печени и почек (LKM-1), растворимому печеночному антигену (SLA)), иммунограмма.
- Альфа-фетопротеин (онкомаркер ГЦК).
- Маркеры гепатитов B, C, D: HBsAg, HBeAg, анти-HBcIgM, анти-HBcIgG, анти-HBs, анти-HBe; анти-HCV; анти-HDV.
  При выявлении маркеров вирусных гепатитов – HCV-РНК, HBV-ДНК, HDV-РНК – качественные анализы; HBV-ДНК, HCV-РНК, HDV-РНК – количественные анализы (определение вирусной нагрузки); определение генотипа HCV.
- Ф-50 (с целью исключения ВИЧ).
- Определение уровня альфа-1 антитрипсина.
- Определение группы крови и резус-фактора

Инструментальные исследования

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

– Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости (гепатоспленомегалия, асцит, диаметр селезеночной вены >10 мм, воротной вены >13 мм).

– УЗИ-эластография печени со сдвиговой волной или фиброэластография печени аппаратом «ФиброСкан» (для неинвазивной диагностики стадии фиброзных изменений в печени).

– Радиоизотопное сканирование печени.

– Магнитно-резонансная томография (МРТ) и холангиография (МРХПГ), компьютерная томография (КТ).

– ФГДС (выявление признаков портальной гастропатии; ВРВ пищевода: I степень – диаметр вен 2–3 мм; II – диаметр вен 3–5 мм; III – диаметр вен >5 мм) [4].

– Рентгенологическое исследование пищевода и желудка с барием.

– Ректороманоскопия, фиброколоноскопия (по показаниям).

– Допплерография сосудов печени и селезенки.

2). Биопсия печени с выполнением вирусологического исследования (ПЦР), со специфической окраской на железо (реакция Перлса), медь (орсеин, рубеановая кислота), амилоид (конго-красный) – по показаниям.

3). Дополнительные методы диагностики.

– Выявление ПЭ:

- электроэнцефалография, магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга;
- психометрическое тестирование (тест связи чисел (рис. 9), тест число–буква, линии, пересказа, почерка, арифметический). При проведении теста связи чисел пациент соединяет линией цифры от 1 до 25, напечатанные вразброс на листе бумаги. Оценивается время, затраченное больным на выполнение теста, включая время, необходимое для исправления ошибок. Чувствительность психометрических тестов в выявлении ПЭ составляет 70–80% [4].

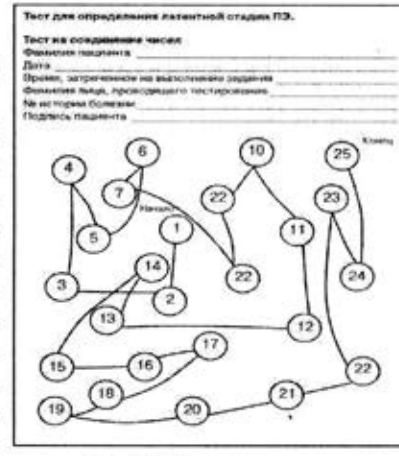


Рис. 9. Тест связи чисел

– Электрокардиография, Эхо-кардиография (Эхо-КГ).

– Диагностический лапароцентез (выполняется при впервые выявленном асците, подозрении на инфицирование асцитической жидкости или наличие онкопроцесса). При этом выполняются: цитологический анализ, с определением количества нейтрофилов, лимфоцитов, эритроцитов; анализ на атипичные клетки, биохимический анализ с определением уровня общего белка, альбумина, амилазы, билирубина, ЛДГ, глюкозы, холестерина; бактериологический анализ).

Содержание нейтрофилов >250 клеток/мм^3 ($0{,}25\times10^9$/л) является критерием СБП при отсутствии перфораций или воспаления органов брюшной полости. Геморрагический асцит (>50 тыс. клеток/мм^3) обнаруживается у 2% пациентов с ЦП, из которых 1/3 имеет ГЦК [4].

Может быть полезен подсчет сывороточно-асцитического градиента альбумина (СААГ), который проводится по следующей формуле:

СААГ = альбумин сыворотки – альбумин асцитической жидкости.

Значения СААГ, равные 1,1 г/дл и больше, в 80% случаев свидетельствуют в пользу ПГ как причины развития асцита. Если величина градиента ≥1,1 г/дл вероятнее всего причина асцита: ЦП, сердечная недостаточность, синдром Бадда–Киари, тромбоз портальной вены, метастазы в печень. Если величина градиента СААГ <1,1 г/дл, то причиной асцита могут быть: карциноматоз брюшины, панкреатический асцит, билиарный асцит, туберкулезный перитонит, нефротический синдром, серозит.

Дифференциальный диагноз при циррозе печени

Дифференциальный диагноз проводится в отношении этиологического фактора развития ЦП, а также причин возникновения ПГ и ее проявлений.

Дифференциальный диагноз ЦП в зависимости от его этиологического фактора

- *Алкогольный гепатит:* выявляется алкогольный анамнез, «алкогольные стигмы» в виде контрактуры Дюпюитрена, гипертрофии околоушных желез, признаки алкогольного поражения других органов. Часто наблюдаются: желтуха, лихорадка, лейкоцитоз с ядерным сдвигом влево, высокий уровень ГГТП, углевод-дефицитного трансферрина, преобладание повышения АСТ над АЛТ. В ряде случаев возникает необходимость в биопсии печени.

- *Лекарственный и токсический гепатит:* имеются указания на длительное применение гепатотоксичных препаратов, воздействие вредных производственных или других факторов.
- *Вирусные гепатиты*: требуется тщательный сбор эпидемиологического анамнеза. Часто в дебюте обнаруживается желтуха, диспептический синдром, высокая активность АЛТ и АСТ. Клиническая картина может варьировать от минимальных симптомов (при хроническом гепатите С) до фульминантной печеночной недостаточности. Диагноз верифицируется на основании серологического исследования на маркеры вирусов.
- *Аутоиммунный гепатит*: чаще встречается у женщин детородного возраста. Присутствуют клинико-лабораторные признаки иммуновоспалительного синдрома (лихорадка, суставной синдром, гипергаммаглобулинемия, повышение Ig G). Для подтверждения диагноза необходимо выполнение «иммунологической панели печени» (антинуклеарные, антигладкомышечные антитела, к печеночно-почечным микросомам), в ряде случаев – гепатобиопсии.
- *ПБЦ (*современное название: *первичный билиарный холангит):* чаще наблюдается у женщин в возрасте 40–60 лет. Характерны кожный зуд, высокая активность ЩФ, повышенный уровень Ig M, антимитохондриальных антител и антинуклеарных антител с центромерным типом свечения), на поздней стадии – гипербилирубинемия, гипоальбуминемия.
- *Первичный склерозирующий холангит*: обнаруживается у мужчин в возрасте 20–30 лет и сочетается с наличием у пациентов воспалительных заболеваний кишечника (чаще язвенного колита). Характерны кожный зуд, желтуха, боли в животе, похудание, высокая активность ГГТП и ЩФ. Диагноз подтверждается при помощи МРХПГ.
- *НЖБП:* выявляется у лиц с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом, дислипидемией. При УЗИ регистрируются признаки стеатоза печени. Диагноз устанавливается при исключении всех других причин поражения печени, в ряде случаев необходима гепатобиопсия.
- *Наследственный гемохроматоз:* чаще возникает у мужчин 35–40 лет, у которых может выявляться отягощенный семейный анамнез по заболеваниям печени. Характерна «триада»: ЦП, меланодермия (бронзовая или серовато-коричневая окраска кожи), сахарный диабет. Кроме этого, могут наблюдаться артропатия, гипогонадизм, кардиомиопатия. В биохимическом анализе крови определяется высокий уровень ферри-

тина и насыщения трансферрина железом (более 45%). Для верификации диагноза необходимо проведение генетического исследования (выявление мутации HFE-гена), в ряде случаев выполняется биопсия печени с окраской на железо.

- *Болезнь Вильсона–Коновалова* (гепатолентикулярная дегенерация): манифестирует чаще всего в детско-подростковом возрасте (или не позже 35 лет), у лиц с отягощенным наследственным анамнезом по заболеваниям печени. Характерны психо-неврологическая симптоматика (тремор, мышечная дистония, нарушение координации, гиперкинезы, психические нарушения), выявление на роговице колец Кайзер-Флейшера (при осмотре в щелевой лампе), снижение уровня церулоплазмина, повышение свободной меди в сыворотке крови, суточной экскреции меди с мочой, МРТ – признаки поражений базальных ядер и таламуса головного мозга. Для верификации диагноза необходимо проведение генетического исследования и биопсия печени с окраской на медь.
- *Кардиальный ЦП:* развивается при длительной правожелудочковой сердечной недостаточности. Для уточнения диагноза выполняется Эхо-КГ, допплерография сосудов печени.
- *Обструктивные нарушения в системе печеночных вен (синдром Бадда–Киари):* развивается у лиц с тромбофилией (врожденной или приобретенной), миелопролиферативными заболеваниями, злокачественными новообразованиями органов брюшной полости. Характерны боли в животе, гепатомегалия, рефрактерный асцит, ВРВ пищевода. Методом выбора для установления диагноза является допплерография сосудов печени.
- *Криптогенный ЦП* диагностируется при отсутствии клинико-лабораторных признаков других причин поражений печени.

Дифференциально-диагностический ряд при гепатоспленомегалии:

- *Болезни крови и кроветворных органов* (гемолитические анемии, острые лейкозы, хронический миелолейкоз, доброкачественный сублейкемический миелоз, хронические моноцитарный, мегакариоцитарный, базофильный и эозинофильный лейкозы, болезнь Вальденстрема, хронический эритромиелоз).
- *Инфекционные и паразитарные заболевания* (инфекционный мононуклеоз, токсоплазмоз, висцеральный лейшманиоз, малярия, альвеококкоз, сифилис, бруцеллез, абдоминальный туберкулез, септический эндокардит).
- *Болезни сосудов печени* (синдром и болезнь Бадда–Киари, тромбоз воротной, селезеночной вен, нижней полой вены, веноокклюзионная болезнь).

- *Наследственные болезни* (гемохроматоз, гепатоцеребральная дистрофия, дефицит альфа-1 антитрипсина, амилоидоз печени) [4].

Дифференциально-диагностический ряд при ПГ:

- *Надпеченочная ПГ:* заболевания сердечно-сосудистой системы (констриктивный перикардит, выраженная трикуспидальная недостаточность), тромбоз печеночных вен (болезнь и синдром Бадда–Киари), обструкция нижней полой вены (тромбоз, мембрана в просвете нижней полой вены).
- *Печеночная:*
  - Пресинусоидальная (связана с поражением портальных вен): тромбоз ветвей портальной вены (тяжелый бактериальный холангит, злокачественные новообразования), первичный склерозирующий холангит, ПБЦ, гранулематозы (саркоидоз, шистосомоз, туберкулез), хронический вирусный гепатит, миелопролиферативные заболевания, нодулярная регенераторная гиперплазия, болезнь Вильсона, гемохроматоз, амилоидоз, поликистоз, воздействие токсичных веществ (медь, мышьяк, 6-меркаптопурин), идиопатическая (не цирротическая) ПГ.
  - Синусоидальная: ЦП любой этиологии, острый алкогольный гепатит, острая жировая печень беременных, системный мастоцитоз.
  - Постсинусоидальная: вено-окклюзионная болезнь, алкогольный центролобулярный гиалиновый склероз.
- *Подпеченочная ПГ:* тромбоз воротной и селезеночной вен, кавернозная трансформация воротной вены, висцеральная артериовенозная фистула, идиопатическая тропическая спленомегалия.

Дифференциально-диагностический ряд при асците:

- *Поражение сосудов печени* (воротной вены, печеночных вен, артериовенозные шунты): обструкция нижней полой вены, болезнь и синдром Бадда–Киари, тромбоз портальной вены, саркоидоз, шистосомоз, сифилис.
- *Поражение сердца*: кардиальный ФП при застойной сердечной недостаточности, констриктивный перикардит.
- *Поражение почек:* нефротический синдром, экстракорпоральный диализ.
- *Поражение органов желудочно-кишечного тракта:* острый панкреатит, энтеропатии с большой потерей белка (болезнь Уиппла, амилоидоз кишечника).

- *Опухолевый процесс*: рак печени, опухоли других органов брюшной полости, синдром Мейгса, канцероматоз брюшины, болезнь Ходжкина, лейкемия.
- *Воспалительный процесс в брюшине:* перитонит (бактериальная, туберкулезная, паразитарная, грибковая инфекция), послеоперационный перитонит.
- *Эндокринопатии:* гипотиреоидизм, гиперстимуляция яичников.
- *Полисерозит* при аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка и др.).

Дифференциально-диагностический ряд при ПЭ:

- *Внутричерепные патологические состояния:* субдуральная гематома, внутричерепные кровоизлияния, инсульт, опухоль головного мозга, абсцесс головного мозга.
- *Токсическая энцефалопатия*: алкогольная, энцефалопатия Вернике, прием лекарственных препаратов: антидепрессантов, седативных и антипсихотических средств, салицилатов.
- *Метаболическая энцефалопатия* на фоне гипогликемии, электролитных нарушений, уремии.
- *Инфекции головного мозга:* энцефалит, менингит.

Дифференциальный диагноз ГРС: гломерулонефрит, васкулит, острый тубулярный (канальцевый) некроз, другие преренальные заболевания.

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 гипопротеинемии – энтеральное питание (альбумин 20 %, смеси аминокислот с разветвленной боковой цепью – Гепатонутрил, Нутриком-Гепа), аминостерил, 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

I. Этиотропная терапия (табл. 4)

Таблица 4

Этиологическое лечение ЦП [1, 6]

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, викейра пак	ГК, силимарин (парентеральная форма) как вариант комбинированной терапии при недостаточном ответе
Алкогольная болезнь печени	Глюкокортикоиды, глицирризиновая кислота (ГК), силимарин, адеметионин, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ)	Аргинин, пентоксифиллин, силимарин, УДХК, этанерсепт
НЖБП	Снижение массы тела (диета, физические упражнения), метформин, росиглитазон	Силимарин, римонабант, адеметионин, адипонектин, бетаин, омега-3 жирные кислоты, ГК, пентоксифиллин, УДХК
Аутоиммунная	Глюкокортикоиды, цитостатики	Инфликсимаб, такролимус, микофенолата мофетил, ГК
ПБЦ	Урсодезоксихолиевая кислота (УДХК), холестирамин, налтрексон	Цитостатики, ондансетрон
Идиопатический гемохроматоз	Кровопускания	Дефероксамин, деферасирокс (эксиджад)
Гепатолентикулярная дегенерация	D-пеницилламин	Триентин, препараты цинка
Примечание: УДХК – урсодезоксихолиевая кислота, ГК – глицирризиновая кислота, ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды		

II. Антифибротическая терапия

Наличие ФП является самостоятельным показанием для терапии, целью которой является не только снижение скорости развития фиброзного

процесса при ХГ, в том числе и на его цирротической стадии, но и предотвращение прогрессирования ПГ и ее фатальных осложнений [6].

Основные направления терапии ФП:

– этиопатогенетическая терапия ХГ;

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

– «торможение активации» клеток Ито (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 (пропранолол, карведилол), нитропрепараты (изосорбида мононитрат), блокаторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), производные окситоцина (вазопрессин, терлипрессин).

2. Коррекция активности симпатоадреналовой системы, РААС и центральной гемодинамики: β-блокаторы, иАПФ, АРА, антагонисты альдостерона – верошпирон.

Для коррекции начальной ПГ рекомендуется использование β-блокаторов, антиагрегантов, пентоксифиллина и антиоксидантов. При умеренной и выраженной ПГ терапия дополняется антагонистами альдостерона, иАПФ, АРА [5, 6].

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 гипопротеинемии – энтеральное питание, аминостерил, альбумин 20%).

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

VII. Лечение осложнений

- Коррекция гипераммониемии и ПЭ [4]:

- *Устранение триггерных и отягощающих факторов ПЭ:* купирование кровотечения, ликвидация инфекции, коррекция гиповолемии, кислотно-щелочного и электролитного баланса, кишечного дисбактериоза, запора.
- *Диета.* Употребление белка (преимущественно растительного происхождения) должно быть уменьшено, но не менее 60 г/сут. (при 2–3 стадии ПЭ) для предотвращения процессов катаболизма. После устранения ПЭ суточное количество белка увеличивается до 80–100 г (1–1,5 г/кг). Калораж пищи составляет 1500 кКал/сут., за счет углеводов до 300,0/сутки. Растительные жиры составляют до 80,0/сутки.
- *Медикаментозная терапия:*
  - подавление аммониепродуцирующей флоры и уменьшение образования аммиака в кишечнике: лактулоза, антибиотики (рифаксимин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, неомицин, метронидазол);
  - усиление обезвреживания аммиака в печени: орнитин-аспартат, ремаксол;
  - увеличение связывания аммиака в крови: глютаминовая кислота, натрия бензоат;
  - уменьшение тормозных процессов в головном мозге: флумазенил, адеметионин, пирацетам;
  - дезинтоксикационная терапия: раствор Рингера, глюкозы, реамберин.

- Коррекция отечно-асцитического синдрома [4, 5]:
  - *Диета с ограничением поступающего с пищей натрия до 5 г соли в день.*
  - *Диуретики* (спиронолактон, фуросемид, торасемид, тиазидовые). Спиронолактон назначается в начальной дозе 50–100 мг/сут. Дозу увеличивают постепенно: каждые 7 дней на 50–100 мг, до максимальной дозы 400 мг/сут. Критерием эффективности диуретической терапии является снижение массы тела не менее чем на 2 кг в неделю. При недостаточной эффективности монотерапии спиронолактоном или развитии гиперкалиемии назначаются петлевые мочегонные (фуросемид в начальной дозе 40 мг/сут. с постепенным увеличением на 40 мг каждые 7 дней до максимальной 160 мг/сут.) [4].

    При проведении диуретической терапии необходимо регулярно контролировать вес больного, суточный диурез, состояние элек-

тролитного баланса, почечных функций, психо-неврологического статуса. Максимальное снижение массы тела у больных с асцитом без периферических отеков должно быть 0,5 кг в день, у пациентов с отечно-асцитическим синдромом – 1 кг в день [4].

- *Препараты калия и магния* (панангин, поляризующий раствор).
- *Восстановление онкотического давления* (плазма, альбумин).
- *Снижение давления в воротной вене* (неселективные бета-адреноблокаторы, нитраты, иАПФ, сартаны).
- *Лапароцентез* с удалением не более 5 л жидкости и назначением альбумина – 8 г на каждый удаленный литр – при рефрактерном асците. Кратность процедур: 1 раз в 2–4 недели.

• Лечение геморрагического синдрома и купирование кровотечений из ВРВ:

- *Гемостатическая терапия* (аминокапроновая кислота, викасол, дицинон, свежезамороженная плазма).
- *Восполнение ОЦК*, трансфузия эритромассы при уровне гемоглобина менее 70 г/л.
- *Вазопрессоры и секретолитики* (терлипрессин или октреотид, соматостатин, ингибиторы протонной помпы парентерально).
- *Баллонная тампонада* пищевода (зонд Блэкмора не более 1 сут.) (рис. 10).

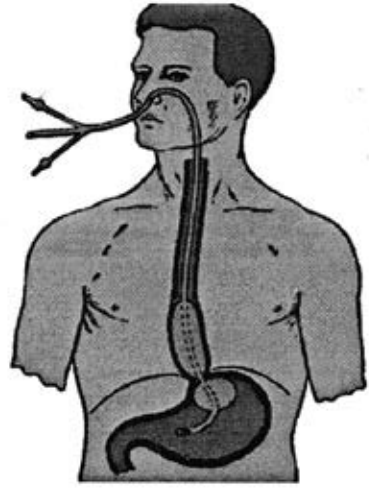


Рис. 10. Зонд Блэкмора (http://zabserdce.ru)

- *Эндоскопическое лечение* (лигирование, клипирование, склеротерапия).
- *Хирургическое лечение* (пересечение пищевода с помощью сшивающего аппарата – операция Пациоры).
- *Профилактика и лечение осложнений*:
  Отмена антиагрегантов, антикоагулянтов, НПВС.
  Антибиотикотерапия (цефтриаксон, норфлоксцин) для предупреждения СБП, ПЭ.
  Назогастральный зонд, очистительные клизмы.
  Коррекция электролитных и метаболических нарушений.
- *Профилактика рецидивов кровотечения* – бета-адреноблокаторы с титрованием дозы (пропранолол, карведилол), нитраты (изосорбита мононитрат).

• Лечение ГРС (отмена диуретиков, бета-адреноблокаторов, коррекция водно-электролитного баланса):

- *Системные вазоконстрикторы и плазмозаменители*: терлипрессин внутривенно в комбинации с альбумином 20%. Альтернативная терапия – норадреналин или мидодрин (агонист альфа-адренорецепторов) или дофамин (в почечной дозе) в сочетании с октреотидом и альбумином [3, 4, 9].
- *Гемодиализ.*
- *Трансплантация печени.*

Хирургическое лечение

Показано больным ЦП с выраженной ПГ и наличием высокого риска ее осложнений (кровотечений из ВРВ пищевода или кардиального отдела желудка и их рецидивов, ГРС, СБП и другие).

Наиболее распространенным способом лечения тяжелой ПГ является *трансюгулярное интрапеченочное портосистемное шунтирование (TIPS),* при котором шунт устанавливается между ветвями портальной и печеночной вен.

При наличии рефрактерного напряженного асцита больным проводится *лечебный 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 *парциальная эмболизация селезеночной артерии* или *спленэктомия.*

Радикальный метод лечения ЦП и его осложнений – ортотопическая трансплантация печени.

Показания:

– ЦП с ПКН класса С по Чайлд-Пью (MELD≥15);

– развитие первого серьезного осложнения (кровотечение из ВРВ пищевода, ГРС, резистентный асцит).

Трансплантацию печени у взрослых пациентов проводят по поводу алкогольного ЦП в 21,6% , ЦП в исходе гепатита С в 19,5%, гепатита В в 6,1%, криптогенного – в 12%, ПБЦ в 10,9% случаев, первичного склерозирующего холангита в 9,9% случаев.

В таблице 5 представлена пяти- и десятилетняя выживаемость больных ЦП (данные Американской коллегии терапевтов).

Таблица 5

Пяти- и десятилетняя выживаемость больных циррозом печени

Этиология цирроза печени	5-летняя выживаемость, %	10-летняя выживаемость, %
Алкогольный	23	7
Криптогенный	33	20
Гепатит С	38	24
Гепатит В	48	20
Аутоиммунная патология	46	23
Гемохроматоз	41	22
ПБЦ	56	39

Профилактика цирроза печени

Первичная профилактика

Включает своевременную диагностику и лечение заболеваний, которые могут приводить к развитию ЦП.

- Скрининг на вирусы гепатита В и С. У лиц с факторами риска развития хронических вирусных гепатитов необходимо проводить серологическое исследование на HBsAg, анти-HBc, анти-HCV. В случае обнаружения вирусной инфекции – адекватная противовирусная терапия.
- Скрининг на злоупотребление алкоголем. Сбор алкогольного анамнеза следует проводить при помощи валидизированных опросников (AUDIT, CAGE), а также опроса членов семьи. Для выявления употребления гепатотоксичных доз алкоголя выполняется расчет алкогольных единиц (стандартных доз), при котором 1 доза равна 10 г чистого этанола или 30 мл

крепких напитков (водка, коньяк, виски), 100 мл вина 12%, 250 мл пива 5%. Для мужчин гепатотоксичная доза этанола – 40–80 г/сут. (100–200 мл водки, 400–800 мл вина, 800–1600 мл пива), для женщин – более 20 г/сут.

- Скрининг на наследственные заболевания печени проводится у лиц с отягощенным семейным анамнезом по заболеваниям печени.

Для диагностики наследственного гемохроматоза определяется уровень ферритина и % насыщения трансферрина (рассчитывается по формуле: железо сывороточное / общая железосвязывающая способность сыворотки; выражают в процентах). При выявлении насыщения трансферрина более 45% и уровня ферритина более 150 мкг/л у женщин и более 200 мкг/л у мужчин выполняется генетическое исследование на наличие мутации гена HFE, а также биопсия печени.

Для выявления болезни Вильсона–Коновалова проводится исследование сывороточной концентрации церулоплазмина, свободной меди в сыворотке и суточной экскреции меди с мочой, а также генетическое исследование.

При отягощенном семейном анамнезе по заболеваниям печени требуется также определение уровня α-1 антитрипсина.

- Скрининг при использовании гепатотоксичных препаратов (амиодарон, метотрексат, противотуберкулезные препараты и др.) предусматривает определение активности АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, уровня билирубина каждые 1–3 мес.

- Скрининг для выявления НЖБП проводится у всех лиц с наличием метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, ожирения, дислипидемии, у пациентов старше 50 лет. Предпочтительным методом первой линии диагностики является УЗИ печени (выявление стеатоза).

Вторичная профилактика

Включает адекватную терапию ЦП и его осложнений, профилактику рецидивов кровотечений из ВРВ пищевода. У всех больных с ЦП каждые 6 месяцев должно проводится обследование на ГЦК: УЗИ печени и определение уровня α-фетопротеина в крови.

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА

Пациентка Д., 44 лет

Жалобы: на ноющие боли в правом подреберье и чувство распирания в животе, увеличение размеров живота, постоянную тошноту и горечь во рту, отсутствие аппетита, пожелтение склер, периодический кашицеобразный стул, появление синяков на теле и конечностях, общую слабость, сонливость днем и бессонницу по ночам.

Anamnesis morbi. Более 5 лет отмечает периодическую тошноту, горечь во рту, ноющие боли в правом подреберье, послабления стула. К врачам не обращалась. В течение последних 3 месяцев появились и нарастали вздутие в животе, общая слабость, бессонница. В последние 3 недели пожелтели склеры, начал постепенно увеличиваться в размерах живот.

Anamnesis vitae:

– Работает фасовщицей в магазине.

– Вредные привычки: употребляет алкоголь с 15 лет, со слов только по праздникам, шампанское до 300,0 мл. По свидетельству мужа, алкоголь употребляет через день по бутылке (750,0) крепленого вина. Курит с 14 лет, по 10 сигарет в день.

– Наследственность: отец – умер в 50 лет от алкогольного цирроза печени, у матери – ГБ, ЖКБ.

Объективные данные. Состояние средней тяжести. Рост – 168 см, вес – 84 кг. Кожные покровы и склеры желтушны.

Пульс 98 в мин., ритмичный, АД 110/70 мм рт.ст.

Язык влажный, обложен у корня бело-желтым налетом. Живот равномерно участвует в акте дыхания, увеличен в объеме, несколько вздут. Перкуторно выявляется притупление звука в боковых отделах живота.

Печень выступает на 4,0 см из под края правой реберной дуги, край острый, плотный. Размеры по Курлову: 17×15×13 см. При перкуссии селезенки отмечается положительный симптом Рагозы.

Данные лабораторно-инструментального обследования:

– Общий анализ крови: гемоглобин 110 г/л, эритроциты $3{,}8\times10^{9}$/л, лейкоциты $3{,}9\times10^{12}$/л, тромбоциты 70×10^{9}/л, СОЭ 23 мм/час.

– Биохимический анализ крови: АЛТ – 98, АСТ – 158, ЩФ – 396, ГГТП – 297 мкмоль/л, холестерин – 7,21, ЛПВП – 0,8, ТГ – 6,4, сахар – 5,3, билирубин – 76, непрямой – 20, прямой – 56 мкмоль/л.

– ФГДС: в нижней трети пищевода выявляются ВРВ до 0,4 см в диаметре, не сужающие просвет, покрытые не измененной слизистой. В просвете желудка слизь, пенистая желчь. Слизистая желудка и двенадцатиперстной кишки очагово гиперемирована, отечна.

– УЗИ органов брюшной полости: в брюшной полости небольшое количество свободной жидкости. Печень +4 см, гиперэхогенная, диффузно неоднородная. *V.porta* – 14 мм, *V.lienalis* – 13 мм. Желчный пузырь: размеры 63×34 мм, стенки не утолщены, в просвете определяются множественные гиперэхогенные включения 2–4 мм. Поджелудочная железа: контуры неровные, нечеткие, железа диффузно гиперэхогенна с мелкими гипоэхогенными участками. Селезенка размер – 14×9 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: диспептический (билиарная, панкреатогенная, кишечная диспепсия), болевой абдоминальный, гепатоспленомегалия, ПГ (асцит, спленомегалия и синдром гиперспленизма, ВРВ пищевода), ПЭ, астеновегетативный, холестатический, цитолитический.

2. Дополнительные методы обследования: общий белок, протеинограмма, коагулограмма, электролиты, креатинин, мочевина, амилаза, липаза крови, вирусологическое обследование (антиHCV, антиHBcorAg, HBsA), церулоплазмин, медь мочи и крови, ферритин, насыщение трансферрина железом, антимитохондриальные, антинуклеарные, антигладкомышечные антитела, копрограмма, реакция кала на скрытую кровь, 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 I 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, глицирризиновая кислота (фосфоглив), УДХК.
- Лечение ПЭ:
  - уменьшение гипераммониемии (орнитин-аспартат, лактулоза, глютаминовая килота);
  - 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. Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода
   Б. Гепатопульмональный синдром
   В. Гепаторенальный синдром
   Г. Гепатоцеллюлярный рак
   Д. Все перечисленное

2. **Признаками ПГ являются все, КРОМЕ:**
   А. Спленомегалии
   Б. Асцита
   В. Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода
   Г. Лихорадки
   Д. Развития портосистемных 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. Увеличения уровня IgM сыворотки крови
   Б. Наличия антимитохондриальных антител в титре более 1:80
   В. Интенсивного кожного зуда и внепеченочных проявлений (синдром Шегрена, ревматоидный артрит и др.)
   Г. Повышения активности ферментов холестаза в 2–3 раза
   Д. Наличия изменений со стороны внепеченочных желчных ходов

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, протромбиновым индексом 50%, состоянием питания удовлетворительным, имеется асцит, легко контролируемый, энцефалопатия I степени. Какова градация цирроза по классификации Чайлд-Пью?**
   А. A
   Б. B
   В. C
   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 ЦП?

А. Болезнь Жильбера
Б. Правожелудочковая сердечная недостаточность
В. Гемохроматоз
Г. Алкогольная жировая болезнь печени
Д. Неалкогольная жировая болезнь печени
Е. Муковисцидоз
Ж. Первичный склерозирующий холангит

11. Функции клеток Ито:

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

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 портоцентральными септами
Г. Цирроз

14. Симптом Крювелье–Баумгартена – это:

А. Неврологический симптом у пациента с энцефалопатией, развившейся на фоне ЦП
Б. Уменьшение размеров печени, бугристость её поверхности, выявляемые при пальпации у пациента с циррозом печени

В. Увеличение перкуторных границ селезенки у пациента с циррозом печени
Г. Аускультативно выявляемый сосудистый шум над животом из-за функционирующих венозных коллатералей

15. Синдром печёночно-клеточной недостаточности может включать:
А. Снижение уровня альбумина
Б. Повышение уровня ЩФ и ГГТП
В. Снижение протромбина
Г. Повышение С-реактивного белка
Д. Снижение холестерина
Е. Снижение фибриногена
Ж. Верно Б, Г, Д, Е
З. Верно А, В, Д, Е

16. Чем характеризуется ФП, в отличие от ЦП?
А. Формированием ложных долек
Б. Нормальной цитоархитектоникой печеночных долек
В. Потенциальной обратимостью процесса
Г. Развитием органической ПГ
Д. Верно только Б, В
Е. Все верно

17. Патогенез ПЭ при ЦП:
А. Печеночно-клеточная недостаточность
Б. Портосистемное шунтирование крови
В. Отек, функциональные изменения в астроглии, нарушения нейротрансмиссии в головном мозге
Г. Нарушение обезвреживания аммиака в печени
Д. Все верно

18. Причинами возникновения асцита могут быть все, КРОМЕ:
А. Синдром Мейгса
Б. Синдром Бадда–Киари
В. Болезнь Ходжкина
Г. Болезнь Иценко–Кушинга
Д. Тромбоз портальной вены

19. Патогенез «пальмарной эритемы» при ЦП:

А. Накопление в крови эстрогенов у мужчин (прежде всего за счет нарушения их метаболизма в печени)

Б. Нарушение синтеза факторов свертывания печенью, гипокоагуляция

В. Активация процессов фиброзирования, в том числе и в сосудах кистей рук, что приводит к нарушению кровотока, эритеме

Г. Влияние на ткани кистей эндотоксинов, которые образуются вследствие отключения барьерной функции звездчатых ретикулоцитов (клеток Купфера)

20. Назовите препарат первой линии из группы диуретиков, который применяется для терапии асцита:

А. Гидрохлортиазид

Б. Спиронолактон

В. Индапамид

Г. Триампур

Д. Хлорталидон

ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ВОПРОСАМ

1	Д	11	Е
2	Г	12	В
3	В	13	Б
4	Д	14	Г
5	Д	15	З
6	Г	16	Д
7	Б	17	Д
8	Д	18	Г
9	В	19	А
10	А	20	Б

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Елизарова Т.Е. Материалы по теме: Циррозы печени / Т.Е. Елизарова www. do. gendocs.ru
2. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 480 с.
3. Ивашкин В.Т. Лечение осложнений цирроза печени / В.Т.Ивашкин, М.В. Маевская. – М.: Литтерра, 2011. – 64 с.
4. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени / В.Т. Ивашкин, М.В.Маевская, Ч.С. Павлов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2016. – Т. 26, №4. – С. 71–102.
5. Портальная гипертензия у больных хроническим гепатитом и циррозом печени / С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич, С.В. Чепур, В.Ю. Ганчо. – СПб.: Бреста, 2004. – 320 с.
6. Мехтиев С.Н. Фиброз печени как показание для терапии у больных хроническими гепатитами / С.Н. Мехтиев, М.Н. Смирнова // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология №1. – 2015. – №2. – С. 22–34.
7. Современные представления о фиброзе печени и методах его коррекции / С.Н. Мехтиев, В.В. Степаненко, Е.Н. Зиновьева, О.А. Мехтиева //Фарматека. – 2014. – №6. – С. 80–87.
8. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей / С.Д. Подымова. – 3-е изд. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
9. Федосьина Е.А. Лечение осложнений цирроза печени : метод. рек. для врачей / Е.А. Федосьина, М.В. Маевская, С.Ф. Галимова / под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: 4ТЕ Арт, 2009. – 60 с.
10. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.
11. The management of portal hypertension: Rational basis, available treatment and future options / J. Bosch, A. Berzigotti, J.C. Garcia-Pagan, J.G. Abraldes // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48. – P. 68–93.
12. Brief Communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C / V. Mallet, H. Gilgenkrantz, J. Serpaggi [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 149, N 6. – P. 399–403.
13. Sanyal A. The treatment of hepatic encephalopathy in the cirrhotic patient / A. Sanyal, K. Mullen, N. Bass // Gastroenterol. Hepatol. (NY). – 2010. – Vol. 6, № 4 (Suppl. 8). – P. 1–12.