

УДК 616.36-004

# Циррозы печени. Современные подходы к лечению

И.Л. Кляритская

*Крымский Государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского,  
Симферополь*

**Ключевые слова:** циррозы печени, витаминные препараты, нейровитан

**В**опросы ведения пациентов с циррозами печени являются чрезвычайно актуальными в настоящее время. Распространенность цирроза печени в Украине составляет порядка 1%. Цирроз печени входит в число шести основных причин смерти в возрасте 35-60 лет. В мире ежегодно умирают 40 млн. человек от вирусного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, развивающейся на фоне носительства вируса гепатита В. Цирроз печени чаще регистрируется у мужчин: соотношение больных мужского и женского пола составляет в среднем 3:1. Заболевание отмечается во всех возрастных группах, но чаще после 40 лет.

Цирроз печени (ЦП) – хроническое полиэтиологическое прогрессирующее заболевание, протекающее с поражением паренхиматозной и интерстициальной ткани органа с некрозом и дистрофией печеночных клеток, узловой регенерацией и диффузным

разрастанием соединительной ткани, нарушением архитектоники органа и развитием той или иной степени недостаточности функции печени.

Наиболее частыми причинами развития цирроза печени признаются хроническая интоксикация алкоголем (по разным данным, от 40-50% до 70-80%) и вирусные гепатиты В, С и D (30-40%). Особенно тяжелым течением отличаются сочетанные алкоголь-вирусные формы циррозов печени характеризующиеся быстро прогрессирующим течением. Значительно реже развитие цирроза печени происходит на фоне болезней желчных путей (внутри- и внепеченочных), при сердечной недостаточности, различных химических и лекарственных отравлениях. Редкие формы цирроза печени обусловлены генетическими факторами, приводящими к нарушению обмена веществ (гемохроматоз, гепатолентикулярная дегенерация, недоста-

точность  $\alpha_1$ -антитрипсина), и окклюзионными процессами в системе воротной вены (синдром Багда-Киари).

Прогрессирование цирроза печени сопровождается развитием синдрома портальной гипертензии – повышением давления в системе портальной вены, обусловленному обструкцией внутри- или внепеченочных портальных сосудов. Портальная гипертензия, в свою очередь, приводит к появлению портокавального шунтирования крови, варикозному расширению вен пищевода и прямой кишки (в областях, где расположены портокавальные анастомозы) спленомегалии и асцита. Со спленомегалией связан синдром гиперспленизма: тромбоцитопения (усиленное депонирование и разрушение кровяных пластинок в селезенке), лейкопения, анемия (повышенный гемолиз эритроцитов).

При значительном снижении массы функционирующих гепато-

цитов у больных циррозом печени часто наблюдается печеночная энцефалопатия.

## Классификация

Всемирная ассоциация гепатологов (Акапулько, 1974) и ВОЗ (1978) рекомендовали простую морфологическую классификацию циррозов печени, основанную на минимуме критериев, согласно которой различают:

- мелкоузловую, или мелко-нодулярную (диаметр узлов от 1 до 3 мм);
- крупноузловую, или макро-нодулярную (диаметр узлов более 3 мм);
- неполную септальную;
- смешанную (при которой наблюдаются различные размеры узлов) формы.

В соответствии с Лос-Анджелесской классификацией, 1994, циррозы различают по этиологии, степени активности, определяемой биохимическими тестами (активность АЛТ), морфологическими изменениями печени.

В зависимости от этиологии различают цирроз печени: вирусный, алкогольный, лекарственный, вторичный билиарный, врожденный (гепатолентикулярная дегенерация, гемохроматоз, дефицит  $\alpha_1$ -трипсина, тирозиноз, галактоземия, гликогеноз), застойный (недостаточность кровообращения), болезнь и синдром Бадда-Киари, обменно-алиментарный (наложение обходного тонкокишечного анастомоза, ожирение, тяжелые формы сахарного диабета) и цирроз печени неясной этиологии (криптогенный, первичный билиарный, индийский детский).

Признается целесообразным разделять цирроз печени в зависимости от выраженности печеночно-клеточной недостаточности (компенсированный, субкомпенсированный, декомпенсирован-

ный), степени портальной гипертензии и активности процесса. В зависимости от активности процесса, под которой подразумевают выраженность воспалительных реакций, все циррозы делятся на активные и неактивные. Цирроз печени минимальной степени активности характеризуется повышением трансаминаз до 3 норм, средняя степени активности — от 3 до 10 норм, и цирроз печени высокой активности сопровождается повышением уровня трансаминаз свыше 10 норм.

В последние годы для определения прогноза у больных ЦП в момент развития таких осложнений, как желудочно-кишечное кровотечение, кома, сепсис и др., используется система критериев SAPS (Simplified Acute Physiology Score), включающая основные физиологические параметры, в большинстве своем прямо не связанные с состоянием печени. Сюда входят: возраст, частота сердечных сокращений и дыхания, систолическое АД, температура тела, диурез, гематокрит, число лейкоцитов крови, концентрация в сыворотке крови мочевины, калия, натрия, и бикарбонатов, стадия печеночной комы

Наиболее тяжелые осложнения цирроза печени: печеночная кома, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода (реже — желудка, кишечника), тромбоз в системе воротной вены, гепаторенальный синдром, гепатоцеллюлярная карцинома. Нередко, особенно при алкогольном циррозе, наблюдаются инфекционные осложнения — пневмонии, «спонтанный» перитонит при асците (предполагают, что в его развитии важная роль принадлежит условно-патогенной кишечной бактериальной флоре — под влиянием отека кишечных петель в результате лимфостаза и нарушений иммунитета кишечная флора проникает в свободную брюшную полость и приобретает четкие патогенные свойства).

## Диагностика цирроза печени

Анамнестические данные — злоупотребление алкоголем, перенесенный вирусный гепатит В, С или D. Характерные жалобы на носовые кровотечения, диспептические расстройства, слабость, боли в животе и др. позволяют заподозрить формирование у больного цирроза печени.

При объективном исследовании обращают на себя внимание следующие показатели: телеангиоэктазии в области плечевого пояса и лица, эритема ладонных и пальцевых возвышений, побледнение ногтей, явления геморрагического диатеза, упадок питания и атрофия скелетной мускулатуры, серовато-бледный оттенок кожи или умеренная иктеричность склер, уплотненная печень с острым нижним краем, спленомегалия, эндокринные нарушения.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования включают в себя: исследование крови, лейкоцитомбоцитопения, анемия, характерные биохимические сдвиги: гипер- $\gamma$ -глобулинемия, гипоальбуминемия, повышение активности трансаминаз, гипербилирубинемия за счет конъюгированной фракции пигмента и др., снижение протромбинового индекса, других показателей свертывающей системы крови. Иммунологические методы исследования сыворотки крови используются для подтверждения той или иной этиологической формы цирроза печени. Концентрации иммуноглобулинов при активных циррозах обычно повышены, для алкогольных циррозов характерно повышение уровня IgA, для вирусных преимущественно — IgG и IgM. Особенно значительное нарастание концентрации IgM отмечается у больных первичным билиарным циррозом печени. В этом же случае в сыворотке крови обнаруживают антитела к митохондриям. Среди антимитохондриальных

антител выделен ряд фракций, таких как М-2 и М-9, последней отводится особая роль в ранней диагностике первичного билиарного цирроза печени.

УЗИ печени позволяет определить размеры органов — печени и селезенки, плотность их паренхимы, визуализировать наличие узлов и распространение процесса, выявить признаки портальной гипертензии.

### **Компьютерная томография**

— более информативный метод, особенно у больных с асцитом и выраженным метеоризмом; позволяет получить информацию о плотности, гомогенности печеночной ткани; хорошо улавливаются даже небольшие количества асцитической жидкости.

### **Пункционная биопсия печени**

— наиболее информативная процедура, поскольку позволяет провести гистологическое исследование биоптата, определить вид патологического процесса и его стадию.

### **Лапароскопическое**

исследование брюшной полости, несмотря на свою травматичность у данных больных позволяет получить дополнительные сведения о состоянии органов и сосудов брюшной полости.

## **Лечение**

Этиотропная терапия для большинства форм цирроза печени включает отказ от алкоголя при циррозе печени алкогольного генеза и проведение противовирусной терапии у больных с циррозом печени вирусной этиологии. Золотым стандартом терапии хронического вирусного гепатита С в настоящее время является комбинированная терапия препаратами пегилированных интерферонов (ПегИнtron, Пегасис) в сочетании с рибавирином (Ребетол, Ко-

пегус). Рекомендуемая схема лечения хронического вирусного гепатита В — назначение препаратов интерферона в сочетании с ламивудином (Зеффикс). Всем пациентам с циррозом печени назначают полноценное сбалансированное 5-6-разовое питание для лучшего обеспечения регулярного стула (диета в пределах стола № 5), с ограничением жидкости и соленой пищи. При наличии отеочно-асцитического синдрома назначается диета в пределах стола № 7 (с резким ограничением поваренной соли и жидкости). При энцефалопатии прием белка уменьшают до уровня, при котором не появляются симптомы аммиачной интоксикации. При кожном зуде уменьшают объемы мясных белков, бобовых продуктов, содержащих триптофан, тирозин, цистин и метионин, которые являются источниками токсических метаболитов и аммиака.

В активной фазе цирроза при цитолитическом синдроме печени показано применение гепатопротекторов — эссенциале, глутаргина, адеметионина (Гептрал).

Важным компонентом терапии больных циррозом печени является регулярное очищение толстой кишки, что преследует цель удаления азотсодержащих субстанций, особенно важного в случаях желудочно-кишечного кровотечения, пищевой перегрузки белком и запора. С этой целью эффективно применение высоких клизм, позволяющих очистить толстую кишку на максимальном протяжении, вплоть до слепой. Общий объем вводимого раствора должен быть не менее 1000 мл дважды в день. В качестве растворов применяются натриево-ацетатный буфер (рН 4,5) или лактулоза (300 мл на 700 мл воды). Также рекомендуется применение лактулозы (Дуфалак, Нормазе) перорально — по 30 мл 3 раза в день под контролем частоты и консистенции стула. Для санации кишечника от аммиак-продуцирующей микрофлоры рекомендуется кур-

совое лечение антибактериальными препаратами, не обладающими гепатотоксическими свойствами (амоксциллин и др.).

Лечение больных асцитом осуществляется путем комбинирования диуретических препаратов: антагонистов альдостерона и препаратов тиазидового ряда или петлевых диуретиков. Эффективны комбинации спиронолактон — этакриновая кислота, спиронолактон — триампур, спиронолактон — фуросемид. Суточный диурез не должен превышать 2,5–3 л по избежание заметного дисбаланса электролитов. С появлением мощных диуретиков ограничилось показание к парацентезу в связи с возникающей при нем потерей белка и опасностью внесения инфекции.

Эффективного лечения первичного билиарного цирроза печени нет. Кортикостероиды не оказывают существенного влияния на течение болезни, однако замедляют ее прогрессирование. Д-пеницилламин подавляет воспалительную реакцию соединительной ткани, развитие фиброза, снижает содержание иммуноглобулинов, уровень меди в гепатоцитах. Заметный эффект наблюдается лишь при длительном его применении (1,5–2 года). Урсодезоксихолевая кислота в дозе 10–15 мг на кг веса длительностью от 6 месяцев до 2 лет приводит к улучшению биохимических показателей крови с исчезновением зуда кожи, слабости, анорексии. Временное облегчение приносит плазмаферез. Проводят трансплантацию печени.

В комплексной терапии больных циррозом печени в активной стадии цирроза печени, а также в виде монотерапии в неактивной компенсированной стадии применяются курсы витаминотерапии. Больным периодически назначают комплекс витаминов для приема внутрь. При циррозе печени для улучшения обмена печеночных клеток рекомендуются препараты, которые включают витамины,

особенно группы В, липоевую кислоту, курсы терапии рассчитаны на 1–2 месяца. Одним из комплексных витаминных препаратов, успешно применяющихся в нашей клинике у больных циррозом печени алкогольного генеза, является Нейровитан (Нікма). Этот препарат представляет собой сбалансированный комплекс витаминов группы В (октотиамин, рибофлавин, пиридоксин, цианокобаламин), активно участвующих в качестве коферментов во всех видах обмена в организме. Особенно выраженное действие витамины группы В оказывают на периферическую нервную систему, улучшая трофику аксонов. Этот эффект имеет особое значение у больных с алкогольным поражением внутренних органов и нервной системы (алкогольной полинейропатией). Алкогольная полинейропатия – это дистальная сенсомоторная полинейропатия, вызванная преимущественным поражением аксонов. Заболевание начинается с парестезий и болей в дистальных отделах конечностей, характерны также спазмы икроножных мышц, расстройства глубокой чувствительности, вегетативные расстройства (гипергидроз и др.). На основании собственного опыта применения препарата Нейровитан в нашей клинике у пациентов с циррозами печени алкогольной этиологии, был сделан вывод о его эффективности, что характеризовалось не только положительной неврологической динамикой, но и улучшением функционального состояния печени пациентов с неактивной стадией цирроза печени, принимавших Нейровитан курсами в качестве поддерживающей витаминотерапии.

Показаниями к оперативному лечению цирроза печени являются – выраженная портальная гипертензия с варикозно–расширенными венами пищевода у перенесших кровотечение, с варикозно–расширенными венами пищевода без кровотечения; если

выявлена резко расширенная венозная вена желудка в сочетании с высокой портальной гипертензией; гиперспленизм с указанием в анамнезе на пищеводное кровотечение или при его угрозе. Применяют различные виды портокава-льных анастомозов: мезентерикокава-льный, спленоренальный в сочетании со спленэктомией или без нее. Противопоказаниями к оперативному вмешательству служат прогрессирующая желтуха и возраст старше 55 лет.

## Прогноз

Длительность жизни свыше 5 лет с момента установления диагноза отмечается у 60% больных алкогольным циррозом печени, у больных вирусным циррозом – у 30%. При первичном билиарном циррозе печени длительность жизни составляет 5–15 лет. Весьма заметно влияет на прогноз степень компенсации заболевания. Примерно половина больных с компенсированным циррозом живет более 7 лет. При развитии асцита лишь четвертая часть больных переживает 3 года. Еще более неблагоприятное прогностическое значение имеет энцефалопатия, при которой больные в большинстве случаев умирают в течение ближайшего года. Основные причины смерти – печеночная кома (40–60%) и кровотечения из верхних отделов желудочно–кишечного тракта (20–40%), прочие причины – рак печени, интеркуррентные инфекции, гепаторенальный синдром.

## Литература

1. Броневец И.Н., Гончарик И.И., Демидчик Е.П., Сакович М.Н. Справочник по гастроэнтерологии. – Минск, 1997.
2. Бурчинский Г.И. Клиническая гастроэнтерология. – Киев, 1979.
3. Гастроэнтерология 2002, 3.
4. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Раппорт С.И. Краткое руководство по

- гастроэнтерологии. – Москва, 2001.
5. Комаров Ф.И. Диагностика и лечение внутренних болезней. Том 3. – Москва, 1992.
  6. Комаров Ф.И., Гребенев А.Л. Руководство по гастроэнтерологии. Том 2. – Москва, 1995.
  7. Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии 2003, 1.
  8. Мартынов А.И., Мухин Н.А., Мусеев В.С. Внутренние болезни. Учебник для вузов. Том 2. – Москва, 2001.
  9. Подымова С.Д. Болезни печени. – Москва, 1984.
  10. Rasmussen H.H., Fallingborg J.F., Mortensen P.B. et al. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease // Scand. J. Gastroenterol/ – 1997. – Vol. 32 (6). – P. 604–610
  11. Sherlock Sh., Pooley Y. Diseases of the Liver and biliary System Blackwell Science. – 10th edition. – 714 p.
  12. The Merck Manual of diagnosis and therapy / Ed. M.H. Beers, R. Berkow, 1999, [Merck Research Laboratories, Division of Merck A. Co inc. 17th edition. – P. 2833.

## ***Цирози печінки. Сучасні підходи до лікування***

**І.Л. Кляритська**

У статті підсумовані дані що стосуються етіопатогенезу, розповсюдження, класифікації, діагностики цирозів печінки різного генезу, викладені сучасні погляди на ведення пацієнтів з цирозами печінки, дані практичні рекомендації. Особливу увагу приділено застосуванню підтримуючій терапії у пацієнтів с компенсованим цирозом печінки із застосуванням вітамінних засобів, а також використанню вітамінів групи В в терапії алкогольної полінейропатії.

## ***Liver cirrhoses. Modern concepts of treatment***

**I.L. Klyaritskaya**

The article summarized data concerning etiology, pathogenesis, spreading, classification, diagnosis of liver cirrhosis of different etiology. Modern approaches to liver cirrhosis management as well as practical guidelines are given. High emphasis is placed on maintenance therapy in patients with compensated liver cirrhosis using vitamins, and on taking of B group vitamins in the treatment of alcoholic polyneuropathy.